

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРИЛЕПТАЛ

(TRILEPTAL®)

Склад:

діюча речовина: oxcarbazepine;

1 таблетка містить 300 мг або 600 мг окскарбазепіну;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, кросповідон, магнію стеарат, тальк, титану діоксид (Е 171); для таблеток по 300 мг: макрогол 8000, заліза оксид жовтий (Е 172); для таблеток по 600 мг:

макрогол 4000, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

300 мг: овальні, злегка двоопуклі таблетки жовтого кольору з рисками з обох боків та відбитком: із одного боку «TE», риска, перевернуте «TE», з іншого – «CG», риска, перевернуте «CG».

600 мг: овальні, злегка двоопуклі таблетки світло-рожевого кольору з рисками з обох боків та відбитком: із одного боку «TF», риска, перевернуте «TF», з іншого – «CG», риска, перевернуте «CG».

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що діють на нервову систему. Протиепілептичні препарати. Похідні карбоксаміду. Код АТХ N03A F02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакологічна активність окскарбазепіну зумовлена, в першу чергу, дією його метаболіту (моногідроксипохідна, МГП). Механізм дії окскарбазепіну та МГП пов'язаний, головним чином, з блокадою потенціалзалежних натрієвих каналів, що призводить до стабілізації надмірно збуджених мембран нейронів, пригніченню повторюваних нейрональних розрядів та зменшенню поширення синаптичних імпульсів. Крім того, збільшилась провідність іонів калію та модуляція високопотенційних активованих кальцієвих каналів, що можуть також сприяти протисудомним ефектам. Не було виявлено значущих взаємодій з нейромедіаторами мозку або центрами модулятора рецепторів.

Дослідження на тваринах показали, що окскарбазепін та його активний метаболіт (МГП) є сильнодіючими та ефективними протисудомними засобами. Вони захищали тварин від генералізованих тоніко-клонічних та меншою мірою – від клонічних епілептичних нападів та припиняли або зменшували частоту хронічних рецидивних парціальних нападів у тварин з алюмінієвими імплантатами. При щоденному лікуванні тварин упродовж 5 днів або 4 тижнів окскарбазепіном або МГП відповідно стійкості (тобто послаблення протисудомної активності) відносно тоніко-клонічних нападів не спостерігалось.

Клінічна ефективність

Трилептал застосовується як протиепілептичний препарат як у монотерапії, так і в комбінованій терапії і може замінити інші протиепілептичні препарати, які не забезпечують недостатнього контролю нападів.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Окскарбазепін швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Щонайменше 95% всмоктується після прийому в формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Після перорального застосування Трилепталу окскарбазепін повністю всмоктується та значною мірою метаболізується до його фармакологічно активного метаболіту (МГП).

Після одноразового прийому дози 600 мг Трилепталу здоровими добровольцями чоловічої статі натще середнє значення C_{max} МГП становило 31,5 мкмоль/л з відповідною медіаною t_{max} 5 годин.

Під час дослідження балансу маси у людей тільки 2 % загальної радіоактивності в плазмі було обумовлено незміненим окскарбазепіном, приблизно 70 % – МГП, а решта – незначними другорядними метаболітами, які швидко виводяться.

Їжа не впливає на швидкість та ступінь всмоктування окскарбазепіну. Отже, Трилептал можна приймати незалежно від вживання їжі.

Розподіл

Очікуваний об'єм розподілу МГП становить 49 літрів.

Приблизно 40 % МГП зв'язується з білками сироватки крові, в основному з альбуміном. У терапевтично відповідному діапазоні ступінь зв'язування не залежить від концентрації препарату в сироватці крові. Окскарбазепін та МГП не зв'язуються з альфа-1-кислим глікопротеїном.

Окскарбазепін та МГП проникають через плаценту. В одному випадку концентрації МГП були однаковими в плазмі новонародженого та матері.

Біотрансформація

Оскарбазепін за допомогою цитозольних ферментів швидко перетворюється в печінці до МГП, що несе основну відповідальність за фармакологічний ефект Трилепталу. Надалі МГП метаболізується шляхом кон'югації з глюкуроною кислотою. Невеликі кількості (4 % від дози) окислюються до фармакологічно неактивного метаболіту (10, 11-дигідроксипохідна, ДГП).

Виведення

Оскарбазепін виводиться з організму, головним чином, у вигляді метаболітів, переважно нирками. Більше ніж 95 % дози виводиться із сечею, причому менше ніж 1 % – у вигляді незміненого оскарбазепіну. Виведення з калом становить менше 4 % прийнятої дози. Приблизно 80 % дози виводиться із сечею у вигляді глюкуронідів МГП (49 %) або незміненого МГП (27 %), тоді як кількість неактивного ДГП становить приблизно 3 %, а кон'югати оскарбазепіну – 13 % дози.

Значення періоду напіврозпаду оскарбазепіну – 1,3–2,3 години, тоді як очевидний період напіврозпаду МГП у плазмі становив у середньому $9,3 \pm 1,8$ години.

