

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ТРИЛЕПТАЛ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N015199/01
ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Трилептал®
**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ
НАИМЕНОВАНИЕ (МНН):** окскарбазепин
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки покрытые
пленочной оболочкой

СОСТАВ:

1 таблетка содержит:
действующее вещество:
окскарбазепин – 150,000 мг / 300,000 мг / 600,000 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид
коллоидный безводный, кросповидон, гипромеллоза,
магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая,
пленочная оболочка: готовая смесь для оболочки
белая (титана диоксид (E171), гипромеллоза,
макрогол 4000, тальк) для всех дозировок; готовая
смесь для оболочки желтая (краситель железа
оксид желтый (E172), гипромеллоза, макрогол 4000,
тальк) для дозировок 150 мг и 300 мг; готовая смесь
для оболочки черная (краситель железа оксид
черный (E172), гипромеллоза, макрогол 4000, тальк)
для дозировок 150 мг и 600 мг; готовая смесь для
оболочки красная (краситель железа оксид красный
(E172), гипромеллоза, макрогол 4000, тальк) для
дозировок 150 мг и 600 мг; гипромеллоза, макрогол
8000 и тальк для дозировки 300 мг.

ОПИСАНИЕ:

Дозировка 150 мг: таблетки светлого серо-зеленого
цвета, овальной формы, слегка двояковыпуклые, с
риской с двух сторон. На одной стороне выдавлено
«Т», риска, «D», на другой – «С», риска, «G».

Дозировка 300 мг: таблетки желтого цвета, овальной
формы, слегка двояковыпуклые, с риской с двух
сторон. На одной стороне выдавлено «TE», риска,
перевернутое «TE», на другой – «CG», риска,
перевернутое «CG».

Дозировка 600 мг: таблетки светло-розового цвета,
овальной формы, слегка двояковыпуклые, с риской
с двух сторон. На одной стороне выдавлено «TF»,
риска, перевернутое «TF», на другой – «CG», риска,
перевернутое «CG».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

противоэпилептическое средство.

АТХ код: N03AD02

фармакологически активного метаболита - МГП.
После однократного приема препарата Трилептал®
натощак в форме таблеток, покрытых оболочкой, в
дозе 600 мг у здоровых добровольцев мужского пола
средняя максимальная концентрация в плазме крови
(C_{max}) МГП составляет 31,5 мкмоль/л, среднее время
ее достижения (T_{max}) - около 5 часов.

После однократного приема препарата Трилептал®
натощак в форме суспензии в дозе 600 мг у
здоровых добровольцев мужского пола C_{max} МГП в
плазме крови составляет 24,9 мкмоль/л, T_{max} - около
6 часов. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
и суспензия для приема внутрь биоэквивалентны,
поскольку среднее геометрическое отношение
 C_{max} и площади под фармакокинетической кривой
«концентрация-время» (AUC) МГП при применении
однократной дозы окскарбазепина в форме таблеток и
в форме суспензии и в равновесном состоянии были
в диапазоне от 0,85 до 1,06 (90% доверительный
интервал).

Прием пищи не влияет на скорость и степень
всасывания окскарбазепина.

Распределение

Каждый объем распределения МГП составляет
49 литров. Приблизительно 40% МГП связывается
с белками плазмы крови, в основном с альбумином.
В терапевтическом диапазоне степень связывания
не зависит от концентрации окскарбазепина
в сыворотке крови. Окскарбазепин и МГП не
связываются с альфа-1-кислым гликопротеином.
Окскарбазепин и МГП проникают через
гематоплацентарный барьер. В одном случае были
зарегистрированы сходные значения концентрации
МГП в плазме крови у новорожденного ребенка и
его матери.

В фармакокинетических исследованиях
показано, что в плазме крови определяется 2%
окскарбазепина и 70% МГП; остальная часть
приходится на вторичные метаболиты, быстро
выводящиеся из плазмы крови.

Равновесные концентрации МГП в плазме крови
достигаются на 2-3 сутки при приеме препарата
Трилептал® 2 раза в сутки.

В равновесном состоянии фармакокинетические
параметры МГП линейны и дозозависимы в
диапазоне суточных доз 300 - 2400 мг.

Метаболизм

Окскарбазепин быстро метаболизируется
цитозольными ферментами печени до активного
метаболита МГП, который обуславливает
фармакологический эффект препарата. МГП



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Фармакологическая активность препарата Трилептал® (окскарбазепина) обусловлена в первую очередь действием его метаболита – 10-моногидроксипроизводного (МГП). Механизм действия окскарбазепина и его МГП связан в основном с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации перевозбужденных мембран нейронов, ингибированию возникновения серийных нейрональных разрядов и снижению синаптического проведения импульсов. Реализации противосудорожного действия препарата может также способствовать повышение проводимости для ионов калия и модуляция высокопороговых кальциевых каналов. Не отмечено значимого взаимодействия с нейромедиаторами или с модуляторными участками рецепторов.