Пропорційність дози

Стаціонарні плазмові концентрації МГП у пацієнтів досягаються протягом 2–3 днів при прийомі Трилепталу двічі на день. У стаціонарному стані фармакокінетика МГП є лінійною та демонструє пропорційність дози в діапазоні доз 300–2400 мг/день.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції печінки

Фармакокінетика та метаболізм оскарбазепіну та МГП після одноразового перорального прийому дози 900 мг препарату оцінювалися у здорових добровольців та у пацієнтів з порушенням функції печінки. Порушення функції печінки легкого та помірного ступеня не впливають на фармакокінетику оскарбазепіну та МГП. Трилептал не досліджувався у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Існує лінійна залежність між кліренсом креатиніну та нирковим кліренсом МГП. При одноразовому прийомі 300 мг Трилепталу у пацієнтів з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) період напіврозпаду МГП збільшується на 60–90 % (16–19 годин), а АUC збільшується у 2 рази порівняно з дорослими пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Діти

Фармакокінетику Трилепталу оцінювали в ході клінічних досліджень за участю пацієнтів дитячого віку, які приймали Трилептал в діапазоні доз 10–60 мг/кг/день. Кліренс МГП з поправкою на масу тіла знижується, оскільки вік та маса збільшуються, наближаючись до

показників дорослих пацієнтів. Середній кліренс у дітей віком від 1 місяця до 4 років на 93% більший, ніж у дорослих. Таким чином, експозиція МГП у цих дітей очікується приблизно вдвічі більшою, ніж у дорослих, які отримують подібну дозу, з поправкою на масу тіла. Кліренс за середньою масою тіла у дітей віком від 4 до 12 років приблизно на 43 % вищий за кліренс у дорослих пацієнтів. Отже, вплив МГП у цих дітей, як очікується, при лікуванні аналогічними дозами з поправкою на масу тіла становить приблизно 2/3 показника у дорослих. Оскільки маса тіла збільшується, очікується, що у пацієнтів, віком від 13 років кліренс МГП з поправкою на масу тіла досягне показника дорослих пацієнтів.

Вагітність

Дані, отримані в обмеженої кількості жінок, вказують на поступове зниження плазмових рівнів МГП протягом вагітності.

Пацієнти літнього віку

Після прийому Трилепталу одноразово (в дозі 300 мг) і повторно (в дозі 600 мг/день) у добровольців літнього віку (60–82 років) максимальні плазмові концентрації та значення AUC для МГП були на 30–60 % вищими, ніж у добровольців молодшого віку (18–32 років). Порівняння показників кліренсу креатиніну у добровольців молодшого та літнього віку вказують на те, що така відмінність пов'язана з віковим зменшенням кліренсу креатиніну. Немає потреби в особливих рекомендаціях щодо дозування, оскільки терапевтичні дози підбирають індивідуально.

Стать

Не спостерігалось жодних фармакокінетичних відмінностей залежно від статі у дітей, дорослих або осіб літнього віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування парціальних нападів із вторинно генералізованими тоніко-клонічними нападами або без них, як монотерапія або додаткова терапія у дорослих та дітей віком від 6 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до окскарбазепіну, еслікарбазепіну або до будь-яких допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Індукція синтезу ферментів

Окскарбазепін та його фармакологічно активний метаболіт (моногідроксипохідна, МГП) є слабкими *in vitro* та *in vivo* індукторами ферментів CYP3A4 і CYP3A5 цитохрому P450, відповідальних за метаболізм дуже великої кількості препаратів, зокрема дигідропіридинових антагоністів кальцію (наприклад фелодипіну), імунодепресантів (наприклад циклоспорину, такролімусу), пероральних контрацептивів (див. нижче) та деяких інших протиепілептичних лікарських засобів (наприклад карбамазепіну), що призводить до зниження плазмових концентрацій цих лікарських засобів (у таблиці 1 викладено результати стосовно інших протиепілептичних лікарських засобів).

Окскарбазепін та МГП *in vitro* є слабкими індукторами УДФ-глюкуронілтрансфераз (вплив на особливі ферменти в цьому класі невідомий). Отже, окскарбазепін та МГП *in vivo* можуть незначно індукувати вплив на метаболізм лікарських засобів, які виводяться, головним чином, за допомогою кон'югації через УДФ-глюкуронілтрансферази. На початку лікування Трилепталом або при зміні дози для досягнення нового рівня індукції може бути потрібно 2-3 тижні.

У разі відміни терапії Трилепталом може виникнути потреба у зменшенні дози супутніх препаратів, рішення про яке слід приймати на основі клінічного нагляду та/або показників плазмового рівня препарату. Індукція, ймовірно, поступово знижується через 2-3 тижні після відміни терапії.

Гормональні контрацептиви. Показано, що Трилептал впливає на два компоненти пероральних контрацептивів – етинілестрадіол та левоноргестрел. Середні значення AUC етинілестрадіолу та левоноргестрелу знижувалися на 48-52 % та 32-52 % відповідно. Інші гормональні контрацептиви не вивчалися. Отже, супутній прийом Трилепталу з гормональними контрацептивами може призвести до неефективності цих контрацептивів. Необхідно застосовувати інший надійний метод контрацепції.

Пригнічення синтезу ферментів

Окскарбазепін та МГП пригнічують CYP2C19. Отже, при спільному застосуванні Трилепталу у високих дозах з лікарськими засобами, які в основному метаболізуються за допомогою CYP2C19 (наприклад з фенітоїном), може виникнути взаємодія. Плазмові рівні фенітоїну підвищувалися на 40 % при призначенні доз Трилепталу, які перевищували 1200 мг/день (у таблиці 1 викладено результати стосовно інших протисудомних препаратів). У такому випадку може бути необхідним зниження дози фенітоїну, що застосовується супутньо.

Протиепілептичні лікарські засоби

Потенційні взаємодії між Трилепталом та іншими протиепілептичними лікарськими засобами оцінювалися в ході клінічних досліджень. Інформація про вплив цих взаємодій на середні значення AUC та C_{min} викладено в таблиці 1.