Фармакодинамика

В экспериментальных исследованиях у животных показано, что окскарбазепин и МГП обладают выраженным противосудорожным действием. У грызунов продемонстрирована эффективность при генерализованных тонико-клонических судорогах и в меньшей степени – при клонических судорогах; у макак-резусов с алюминиевыми имплантатами отмечено купирование или уменьшение частоты развития хронических рецидивирующих парциальных судорог. У мышей и крыс не отмечено развития толерантности (т.е. ослабления противосудорожной активности) при ежедневном применении окскарбазепина и МГП в течение 5 дней или 4 недель соответственно.

Клиническая эффективность

Эффективность препарата Трилептал® при эпилептических приступах была продемонстрирована как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии у детей и взрослых.

Препарат Трилептал® может быть использован для замены других противосудорожных средств в тех случаях, когда при применении последних не достигается удовлетворительного терапевтического ответа.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь в таблетированной форме или в форме суспензии окскарбазепин быстро и практически полностью (>95%) всасывается в желудочно-кишечном тракте и в значительной степени метаболизируется с образованием

глюкуроновой кислотой. Незначительное количество МГП (около 4% дозы) окисляются с образованием неактивного метаболита 10, 11-дигидроксипроизводного (ДГП).

Выведение

Окскарбазепин выводится из организма в основном в виде метаболитов, преимущественно почками. Более 95% дозы выводится почками в виде метаболитов, менее 1% - в неизменном виде. Около 4% дозы выводится через кишечник. Приблизительно 80% дозы выводится в виде МГП, как в виде глюкуронидов (49%), так и в виде неизмененного МГП (27%); неактивный ДГП составляет около 3%, конъюгаты окскарбазепина – около 13% от дозы.

Окскарбазепин быстро выводится из плазмы крови, кажущийся период полувыведения составляет 1,3 – 2,3 часа. В отличие от окскарбазепина, кажущийся период полувыведения МГП составляет в среднем 9,3±1,8 часа.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пожилые пациенты

После приема препарата Трилептал® однократно (в дозе 300 мг) и многократно (в дозе 600 мг/сут) у пожилых добровольцев в возрасте 60-82 лет C_{max} и значения АУС для МГП были на 30-60% выше по сравнению с теми же показателями у молодых добровольцев (18-32 года), что связано с возрастным уменьшением клиренса креатинина (КК). В связи с тем, что подбор терапевтической дозы препарата Трилептал® осуществляется индивидуально, не требуется специальной коррекции режима дозирования для данной категории пациентов при отсутствии нарушений функции почек.

Дети

Клиренс МГП, скорректированный по массе тела, снижается у детей с увеличением возраста и массы тела, приближаясь к клиренсу у взрослых. Средний клиренс, скорректированный по массе тела, у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет в среднем на 93% выше, чем у взрослых. Таким образом, предполагается, что АУС МГП у детей этой возрастной группы ожидается в 2 раза меньше таковой у взрослых при применении одинаковых доз (при коррекции по массе тела). Средний клиренс, скорректированный по массе тела, у детей в возрасте от 4 до 12 лет в среднем на 43% выше, чем у взрослых. Предполагаемая АУС МГП у детей этой возрастной группы составляет 2/3 от таковой у взрослых при применении одинаковых доз (при коррекции по массе тела). Предполагается, что у детей в возрасте от 13 лет и старше за счет увеличения массы тела клиренс МГП,



скорректированный по массе тела, соответствует клиренсу МГП у взрослых.

Пол

Не отмечено каких-либо различий в фармакокинетических параметрах в зависимости от пола в детском, взрослом или пожилом возрасте.

Пациенты с нарушениями функции печени

Фармакокинетические параметры и метаболизм окскарбазепина и МГП после однократного приема внутрь в дозе 900 мг оценивали у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушениями функции печени. Нарушения функции печени легкой и средней степени не влияют на фармакокинетические параметры окскарбазепина и МГП. Фармакокинетика при нарушениях функции печени тяжелой степени не изучена.

Пациенты с нарушениями функции почек

Существует линейная зависимость почечного клиренса МГП от КК. У пациентов с нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин) после однократного приема 300 мг окскарбазепина период полувыведения МГП увеличивается на 60-90% (до 16-19 часов), а АUC увеличивается в 2 раза.

Беременные пациентки

Во время беременности в организме происходит ряд физиологических изменений, которые могут приводить к постепенному снижению уровня МГП в плазме крови в этот период (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Простые, сложные парциальные эпилептические приступы, с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца и старше.
- Генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца и старше.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к окскарбазепину или любым другим компонентам препарата.
- Повышенная чувствительность к эликарбазепину.
- Детский возраст:
 - до 3 лет при применении препарата в форме таблеток;
 - до 1 месяца при применении препарата в форме суспензии для приема внутрь.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину, так как у этой группы пациентов приблизительно в 25-30% случаев возможно развитие реакций повышенной чувствительности к окскарбазепину. У пациентов без анамнестических указаний на гиперчувствительность к карбамазепину, также возможно развитие реакций повышенной чувствительности на препарат, включая полиорганные нарушения.