Таблиця 1

Інформація про взаємодію протиепілептичних препаратів із Трилепталом

Протиепілептичний лікарський засіб Спільний прийом	Вплив Трилепталу на протиепілептичний лікарський засіб, C_{min}	Вплив протиепілептичного лікарського засобу на МГП** AUC:
---	--	--

Карбамазепін	Зниження на 0-22 % (підвищення рівня карбамазепіну- епоксиду на 30 %)	Зниження на 40 %
Клобазам	Не досліджувався	Вплив відсутній
Фелбамат	Не досліджувався	Вплив відсутній
Ламотриджин	Вплив відсутній (*)	Вплив відсутній
Фенобарбітон	Підвищення на 14-15 %	Зниження на 30-31 %
Фенітоїн	Підвищення на 0-40 %	Зниження на 29-35 %
Вальпроєва кислота	Вплив відсутній	Зниження на 0-18 %

* Не впливає на C_{min}, AUC або C_{max})

** МГП: моногідрокси похідна (фармакологічно активний метаболіт окскарбазепіну)

Було показано, що у дорослих сильнодіючі індуктори синтезу ферментів цитохрому P450 (тобто карбамазепін, рифампіцин, фенітоїн та фенобарбітал) знижують рівні МГП у плазмі крові на 29-40 %. Тому необхідний моніторинг рівнів плазми та/або корекція дози, якщо один або декілька цих лікарських засобів застосовують разом з окскарбазепіном. У дітей віком 6-12 років кліренс МГП збільшувався приблизно на 35 % при прийомі одного з трьох протиепілептичних препаратів, які індукують синтез ферментів, порівняно з монотерапією. Комбінована терапія Трилепталом та ламотриджином призводила до підвищення ризику виникнення небажаних явищ (нудоти, сонливості, запаморочення та головного болю). При одночасному прийомі з Трилепталом одного або кількох протиепілептичних препаратів можна розглянути в індивідуальному порядку можливість корегування дози протиепілептичних препаратів та/або корегування дози Трилепталу. Це особливо стосується пацієнтів дитячого віку, які одночасно отримували ламотриджин.

При прийомі Трилепталу самоіндукція ферментів не спостерігалася.

Взаємодії з іншими лікарськими засобами

Циметидин, еритроміцин, вілоксазин, варфарин та декстропропаксифен не впливали на фармакокінетику МГП.

Взаємодія між окскарбазепіном та препаратами ІМАО теоретично можлива з огляду на структурний зв'язок окскарбазепіну з трициклічними антидепресантами.

Трициклічні антидепресанти

Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій при проведенні клінічних досліджень.

Фармакодинамічні взаємодії

Комбінована терапія препаратами літію та окскарбазепіном може підвищувати нейротоксичність.

Особливості застосування.

Підвищена чутливість

Реакції гіперчутливості, включаючи реакції I класу та інші реакції гіперчутливості, були

zareєстровані під час лікування окскарбазепіном. Якщо розвиваються такі симптоми, прийом Трилепталу слід припинити і перейти на лікування іншим протиепілептичним препаратом.

Протягом післяреєстраційного періоду отримано повідомлення про реакції підвищеної чутливості I класу (негайні), які включали висипання, набряк, свербіж, кропив'янку, диспное, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк до анафілаксії. Випадки анафілактичного та ангіоневротичного набряку, при яких були задіяні гортань, голосова щілина, губи та повіки, zareєстровані у пацієнтів після прийому першої дози або наступних доз Трилепталу. Якщо у пацієнта розвиваються такі реакції після лікування Трилепталом, препарат слід відмінити та розпочати альтернативне лікування.

Пацієнтів, у яких спостерігалися реакції підвищеної чутливості на карбамазепін, потрібно проінформувати про те, що приблизно у 25-30 % таких пацієнтів можливе виникнення реакції підвищеної чутливості (наприклад тяжкі шкірні реакції) при прийомі Трилепталу. З цієї причини пацієнтів перед початком терапії Трилепталом необхідно запитати про попереднє лікування карбамазепіном. Пацієнти з реакцією гіперчутливості на карбамазепін в анамнезі, як правило, можуть застосовувати Трилептал, тільки якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик.

Реакції підвищеної чутливості, включаючи реакції мультиорганної гіперчутливості, спостерігались як у дорослих, так і у дітей у близькій часовій асоціації (переважно протягом перших 3 тижнів, можливо і пізніше) з початком лікування; вони також можливі і в пацієнтів без підвищеної чутливості до карбамазепіну в анамнезі. Симптоми сильно варіювалися. Подібні реакції можуть проявлятися не лише лихоманкою і висипом, але поширюватися і на шкіру, печінку, кровоносну та лімфатичну систему та інші органи, як окремо, так і разом у вигляді системної реакції. При появі симптомів, що вказують на реакції підвищеної чутливості, Трилептал слід відмінити негайно.

Були повідомлення про астенію, свербіж, артралгію, припухлість суглобів, лімфаденопатію, спленомегалію, гематологічні відхилення (наприклад еозинофілію, тромбоцитопенію, нейтропенію), набряк легенів, інтерстиціальні зміни легенів, аномальні печінкові тести, гепатити, протеїнурію, олігурію, інтерстиціальний нефрит, ниркову недостатність та гепаторенальний синдром. Симптоми можуть виникнути також і в інших органах. Деякі випадки призвели до госпіталізації, окремі з них вважаються небезпечними для життя.

Дерматологічні ефекти

Про серйозні шкірні реакції, в тому числі про синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) та мультиформну еритему, пов'язані із застосуванням Трилепталу, повідомлялося дуже рідко. Пацієнтам із серйозними шкірними реакціями може бути потрібна госпіталізація, оскільки вони можуть загрожувати життю та в дуже рідкісних випадках можуть бути летальними. Віще перераховані випадки, пов'язані із застосуванням Трилепталу, спостерігались як у дітей, так і в дорослих. Медіана часу до появи реакції становила 19 днів. Повідомлялося про кілька окремих випадків рецидиву серйозної шкірної реакції при повторному призначенні Трилепталу. Пацієнтів, у яких розвивається реакція шкіри на лікування Трилепталом, потрібно оперативно обстежити, а сам Трилептал негайно відмінити, окрім випадків, коли очевидна відсутність зв'язку між висипанням та прийомом препарату. У разі відміни лікування необхідно приділити увагу заміні Трилепталу іншою протиепілептичною медикаментозною терапією для уникнення нападів у результаті відміни препарату. Трилептал не слід призначати повторно тим пацієнтам, яким терапію було відмінено через реакції підвищеної чутливості.