Во время беременности не следует прерывать эффективное противозипилептическое лечение, поскольку прогрессирование заболевания может оказывать отрицательное влияние на мать и плод.

Контроль и профилактика

Известно, что во время беременности развивается дефицит фолиевой кислоты. Противозипилептические средства могут усиливать этот дефицит, представляющий одну из возможных причин нарушений развития плода, поэтому рекомендуется дополнительный прием препаратов фолиевой кислоты до и во время беременности.

При применении препарата во время беременности необходимо учитывать, что физиологические изменения, происходящие в организме во время беременности, могут приводить к постепенному снижению уровня МГП в плазме крови. Для достижения максимального контроля симптомов заболевания у беременных пациенток необходимо регулярно оценивать клинический эффект препарата и определять концентрацию МГП в плазме крови. Определение уровня МГП в плазме крови также рекомендуется проводить в послеродовом периоде, особенно в случае, если во время беременности доза препарата повышалась.

Новорожденные

Имеются сообщения о том, что применение противозипилептических препаратов во время беременности может приводить к повышенной кровоточивости у новорожденных. В качестве меры предосторожности рекомендуется применение витамина К₁ в последние несколько недель беременности, а также новорожденным, матери которых получали препарат Трилептал®.

У новорожденных детей, чьи матери получали лечение противозипилептическими препаратами, отмечались редкие случаи развития гипокальциемии. Эти случаи были обусловлены нарушениями кальциево-фосфорного обмена и минерализации костей.

Окскарбазепин и МГП проникают через плацентарный барьер.

Данные доклинических исследований

В стандартных токсикологических исследованиях у грызунов и кроликов при применении в дозах, токсичных для материнского организма, выявлены такие эффекты, как рост эмбрио-фетальной смертности и/или некоторое отставание ante- и постнатального развития потомства. В одном из восьми исследований эмбрио-фетальной токсичности отмечено увеличение частоты пороков развития потомства у крыс при применении окскарбазепина или МГП в дозах, токсичных для материнского организма. В целом данные исследований у животных свидетельствуют о малом тератогенном потенциале окскарбазепина при применении в дозах, применяемых у человека.

Применение препарата Трилептал® у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не изучалось, поэтому необходимо с осторожностью дозировать препарат у этой категории пациентов.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Резюме рисков

Дети пациенток с эпилепсией чаще других предрасположены к возникновению нарушений развития, в том числе, врожденных пороков. Опыт применения препарата Трилептал® при беременности ограничен. Имеющиеся сообщения свидетельствуют о возможной связи приема препарата во время беременности с развитием врожденных пороков развития. Наиболее частыми пороками развития у детей, матери которых получали терапию препаратом Трилептал® во время беременности, были: дефект межпредсердной перегородки, дефект предсердно-желудочковой перегородки, расщелина твердого неба и верхней губы, синдром Дауна, дисплазия тазобедренного сустава (как одно-, так и двусторонняя), туберозный склероз и пороки развития уха.

По данным Североамериканского регистра беременных, частота грубых пороков развития, относящихся к структурным аномалиям, требующим хирургической, медикаментозной или косметической коррекции, диагностированных в течение 12 недель после рождения, составляла 2,0% (95% доверительный интервал от 0,6 до 5,1% среди беременных, принимавших в первом триместре окскарбазепин в монотерапии. По сравнению с беременными, не получавшими терапию какими-либо противозипелитическими препаратами во время беременности, относительный риск развития пороков развития у детей составляет 1,6 с доверительным интервалом 95% от 0,46 до 5,7.

Клинические рекомендации

Если пациентка планирует беременность или беременность диагностирована во время применения препарата, а также при возникновении вопроса о применении препарата Трилептал® в период беременности, необходимо тщательно сопоставить ожидаемые преимущества терапии и возможный риск для плода, особенно в I триместре беременности.

При беременности следует применять минимальные эффективные дозы препарата.

По возможности и при достаточной клинической эффективности у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом и, по меньшей мере, в I триместре беременности препарат Трилептал® следует применять в монотерапии. Пациентка должна быть предупреждена о возможных нарушениях развития плода и необходимости проведения антенатальной диагностики.

Однако, данных исследований недостаточно для полного исключения тератогенного эффекта.

Грудное вскармливание

Резюме рисков

Окскарбазепин и МГП проникают в грудное молоко.

Отношение концентраций в молоке и плазме крови составило 0,5 для обоих веществ. Поскольку влияние на новорожденных окскарбазепина и МГП, поступивших с грудным молоком, неизвестно, не следует применять препарат Трилептал® в период грудного вскармливания.

Применение у детей в возрасте до 1 месяца

Нет данных о безопасности и эффективности применения препарата Трилептал® у детей в возрасте до 1 месяца.

Влияние на фертильность

Нет данных о влиянии препарата на фертильность у человека. В исследованиях у животных не выявлено воздействия окскарбазепина и МГП на фертильность у особей обоих полов в суточных дозах 150 и 450 мг/кг соответственно. При применении максимальных доз МГП у самок, однако, отмечалось нарушение эстрального цикла, снижение количества лютеиновых тел, снижения количества имплантаций и числа живых эмбрионов.

Контрацепция

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует применять надежные методы контрацепции во время применения препарата Трилептал® (оптимально внутриматочные контрацептивные средства), поскольку при одновременном применении с пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол или левоноргестрел, эффективность данных препаратов может снижаться.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Трилептал® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими противозипелитическими препаратами. В обоих случаях лечение препаратом Трилептал® начинают с клинически эффективной дозы, кратность приема составляет 2 раза в сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от ответа на терапию. В случае назначения препарата Трилептал® вместо другого противозипелитического препарата, дозу этого препарата следует снижать постепенно после начала применения препарата Трилептал®. При применении препарата Трилептал® в составе комбинированной терапии может потребоваться снижение дозы одновременно применяемых противозипелитических препаратов и/или более медленное повышение дозы препарата Трилептал® из-за увеличения суммарной дозы противозипелитических препаратов. Препарат Трилептал® можно принимать вне зависимости от приема пищи (во время, после еды или в промежутках между приемами пищи).

На таблетках имеются риски, их можно разламывать на 2 части для облегчения проглатывания.

При применении препарата Трилептал® у детей до 3 лет и у других пациентов, которые не могут проглотить таблетки, а также в тех случаях, когда невозможно обеспечить требуемую дозу при применении препарата в форме таблеток, препарат Трилептал® применяют в форме суспензии для приема внутрь. Суспензия для приема внутрь и таблетки являются взаимозаменяемыми в эквивалентных дозах.

Таблица пересчета дозы препарата Трилептал® из мг в мл

Доза в миллиграммах (мг)	Доза в миллилитрах (мл)
10 мг	0,2 мл
20 мг	0,3 мл
30 мг	0,5 мл
40 мг	0,7 мл
50 мг	0,8 мл
60 мг	1,0 мл
70 мг	1,2 мл
80 мг	1,3 мл
90 мг	1,5 мл
100 мг	1,7 мл
200 мг	3,3 мл
300 мг	5,0 мл
400 мг	6,7 мл
500 мг	8,3 мл
600 мг	10,0 мл
700 мг	11,7 мл
800 мг	13,3 мл
900 мг	15,0 мл
1000 мг	16,7 мл

Терапевтический эффект препарата Трилептал® (окскарбазефина) обусловлен, в первую очередь, действием его метаболита, МГП.

Рутинное определение концентрации окскарбазефина или МГП в плазме крови не оправдано. Однако контроль концентрации МГП в плазме крови может использоваться для уточнения режима приема препарата пациентом (комплаентности) или в тех ситуациях, когда возможно изменение клиренса МГП, например, изменение функции почек, беременность, одновременное применение с препаратами, повышающими активность «печеночных» ферментов. В вышеперечисленных ситуациях следует корректировать дозу препарата Трилептал® с учетом концентрации МГП в плазме крови (измеряют через 2-4 часа после приема), которую следует поддерживать <35 мг/л.

Взрослые

Монотерапия и комбинированная терапия

Начальная доза

Максимальная рекомендованная доза

При необходимости для достижения желаемого терапевтического эффекта возможно постепенное повышение дозы. Дозу увеличивают с интервалом примерно в 1 неделю с шагом не более 10 мг/кг/сутки до максимальной 60 мг/кг/сут.

Эффект клиренса МГП, скорректированного по массе тела у детей

При применении препарата Трилептал® в монотерапии и в составе комбинированной терапии кажущийся клиренс МГП у детей при коррекции по массе тела значительно снижается с увеличением возраста. Детям в возрасте от 1 месяца до 4 лет может потребоваться доза препарата, в 2 раза превышающая дозу для взрослых при коррекции по массе тела; детям в возрасте от 4 до 12 лет может потребоваться доза, превышающая дозу для взрослых на 50% при коррекции по массе тела.

Одновременное применение с противозипелитическими препаратами - индукторами изоферментов печени у детей

У детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет влияние противозипелитических препаратов - индукторов изоферментов печени на их кажущийся клиренс выражено в большей степени, чем у детей более старших возрастных групп (при коррекции по массе тела). При применении препарата Трилептал® у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет в комбинации с противозипелитическими препаратами - индукторами изоферментов печени может потребоваться доза окскарбазефина на 60% выше (при коррекции по массе тела), чем при монотерапии препаратом Трилептал® или при его применении в комбинации с противозипелитическими средствами, не индуцирующими изоферменты. Для детей более старших возрастных групп при комбинированной терапии препаратом Трилептал® с индукторами изоферментов печени может потребоваться незначительное увеличение дозы препарата по сравнению с монотерапией. У детей младше 3 лет препарат следует применять в форме суспензии для приема внутрь в связи с трудностями применения твердых лекарственных форм у этой возрастной группы.