Існує все більше доказів того, що різні HLA алелі відіграють певну роль у зв'язку з несприятливими імунними та шкірними реакціями у схильних до цього пацієнтів.

Асоціація з алелем HLA-B*1502

Ретроспективні дослідження за участі пацієнтів китайського або тайського походження свідчать про сильну кореляцію між шкірними реакціями SJS/TEN, пов'язаними з використанням карбамазепіну, і наявністю алеля людського лейкоцитарного антигену (HLA)-B*1502. Оскільки хімічна будова окскарбазепіну подібна до карбамазепіну, у пацієнтів з алелем HLA-B*1502 також є підвищений ризик шкірних реакцій SJS/TEN на окскарбазепіном. Деякі дані також описують таку асоціацію з окскарбазепіном.

Поширеність носіїв цього алелю становить близько 20% на Філіппінах, 13,5% у В'єтнамі, 2-12% китайського населення Ханши, принаймні 8% у Тайланді та 2-6% у Кореї та Індії. На відміну від цього, поширеність алелю HLA-B*1502 є незначною (<1%) у кавказьких, африканських, японських, корінних американських та латиноамериканських популяціях.

Значення, наведені тут, стосуються поширеності гомозиготних носіїв алелів. Частка гетерозигот (і, отже, людей з потенційно підвищеним ризиком шкірних реакцій) майже вдвічі вища.

Пацієнтів з підвищеним ризиком побічних реакцій через їх походження потрібно перевірити перед початком лікування Трилепталом, щоб визначити, чи є вони носіями алеля HLA-B*1502. Трилептал не слід застосовувати пацієнтам, які отримали позитивну відповідь при перевірці, за винятком тих випадків, коли переваги чітко перевершують ризики. При прийнятті рішення стосовно терапії необхідно мати на увазі, що HLA-B*1502 також є фактором ризику для інших протизапальних препаратів. Скринінг на HLA-B*1502 не потрібний у групах населення з низькою поширеністю алеля. Аналогічним чином скринінг не підходить для пацієнтів, які вже використовували Трилептал протягом тривалого періоду часу, оскільки SJS/TEN зазвичай спостерігається лише протягом перших кількох місяців терапії.

Асоціація з алелем HLA-A*3101

Людський лейкоцитарний антиген (HLA)-A*3101 може бути фактором ризику для розвитку таких несприятливих шкірних реакцій, як SJS/TEN, висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP) та макулопапулярний висип. Зокрема, є дані, які свідчать про те, що алель HLA-A*3101 асоціюється з підвищеним ризиком шкірних реакцій, викликаних карбамазепіном (SJS/TEN, DRESS, AGEP), та макулопапулярним висипом.

Поширеність цього алеля дуже відрізняється в різних етнічних популяціях. Поширеність у європейського населення становить приблизно 2-5% і близько 10% у населення Японії. За оцінками, поширеність цього алеля становить менше 5% у більшості населення Австралії, Азії, Африки та Північної Америки.

Значення, наведені тут, стосуються поширеності гомозиготних носіїв алелів. Частка гетерозигот (і, отже, людей з потенційно підвищеним ризиком шкірних реакцій) майже вдвічі вища.

Скринінг для HLA-A*3101 не рекомендується в групах населення з низьким рівнем поширеності. Аналогічно скринінг не підходить для пацієнтів, які вже тривалий час використовували Трилептал, оскільки SJS/TEN, DRESS, AGEP та макулопапулярний висип

зазвичай спостерігаються лише в перші кілька місяців терапії.

Пацієнтів європейського чи японського походження, носії алеля HLA-A*3101, можна лікувати Трилепталом за умови, що користь перевищує ризики.

Результати генетичного скринінгу не заміщають належного моніторингу стану пацієнта, особливо, якщо ризик серйозних шкірних реакцій може підвищуватися внаслідок впливу інших факторів фактори (таких як супутні захворювання).

Ризик загострення нападу

Повідомлялося про ризик загострення нападу при застосуванні Трилепталу. Ризик загострення захворювання в основному існує у дітей, але він також можливий у дорослих. У разі загострення нападу прийом Трилепталу слід припинити.

Гіпонатріємія

У 2,7 % пацієнтів, які отримували Трилептал, спостерігалось зниження рівня натрію в сироватці крові нижче 125 ммоль/л, яке було зазвичай безсимптомним та не потребувало корекції лікування. Досвід клінічних досліджень говорить про те, що рівні сироваткового натрію повертаються до норми після зниження дози Трилепталу, відміни препарату або консервативного лікування пацієнта (наприклад обмеження споживання рідини). У пацієнтів з попередніми захворюваннями нирок, пов'язаними з низьким рівнем натрію (наприклад, синдром невідповідної секреції АДГ), або у пацієнтів, які одночасно отримували препарати, що знижують рівень натрію (наприклад діуретики, десмопресин), а також НПЗП (наприклад індометацин), до початку терапії Трилепталом слід виміряти сироваткові рівні натрію. Пізніше рівні натрію в сироватці необхідно виміряти приблизно через два тижні і потім один раз на місяць упродовж перших трьох місяців терапії або залежно від клінічної потреби. Ці фактори ризику особливо можуть стосуватися пацієнтів літнього віку. Щодо пацієнтів, які отримують Трилептал, на початку прийому засобів, що знижують рівень натрію, необхідно дотримуватися такого самого підходу до оцінки рівня натрію. Якщо клінічні симптоми, що вказують на розвиток гіпонатріємії, спостерігаються на тлі терапії Трилепталом, можна розглянути можливість вимірювання рівня натрію в сироватці крові. У інших пацієнтів оцінку сироваткового натрію можна проводити як частину їх стандартних лабораторних досліджень.

Дуже рідко при терапії Трилепталом може розвинути клінічно значуща гіпонатріємія ($\text{Na} < 125$ ммоль/л). Це, як правило, відбувалося протягом перших 3 місяців лікування, хоча були пацієнти, в яких вперше натрій в сироватці досяг рівня < 125 ммоль/л через рік після початку терапії. Також були виявлені випадки судомних нападів, дезорієнтація, депресивний рівень свідомості, енцефалопатія, порушення зору (наприклад розмитість зору), блювання, нудота та дефіцит фолієвої кислоти.

У окремих випадках при терапії Трилепталом може виникнути синдром невідповідної секреції АДГ (SIADH).

Існуюча серцева недостатність

Усіх пацієнтів із серцевою недостатністю та вторинною серцевою недостатністю необхідно регулярно зважувати для визначення наявності затримки рідини. У разі затримки рідини або погіршення стану серця слід перевірити сироватковий рівень натрію. Якщо спостерігається гіпонатріємія, то обмеження кількості води є важливим заходом лікування. Оскільки в дуже рідкісних випадках окскарбазепін може призводити до порушення серцевої провідності, варто

дуже уважно спостерігати за пацієнтами з попереднім порушенням провідності (наприклад з атріовентрикулярною блокадою, аритмією).

Гіпотиреоз

Гіпотиреоз – дуже рідкісний побічний ефект застосування окскарбазепіну. Зважаючи на важливість гормонів щитовидної залози для дитячого розвитку після народження, доцільно проводити тест на функцію щитовидної залози перед початком терапії Трилепталом у педіатричній віковій групі, особливо у дітей віком від 2 років. У дитячій віковій групі також рекомендується проводити моніторинг функції щитовидної залози під час терапії Трилепталом. У пацієнтів з гіпотиреозом рекомендується моніторинг функції щитовидної залози, щоб визначити дозу для замісної гормональної терапії.

Функція печінки

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гепатиту, який у більшості випадків регресував зі сприятливим прогнозом. При підозрі на захворювання печінки слід оцінити функцію печінки і розглянути можливість відміни Трилепталу.

Гематологічні ефекти

Протягом післяреєстраційного періоду в дуже рідкісних випадках повідомлялося про агранулоцитоз, апластичну анемію і панцитопенію у пацієнтів, які отримували лікування Трилепталом. При розвитку будь-якої ознаки вираженого пригнічення кісткового мозку слід розглянути можливість відміни лікарського засобу.

Суїцидальна поведінка

Повідомлялося про суїцидальні думки та поведінку у пацієнтів, які отримували лікування протиепілептичними засобами за кількома показаннями. Існує невелике підвищення ризику появи суїцидальних думок та поведінки. Механізм цього ризику невідомий, а наявні дані не виключають можливості підвищення ризику при прийомі окскарбазепіну.

Тому пацієнтів потрібно перевірити на наявність суїцидальних думок та поведінки і розглянути можливість призначення відповідного лікування. Пацієнтам (та особам, які про них піклуються) слід рекомендувати звернутися за медичною допомогою при появі суїцидальних думок або поведінки.

Функція нирок

У пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв.) терапію Трилепталом рекомендується проводити з обережністю, особливо стосовно початкової дози та збільшення титрування дози.

Були повідомлення про зниження мінеральної густини кісткової тканини до явного остеопорозу з виникненням переломів при тривалому застосуванні Трилепталу. Точний механізм, за допомогою якого окскарбазепін впливає на метаболізм кісток, на сьогодні не вивчений.

Гормональні контрацептиви

Пацієнток репродуктивного віку варто попередити, що супутній прийом Трилепталу з гормональними контрацептивами може призвести до неефективності такого типу

контрацептивів. При застосуванні Трилепталу рекомендовані інші види контрацепції.

Необхідно виключити або лікувати дефіцит вітаміну B₁₂.

Алкоголь

Вживання алкогольних напоїв на тлі терапії Трилепталом може спричинити кумулятивний седативний ефект.

Відміна терапії

Як і при застосуванні всіх протиепілептичних лікарських засобів, Трилептал слід відмінити поступово для мінімізації потенційного збільшення частоти нападів або епілептичного статусу. Якщо різка відміна Трилепталу неминуха, зокрема через тяжкі несприятливі ефекти, підходящий лікарський засіб потрібно вводити (наприклад внутрішньовенно або ректально діазепам, фенітоїн) протягом періоду переходу до іншого протиепілептичного препарату; стан пацієнта при цьому слід ретельно контролювати.

Оскарбазепін має більш слабкий фермент-індукуючий ефект, ніж карбамазепін. Доза інших комбінованих протиепілептичних препаратів може бути знижена.

Фертильність

Немає даних про вплив на фертильність у людей. Дослідження на тваринах не показали порушення фертильності, але виявили негативний вплив на параметри репродукційної функції жінок, тобто не можна виключити ризик погіршення жіночої фертильності.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Загальний ризик, пов'язаний з епілепсією та протиепілептичними лікарськими засобами

Було показано, що у дітей, народжених жінками з епілепсією, поширеність вроджених вад у 2-3 рази більша за частоту в загальній групі пацієнтів, яка становить приблизно 3 %. У групі пацієнтів, яка отримувала лікування, збільшення частоти вад спостерігалось при політерапії, проте якою мірою це залежить від медикаментозної терапії та/або захворювання, ще не з'ясовано.

Більше того, не можна переривати ефективну протиепілептичну терапію, оскільки загострення хвороби є дуже шкідливим як для вагітної, так і для плода.