Пациенты в возрасте ≥65 лет

Специальная коррекция режима дозирования у данной категории пациентов необходима при нарушении функции почек (КК <30 мл/мин). В случае наличия риска развития гипонатриемии необходимо проведение тщательного контроля содержания натрия в плазме крови.

Пациенты с нарушениями функции печени

Не требуется коррекции режима дозирования у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени. Отсутствуют данные о применении препарата Трилептал® у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени, в связи с чем необходимо соблюдать

Начальная доза составляет 600 мг в сутки (8-10 мг/кг массы тела в сутки), разделенных на 2 приема. При необходимости возможно постепенное увеличение дозы. Дозу повышают не более чем на 600 мг/сут с интервалом примерно в 1 неделю до достижения желаемого терапевтического ответа.

Поддерживающая доза

Хороший терапевтический ответ наблюдается в диапазоне доз 600-2400 мг в сутки, при этом большинство пациентов имеют хороший клинический эффект при дозе 900 мг/сут.

Максимальная рекомендованная суточная доза

У пациентов, ранее не получавших терапию противоэпилептическими средствами, эффективная доза в монотерапии составляет 1200 мг/сут, у пациентов, ранее получавших, но плохо отвечавших на терапию другими противоэпилептическими препаратами – 2400 мг/сут.

В контролируемых исследованиях применение препарата Трилептал® в суточной дозе 2400 мг в составе комбинированной терапии без снижения дозы другого противоэпилептического средства сопровождалось плохой переносимостью у большинства пациентов преимущественно из-за развития нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы.

Систематическое применение препарата Трилептал® в суточной дозе выше 2400 мг не изучалось.

У условиях стационара с надлежащим контролем дозу увеличивали до 2400 мг/сут в течение 48 часов.

Опыт применения препарата в суточной дозе 4200 мг крайне ограничен.

Дети и подростки

Препарат Трилептал® предназначен для применения у детей в возрасте от 1 месяца и старше. Применение препарата у детей в возрасте до 1 месяца в контролируемых клинических исследованиях не изучалось.

Начальная доза

При монотерапии препаратом Трилептал® и при применении препарата в составе комбинированной терапии рекомендуемую начальную дозу 8-10 мг/кг массы тела в сутки разделяют на 2 приема.

Поддерживающая доза

В комбинированной терапии целевая доза препарата Трилептал®, составляющая 30 – 46 мг/кг в сутки, должна быть достигнута не менее чем через 2 недели с момента начала терапии.

В клиническом исследовании с целевой суточной дозой препарата 46 мг/кг в комбинированной терапии у детей в возрасте от 3 до 17 лет средняя суточная доза составила 31 мг/кг в диапазоне от 6 до 51 мг/кг в сутки. В клиническом исследовании 56% детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет достигли финальной суточной поддерживающей дозы как минимум 55 мг/кг в комбинированной терапии при целевой дозе 60 мг/кг в сутки.

осторожностью при применении препарата у пациентов данной категории.

Пациенты с нарушениями функции почек

Для пациентов с нарушениями функций почек (КК <30 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 300 мг/сутки; повышать дозу следует медленно с интервалом не менее 1 недели до достижения желаемого терапевтического ответа. Необходимо тщательное наблюдение данных пациентов во время подбора дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных реакциях (НР): сонливость, головная боль, головокружение, диплопия, тошнота, рвота, повышенная утомляемость (более чем у 10% пациентов).

В клинических исследованиях было показано, что НР обычно слабо или умеренно выражены, носят транзиторный характер и наблюдаются в основном в начале терапии.

Приведенные ниже данные суммируют информацию о НР, зарегистрированных в ходе клинических исследований, а также данные по профилю безопасности препарата, полученные в ходе его применения в клинической практике. НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, при этом перечислены в порядке уменьшения их значимости. Критерии оценки частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР): «очень часто» - $\geq 1/10$, «часто» - $\geq 1/100$ - $< 1/10$, «нечасто» - $\geq 1/1000$ - $< 1/100$, «редко» - $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/10\ 000$, «очень редко» - $< 1/10\ 000$ (включая отдельные сообщения).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – лейкопения; очень редко – подавление костномозгового кроветворения, апластическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редко - анафилактические реакции, реакции гиперчувствительности (в том числе реакции полиорганной гиперчувствительности), которые характеризуются такими симптомами как сыпь и повышение температуры тела. Возможны также нарушения со стороны крови и лимфатической системы (эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфаденопатия, спленомегалия), печени (гепатит, изменение показателей функции печени), мышц и суставов (миалгия, припухлость в области суставов, артралгия), нервной системы (геченочная энцефалопатия), почек (почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, протеинурия), легких (отек легких, бронхоспазм, бронхиальная астма, интерстициальная болезнь легких, одышка), ангионевротический отек.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

часто – увеличение массы тела; очень редко - гипотиреоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гипонатриемия (чаще отмечается у пациентов возрасте ≥ 65 лет); очень редко – клинически значимая гипонатриемия (содержание натрия < 125 ммоль/л), возникающая, как правило, в течение первых 3 месяцев терапии препаратом, хотя у некоторых пациентов – более чем через 1 год после начала лечения, (сопровождающаяся развитием таких проявлений и симптомов как судороги, энцефалопатия, угнетение сознания, спутанность сознания); нарушения зрения (нечеткость зрения), гипотиреоз, рвота, тошнота, дефицит фолиевой кислоты.