Ризик, пов'язаний з окскарбазепіном

Кількість клінічних даних про прийом препарату під час вагітності лишається недостатньою для оцінки тератогенного потенціалу окскарбазепіну. Найбільш частими вродженими вадами розвитку, що виникають під час терапії окскарбазепіном, були дефект шлуночкової перегородки, дефект атріовентрикулярної перегородки, розщеплення губи та піднебіння, синдром Дауна, дисплазія кульшового суглоба (однобічна або двобічна), туберкульоз та вроджена аномалія вуха. За даними Північноамериканського реєстру вагітності, частота

серйозних вроджених вад розвитку, визначених як структурні аномалії, які є хірургічними, медичними або косметичними, що були діагностовані протягом 12 тижнів від народження, становила 2,0% (95% CI, від 0,6 до 5,1%), якщо жінка одержує монотерапію окскарбазепіном в першому триместрі. У порівнянні з жінками, які не отримували протисудомні препарати під час вагітності, відносний ризик (BP) вродженої аномалії при застосуванні окскарбазепіну вагітними, становив 1,6 (95% CI, від 0,46 до 5,7). В дослідженнях на тваринах при рівнях доз, токсичних для організму самки, спостерігали підвищення числа випадків загибелі ембріонів, затримки розвитку та вад розвитку.

З огляду на вищевикладене необхідно мати на увазі:

- якщо жінка, яка отримує Трилептал, завагітніла або планує вагітність, слід уважно повторно оцінити застосування цього препарату. Варто призначати мінімальні ефективні дози та по можливості віддавати перевагу монотерапії принаймні протягом перших трьох місяців вагітності;
- пацієнтку необхідно проконсультувати стосовно можливості підвищення ризику вад розвитку та надати можливість проведення антенатального скринінгу;
- протягом вагітності не можна переривати ефективне протиепілептичне лікування окскарбазепіном, оскільки загострення хвороби є дуже шкідливим як для вагітної, так і для плода.

Моніторинг та профілактика

Протиепілептичні лікарські засоби можуть спричинити дефіцит фолієвої кислоти, що, можливо, впливатиме на розвиток аномалій плода. Рекомендований прийом добавок із фолієвою кислотою до та протягом вагітності. Оскільки ефективність прийому таких добавок не доведена, можна запропонувати спеціальне антенатальне діагностування навіть тим жінкам, які додатково отримують фолієву кислоту.

Дані, отримані в обмеженої кількості жінок, вказують на те, що плазмові рівні активного метаболіту окскарбазепіну, 10-моногідроксипохідного (МГП), протягом вагітності можуть поступово знижуватися. Рекомендований ретельний моніторинг клінічної відповіді у жінок, які отримують терапію Трилепталом, упродовж вагітності для забезпечення адекватного контролю нападів, що зберігаються. Слід розглядати необхідність визначення змін концентрацій МГП у плазмі крові. Якщо протягом вагітності дози препарату підвищувалися, також необхідно розглянути можливість моніторингу плазмових рівнів МГП в післяпологовий період.

Новонароджені

Повідомлялося про порушення згортання крові у новонароджених, спричинені протиепілептичними засобами. Як запобіжний захід слід застосовувати вітамін K₁ протягом останніх кількох тижнів вагітності та новонародженому.

Рідкі випадки гіпокальціємії спостерігались у новонароджених, матері яких під час вагітності лікувалися протиепілептичними препаратами. Ці випадки були обумовлені порушеннями метаболізму фосфату кальцію та мінералізації кісток.

Жінки репродуктивного віку та протизаплідні заходи

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосовувати високоефективні методи контрацепції під час терапії Трилепталом (бажано негормональні, наприклад

внутрішньоматкові імплантанти). Трилептал може призвести до недостатності терапевтичного ефекту контрацептивів, що містять пероральний етинілестрадіол (ЕЕ) та левоноргестрел (СПГ).

Період годування груддю

Окскарбазепін та його активний метаболіт (МГП) проникають у грудне молоко. Для обох сполук співвідношення концентрації в грудному молоці до концентрації в плазмі дорівнювало 0,5. Вплив Трилепталу на немовля через грудне молоко невідомий. Отже, у разі необхідності лікування слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Застосування Трилепталу було пов'язано з небажаними реакціями, такими як запаморочення, сонливість, атаксія, диплопія, розмитість зору, порушення зору, гіпонатріємія та зниження свідомості; особливо на початку терапії або у зв'язку з коригуванням дози (частіше під час фази титрування). Отже, пацієнтів необхідно попередити про можливе порушення їх фізичної та/або психічної здатності працювати з механізмами або керувати транспортними засобами.

Спосіб застосування та дози.

У разі монотерапії та додаткової терапії лікування Трилепталом починається з клінічно ефективної дози, розділеної на 2 прийоми. Дозу можна збільшити залежно від клінічної відповіді пацієнта. При заміні інших протиепілептичних лікарських засобів на Трилептал слід поступово знижувати дозу супутнього протиепілептичного препарату(-ів) на початку застосування Трилепталу. Оскільки загальне навантаження на пацієнта протиепілептичними лікарськими засобами збільшується, дози супутніх протиепілептичних препаратів, можливо, потрібно знизити та/або дозу Трилепталу потрібно збільшувати більш повільно.

Трилептал можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Нижченаведені рекомендації з дозування стосуються всіх пацієнтів за відсутності в них порушення функції нирок. Немає потреби контролювати рівень препарату в плазмі крові з метою оптимізації терапії Трилепталом.

Проте моніторинг концентрації МГП в плазмі слід проводити під час лікування Трилепталом, щоб виключити невідповідність режиму лікування або в ситуаціях, коли очікується зміна кліренсу МГП, таких як:

- зміни функції нирок (див. «Пацієнти з порушенням функції нирок» нижче);
- вагітність (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Фармакологічні властивості»);
- супутнє застосування препаратів, що стимулюють ферменти печінки (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Доза Трилепталу може бути скорегована в ситуаціях, зазначених вище (залежно від концентрації в плазмі, що вимірюється через 2–4 години після застосування) для підтримки

максимальної концентрації МГП в плазмі <35 мг/л. Залежний від маси тіла кліренс МГП (л/год/кг) у дітей є значно вищим, ніж у дорослих.