Нарушения психики: часто – агитация (нервозность), эмоциональная лабильность, спутанность сознания, депрессия, апатия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – сонливость (22,5%), головная боль (14,6%), головокружение (22,6%); часто – атаксия, тремор, нистагм, нарушения внимания, амнезия.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – диплопия (13,9%); часто – нарушения зрения, затуманивание зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго.

Нарушения со стороны сердца: очень редко – атриовентрикулярная блокада, аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: очень редко – артериальная гипертензия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – рвота (11,1%), тошнота (14,1%); часто – диарея, боль в области живота, запор; очень редко – панкреатит и/или повышение активности липазы и/или амилазы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь, алопеция, акне; нечасто – крапивница; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек, мультиформная эритема, системная красная волчанка.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышенная утомляемость (12%); часто – астения.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности «печеночных» ферментов, щелочной фосфатазы в крови; очень редко – повышение активности амилазы, липазы.

В клинических исследованиях, проведенных у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет, наиболее часто наблюдалась сонливость (у 11% пациентов).

С частотой $\geq 1\%$ – $< 10\%$ (часто) отмечались атаксия, раздражительность, рвота, летаргия, повышенная утомляемость, нистагм, тремор, снижение аппетита, повышение концентрации мочевины в крови.

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость и сомнолencia, головокружение, атаксия, нистагм, тремор, нарушение координации, судороги, головная боль, кома, потеря сознания, дискинезия.

Нарушения психики: агрессия, агитация, спутанность сознания.

Нарушения со стороны сосудов: артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка.

Лечение

Специфического антидота не существует. Проводят симптоматическое и поддерживающее лечение.

Следует иметь в виду, что для уменьшения абсорбции окскарбазепина может быть проведено промывание желудка и назначен прием активированного угля.

Рекомендуется контролировать жизненно важные функции организма, уделяя особое внимание нарушениям сердечной проводимости, водно-электролитного баланса и функции дыхательной системы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Ингибирование изоферментов

Окскарбазепин и его фармакологически активный метаболит МГП являются ингибиторами изофермента CYP2C19. Таким образом, одновременное применение окскарбазепина в высоких дозах и препаратов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP2C19 (например, фенотербитал, фенитоин), может привести к их взаимодействию. Для некоторых пациентов может потребоваться снижение дозы препаратов – субстратов изофермента CYP2C19. Было показано, что окскарбазепин и МГП слабо или совсем не ингибируют следующие микросомальные изоферменты: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 и CYP4A11.

Индукция изоферментов

In vitro и *in vivo* окскарбазепин и МГП, являясь слабыми индукторами изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, снижают плазменные концентрации препаратов, метаболизирующихся данными изоферментами: дигидропиридиновых антагонистов кальция, пероральных контрацептивов и противозипелитических препаратов (например, карбамазепина). При одновременном применении с препаратом Трилептал™ также возможно снижение концентрации в плазме и других лекарственных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, (например, препараты из группы иммунодепрессантов – циклоспорин).

Поскольку *in vitro* окскарбазепин и МГП являются слабыми индукторами уридиндифосфат-глюкуронил трансферазы, маловероятно, что *in vivo* они способны оказывать клинически значимое влияние на метаболизм препаратов

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

часто – гипонатриемия (чаще отмечается у пациентов возрасте ≥ 65 лет); очень редко – клинически значимая гипонатриемия (содержание натрия < 125 ммоль/л), возникающая, как правило, в течение первых 3 месяцев терапии препаратом, хотя у некоторых пациентов – более чем через 1 год после начала лечения, (сопровождающаяся развитием таких проявлений и симптомов как судороги, энцефалопатия, угнетение сознания, спутанность сознания); нарушения зрения (нечеткость зрения), гипотиреоз, рвота, тошнота, дефицит фолиевой кислоты. **Нарушения психики:** часто – ажитация (нервозность), эмоциональная лабильность, спутанность сознания, депрессия, апатия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – сонливость (22,5%), головная боль (14,6%), головокружение (22,6%); часто – атаксия, тремор, нистагм, нарушение внимания, амнезия.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – диплопия (13,9%); часто – нарушения зрения, затуманивание зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго.

Нарушения со стороны сердца: очень редко – атриовентрикулярная блокада, аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: очень редко – артериальная гипертензия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – рвота (11,1%), тошнота (14,1%); часто – диарея, боль в области живота, запор; очень редко – панкреатит и/или повышение активности липазы и/или амилазы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь, алопеция, акне; нечасто – крапивница; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек, мультиформная эритема, системная красная волчанка.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышенная утомляемость (12%); часто – астения.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности «печеночных» ферментов, щелочной фосфатазы в крови; очень редко – повышение активности амилазы, липазы.

В клинических исследованиях, проведенных у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет, наиболее часто наблюдалась сонливость (у 11% пациентов).

С частотой $\geq 1\%$ – $< 10\%$ (часто) отмечались атаксия, раздражительность, рвота, летаргия, повышенная утомляемость, нистагм, тремор, снижение аппетита, повышение концентрации мочевой кислоты в крови

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость и сомнолencia, головокружение, атаксия, нистагм, тремор, нарушение координации, судороги, головная боль, кома, потеря сознания, дискинезия.

Нарушения психики: агрессия, ажитация, спутанность сознания.

Нарушения со стороны сосудов: артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка.

Лечение

Специфического антидота не существует. Проводят симптоматическое и поддерживающее лечение.

Следует иметь в виду, что для уменьшения абсорбции окскарбазепина может быть проведено промывание желудка и назначен прием активированного угля.

Рекомендуется контролировать жизненно важные функции организма, уделяя особое внимание нарушениям сердечной проводимости, водно-электролитного баланса и функции дыхательной системы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Ингибирование изоферментов

Окскарбазепин и его фармакологически активный метаболит МГП являются ингибиторами изофермента CYP2C19. Таким образом, одновременное применение окскарбазепина в высоких дозах и препаратов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP2C19 (например, фенobarбитал, фенитоин), может привести к их взаимодействию. Для некоторых пациентов может потребоваться снижение дозы препаратов – субстратов изофермента CYP2C19. Было показано, что окскарбазепин и МГП слабо или совсем не ингибируют следующие микросомальные изоферменты: CYP1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 4A9 и CYP 4A11.

Индукция изоферментов

In vitro и *in vivo* окскарбазепин и МГП, являясь слабыми индукторами изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, снижают плазменные концентрации препаратов, метаболизирующихся данными изоферментами: дигидропиридиновых антагонистов кальция, пероральных контрацептивов и противозиплетических препаратов (например, карбамазепина). При одновременном применении с препаратом Трилептал® также возможно снижение концентрации в плазме и других лекарственных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, (например, препараты из группы иммунодепрессантов – циклоспорин).

Поскольку *in vitro* окскарбазепин и МГП являются слабыми индукторами уридиндифосфат-глукоронил трансферазы, маловероятно, что *in vivo* они способны оказывать клинически значимое влияние на метаболизм препаратов

НЛР, выявленные в постстрегриационном периоде на основании отдельных сообщений и случаев, описанных в литературе

Поскольку информация о данных НЛР получена методом спонтанных сообщений и точное число пациентов, принимавших препарат, не определено, оценить частоту возникновения данных реакций не представляется возможным, в связи с чем для них указано «частота неизвестна».

НЛР классифицированы по системам органов, в пределах каждой системы органов расположены в порядке уменьшения степени тяжести.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустилез.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Были сообщения о снижении минеральной плотности костной ткани, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов, получающих длительное лечение препаратом Трилептал®. Механизм влияния окскарбазепина на метаболизм костной ткани не выяснен.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, проявляющийся летаргией, тошнотой, головокружением, снижением осмоляльности сыворотки крови, рвотой, головной болью, спутанностью сознания и другими симптомами со стороны нервной системы.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций
Падение.

Нарушения со стороны нервной системы

Нарушения речи (в том числе дизартрия), особенно в период повышения дозы.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются единичные сообщения о передозировке препаратом. Максимальная доза, описанная в сообщениях, составляла приблизительно 48000 мг.

Симптомы

Нарушение водно-электролитного баланса: гипонатриемия.

Нарушения со стороны органа зрения: диплопия, миоз, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гиперкинезия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: снижение частоты дыхательных движений, удлинение интервала QTc.

выводящихся в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой (например, вальпроевой кислоты и ламотриджина). Но, принимая во внимание даже слабую индуцирующую способность окскарбазепина и МГП, может потребоваться увеличение доз одновременно применяемых препаратов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4 или уридиндифосфат-глюкозилтрансферазы. В случае отмены препарата Трилептал® может потребоваться снижение дозы этих препаратов на основании клинического и лабораторного контроля.

In vitro исследования подтвердили слабую индуцирующую способность окскарбазепина и МГП в отношении изоферментов подсистемы изоферментов CYP2B и изофермента CYP3A4. Индуцирующее влияние окскарбазепина и МГП на другие изоферменты CYP неизвестно.

Противозипелитические препараты

При одновременном применении одного или нескольких противозипелитических препаратов – мощных индукторов цитохрома P450, таких как карбазепин, фенитоин или фенобарбитал, с окскарбазепином в каждом конкретном случае необходимо осуществлять тщательную коррекцию дозы и/или контроль концентрации препаратов в плазме крови.