Таблетки мають лінію поділу і можуть бути розділені на дві половини для того, щоб пацієнту було легше ковтати таблетку. Проте таблетку не можна ділити на дві рівні дози. Дорослі

Монотерапія

Застосування Трилепталу слід розпочинати з дози 600 мг/день (8–10 мг/кг/день), розділеної на два прийоми. При наявності клінічних показань дозу можна збільшити з приблизно тижневими інтервалами не більше ніж на 600 мг на день від початкової дози до досягнення бажаної клінічної відповіді. Терапевтичний ефект спостерігається в діапазоні доз 600–2400 мг на день.

Контрольовані дослідження монотерапії за участю пацієнтів, які не отримують у даний час протиепілептичних лікарських засобів, показали, що ефективною дозою є 1200 мг на день. Однак виявилось, що доза 2400 мг на день є ефективною у більш стійких до лікування пацієнтів, яких переводять на монотерапію Трилепталом з інших протиепілептичних лікарських засобів.

У контрольованих умовах стаціонару підвищення дози до 2400 мг на день було досягнуто протягом 48 годин.

Додаткова терапія

Застосування Трилепталу слід розпочинати з дози 600 мг/день (8–10 мг/кг/день), розділеної на два прийоми. За наявності клінічних показань дозу можна збільшувати приблизно з тижневими інтервалами не більше ніж на 600 мг на день від початкової дози до досягнення бажаної клінічної відповіді. Терапевтичні ефекти спостерігаються в діапазоні доз 600–2400 мг на день.

Контрольоване дослідження додаткової терапії показало, що ефективними є добові дози від 600 до 2400 мг/день, причому більшість пацієнтів реагують на дозу 900 мг на добу.

Контрольовані дослідження монотерапії у пацієнтів, які раніше не отримували протиепілептичні препарати, показали ефективність щоденної дози 1200 мг.

Більшість пацієнтів не була здатна переносити дозу 2400 мг/день без зменшення дози супутніх протиепілептичних препаратів, головним чином, через небажані явища з боку ЦНС. У ході клінічних досліджень систематично не вивчалось застосування добових доз, вищих 2400 мг.

Пацієнти літнього віку(віком від 65 років)

Недоцільно регулювати дозу залежно від віку, оскільки терапевтична доза окскарбазепіну визначається індивідуально.

Корекція дози рекомендована пацієнтам літнього віку з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв).

Діти

Рекомендовано застосовувати Трилептал дітям віком від 6 років.

При монотерапії та додатковій терапії лікування Трилепталом слід розпочинати з дози 8–10 мг/кг/день, розділеної на два прийоми. При додатковій терапії терапевтичні ефекти спостерігаються при середній підтримуючій дозі приблизно 30 мг/кг/день. При наявності клінічних показань дозу можна збільшувати з приблизно тижневими інтервалами не більше ніж на 10 мг/кг/день від початкової дози до максимальної дози 46 мг/кг/день для досягнення бажаної клінічної відповіді, і її слід досягти протягом двох тижнів.

У дослідженні комбінованої терапії у дітей та підлітків віком від 3 до 17 років, метою лікування яких було досягнення добової цільової дози 46 мг/кг/добу, середня добова доза становила 31 мг/кг/добу (діапазон: від 6 до 51 мг/кг/добу).

Максимальна рекомендована доза

Якщо клінічно показано, добову дозу можна збільшити з інтервалом один тиждень з кроком, що не перевищує 10 мг/кг/добу, до максимальної дози 60 мг/кг/добу для досягнення бажаного ефекту.

Вплив MHD-клінічного кліренсу що залежить від маси тіла на педіатричну дозу

У комбінованій терапії та монотерапії кліренс МГП (активний метаболіт окскарбазепіну) кліренс залежить маси тіла (л/год/кг) і значно вищий у дітей (особливо віком від 1 місяця до 4 років), ніж у дорослих. Тому дітям віком від 4 до 12 років може бути потрібна на 50% вища доза окскарбазепіну на 1 кг маси тіла.

Вплив ферментостимулюючих протиепілептичних препаратів що застосовуються одночасно, , на педіатричну дозу

Старші діти (≥ 4 років), які отримують ферментостимулюючі протиепілептичні препарати, можуть потребувати лише трохи більшої дози на 1 кг маси тіла, ніж ті, хто отримує монотерапію.

Для дітей, які не можуть ковтати таблетки, або у разі неможливості отримання необхідної дози препарату в лікарській формі таблеток, потрібно застосовувати окскарбазепін, суспензію оральну.

Всі вищезазначені рекомендації з дозування (для дорослих, пацієнтів літнього віку та для дітей) ґрунтуються на дозах, вивчених у ході клінічних досліджень для всіх вікових груп. Проте можна розглянути можливість початку лікування з більш низьких доз, коли це можливо.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Не потрібна корекція режиму дозування для пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю. Застосування Трилепталу не досліджувалося у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю. Отже, при лікуванні пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю слід виявляти обережність.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв) терапію Трилепталом слід розпочинати з половини звичайної початкової дози (300 мг/день), яку підвищують щонайменше з тижневими інтервалами до досягнення бажаної клінічної відповіді.

При підвищенні дози для пацієнтів з нирковою недостатністю може бути необхідним більш

ретельне спостереження.

Пацієнти, що страждають на гіпонатріємію, потребують пильного моніторингу рівня натрію.

Діти.

Трилептал не рекомендовано застосовувати дітям віком до 6 років, оскільки безпека та ефективність не були належним чином доведені.

Передозування.

Були отримані повідомлення про окремі випадки передозування. Максимальна прийнята доза становила приблизно 48000 мг. Всі пацієнти видужали після симптоматичного лікування. Симптоми передозування включають сонливість, запаморочення, нудоту, блювання, гіперкінезію, стомлюваність, гіпонатріємію, пригнічення дихання, подовження тривалості QT, диплопію, міоз, розмитість зору, атаксію, ністагм, тремор, порушення координації, судоми, головний біль, кому, втрату свідомості, дискінезію, агресію, збудження, сплутаність свідомості, гіпотензію та диспноє. Специфічного антидоту не існує. Належним чином слід призначати симптоматичне та підтримуюче лікування. Слід взяти до уваги видалення лікарського засобу шляхом промивання шлунка та/або його інактивації за допомогою прийому активованого вугілля.

Рекомендується моніторинг життєвих функцій, при цьому особлива увага приділяється порушенням електролітного балансу, серцевої провідності та дихання.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції, як сонливість, головний біль, запаморочення, двоїння в очах, нудота, блювання та втома, які виникали більше ніж у 10 % пацієнтів.

Категорія частоти визначається таким чином: дуже часто:  1/10; часто:  1/100 - < 1/10; нечасто:  1/1000 - < 1 /100; рідко:  1/10000 - < 1/1000; дуже рідко: < 1/10000; невідомо: неможливо встановити з наявних даних.

У рамках кожної групи за частотою побічні реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 2

З боку крові та лімфатичної системи	
Нечасто	Лейкопенія
Дуже рідко	Пригнічення кісткового мозку, апластична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія
З боку імунної системи	

Дуже рідко	Підвищена чутливість (включаючи мультиорганну гіперчутливість), яка характеризується такими особливостями, як висипання та гарячка. Можливі порушення інших органів або систем, таких як кровоносна та лімфатична системи (наприклад еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія, лімфаденопатія, спленомегалія), печінка (наприклад відхилення від норми результатів функціональних печінкових проб, гепатит), м'язи та суглоби (наприклад опухання суглобів, міалгія, артралгія), нервова система (наприклад печінкова енцефалопатія), нирки (наприклад протеїнурія, інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність), легені (наприклад диспное, набряк легенів, астма, бронхоспазми, інтерстиціальне захворювання легенів), ангіоневротичний набряк Анафілактичні реакції, реакції гіперчутливості
Невідомо	DRESS – синдром (висип з еозинофілією та системними симптомами)
<i>З боку ендокринної системи</i>	
Часто	Збільшення маси тіла
Дуже рідко	Гіпотиреоз
<i>З боку обміну речовин і харчування</i>	
Часто	Гіпонатріємія, частіше у літніх пацієнтів
Дуже рідко	Клінічно значуща гіпонатріємія, асоційована з такими симптомами, як судом, сплутаність мислення, пригнічений рівень свідомості, енцефалопатія (додаткові небажані ефекти зазначені також у розділі «Порушення з боку нервової системи»), порушення зору (наприклад розмитість зображення), блювання, нудота [†]
Невідомо	Гіпотиреоз; стан, подібний до синдрому невідповідної секреції АДГ із симптомами летаргії, нудотою, запамороченням, зниженням осмолярності в сироватці крові, блюванням, головним болем, сплутаністю свідомості або іншими неврологічними ознаками та симптомами
<i>З боку психіки</i>	
Часто	Сплутаність свідомості, депресія, апатія, збудженість (наприклад знервованість), афективна лабільність, сплутаність свідомості
<i>З боку нервової системи</i>	
Дуже часто	Сонливість, головний біль, запаморочення
Часто	Атаксія, тремор, ністагм, порушення уваги, амнезія
Невідомо	Розлади мовлення (включаючи дизартрію); частіше під час підвищення титрування дози Трилепталу.
<i>З боку органів зору</i>	
Дуже часто	Диплопія
Часто	Розмитість зображення, порушення зору
<i>З боку органів слуху та рівноваги</i>	
Часто	Вертиго
<i>Порушення з боку серця</i>	
Дуже рідко	Аритмія, атріовентрикулярна блокада
<i>Порушення з боку судин</i>	
Дуже рідко	Артеріальна гіпертензія
<i>З боку травної системи</i>	
Дуже часто	Нудота, блювання
Часто	Діарея, запор, біль у животі
Дуже рідко	Панкреатит та/або підвищення рівня ліпази та/або амілази

<i>З боку жовчовивідних шляхів та печінки</i>	
Нечасто	Підвищення рівня трансаміназ та/або лужної фосфатази
Дуже рідко	Гепатит
<i>Порушення з боку шкіри</i>	
Часто	Висипання, облісіння, акне
Нечасто	Кропив'янка
Дуже рідко	Ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), ангіоедема, мультиформна еритема, системний червоний вовчак
Невідомо	Набряк шкіри з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP)
<i>З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини</i>	
Дуже рідко	Системний червоний вовчак
Невідомо	Зменшення мінеральної щільності кісток, остеопенія, остеопороз, переломи (при тривалому застосуванні)
<i>Системні порушення та ускладнення у місці введення</i>	
Дуже часто	Втома
Часто	Астенія
<i>Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень</i>	
Нечасто	Підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня лужної фосфатази, амілази та ліпази в крові
Невідомо	Зниження Т4 (клінічна значущість незрозуміла)

<i>Травма та післяопераційні ускладнення</i>	
Невідомо	Падіння

* Згідно з класифікацією частоти за CIOMS III (Ради Міжнародних організацій з медичних наук).

† Дуже рідко протягом застосування Трилепталу може розвинутиися клінічно значуща гіпонатріємія ($\text{Na} < 125$ ммоль/л). Зазвичай вона виникає протягом перших 3 місяців лікування Трилепталом, хоча були пацієнти з сироватковим рівнем натрію, що вперше знижувався до показника < 125 ммоль/л більше ніж через 1 рік після початку терапії.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. за рецептом.

Виробник.

Новартіс Фарма С.п.А./Novartis Farma S.p.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Провінчіале Скіто 131, 80058 м. Торре Аннунциата (провінції Неаполь), Італія/ Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Italy.