Возможные взаимодействия препарата Трилептал® и других противозипелитических препаратов описывались в ходе клинических исследований. Данные по влиянию этих взаимодействий на AUC и минимальную концентрацию (C_{min}) суммированы в таблице:

Противозипелитический препарат (ПЭП)	Влияние препарата Трилептал® на ПЭП (C_{min})	Влияние ПЭП на МГП AUC
Карбамазепин	0-22% уменьшение (30% увеличение карбамазепина-10, 11-эпоксида)	40% уменьшение
Клобазам	Не изучалось	Не влияет
Фелбамат	Не изучалось	Не влияет
Ламотриджин	Не влияет*	Не влияет
Фенобарбитал	14-15% увеличение	30-31% уменьшение
Фенитоин	0-40% увеличение	29-35% уменьшение
Вальпроевая кислота	Не влияет	0-18% уменьшение

(*: Отсутствует влияние на C_{min} , AUC и C_{max})

Концентрация фенитоина в плазме крови увеличивается до 40% при одновременном применении препарата

Трилептал® в дозе 1200 мг в сутки и выше. Поэтому при применении препарата Трилептал® в вышеуказанных дозах может потребоваться уменьшение дозы фенитоина.

Увеличение концентрации в плазме крови фенобарбитала при одновременном применении с препаратом Трилептал® незначительно (15%).

При одновременном применении сильных индукторов цитохрома P450 и/или уридиндифосфат-глюкуронил трансферазы (т.е. рифамицина, карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала) уменьшается концентрация МГП в плазме/сыворотке крови (на 29-49%). Таким образом, следует проводить контроль концентрации МГП в плазме крови и при необходимости корректировать дозу препарата при одновременном применении окскарбазепина с одним или несколькими из вышеуказанных препаратов. У препарата Трилептал® не было выявлено явлений аутоиндукции.

Гормональные контрацептивы

Доказано взаимодействие окскарбазепина с компонентами пероральных контрацептивов: этинилэстрадиолом и левоноргестрелом. Средние значения АУС для них уменьшались на 48-52% и 32-52% соответственно. Исследований взаимодействия препарата Трилептал® с другими пероральными или имплантируемыми контрацептивами не проводилось. Таким образом, одновременное применение препарата Трилептал® и гормональных контрацептивов может приводить к снижению эффективности последних, в связи с чем пациенткам, получающим лечение препаратом Трилептал®, рекомендуется дополнительное применение надежных негормональных методов контрацепции.

Блокаторы кальциевых каналов

Одновременное повторное применение препарата Трилептал® и фелодипина может приводить к уменьшению значения АУС фелодипина на 28%, хотя концентрации в плазме крови остаются в пределах терапевтического диапазона.

С другой стороны, при одновременном применении препарата Трилептал® и верапамила возможно снижение концентрации МГП в плазме крови на 20%. Такое снижение концентрации МГП в плазме крови не имеет клинического значения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Циметидин, эритромицин, декстропропаксифен не влияют на фармакокинетические параметры МГП; виллоксазин незначительно влияет на концентрацию МГП в плазме крови (концентрация МГП повышается на 10% после повторного одновременного применения). Не отмечено каких-либо взаимодействий с варфарином, как при однократном одновременном приеме, так и при приеме повторных доз препарата Трилептал®.

почек в анамнезе, ассоциирующимся с низким содержанием натрия в сыворотке крови (например, у пациентов с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона), или у пациентов, получающих одновременное лечение препаратами, способствующими выведению натрия из организма (диуретики, препараты, влияющие на секрецию антидиуретического гормона), до начала терапии препаратом Трилептал® следует определять содержание натрия в сыворотке крови. В дальнейшем следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови через 2 недели после начала терапии и далее ежемесячно на протяжении 3 месяцев или по мере необходимости. С особым вниманием к данным факторам риска следует относиться у пожилых пациентов. При необходимости применения диуретиков и других препаратов, снижающих содержание натрия в сыворотке крови, у пациентов, получающих терапию препаратом Трилептал®, следует придерживаться тех же рекомендаций. При появлении клинических симптомов гипонатриемии, следует определить содержание натрия в сыворотке крови. Для остальных пациентов определение содержания натрия в сыворотке крови может осуществляться во время проведения рутинных анализов крови.

Необходимо контролировать массу тела у всех пациентов с сердечной недостаточностью для своевременного диагностирования задержки жидкости. При задержке жидкости или при прогрессировании симптомов сердечной недостаточности следует определить содержание натрия в сыворотке крови. В случае возникновения гипонатриемии важно ограничить количество потребляемой жидкости. Так как при применении окскарбазепина в очень редких случаях возможно нарушение сердечной проводимости, необходимо тщательное наблюдение пациентов с предшествующими нарушениями сердечной проводимости (атриовентрикулярная блокада, аритмия), получающих препарат Трилептал®.

Гематологические изменения

По данным сообщений в пострегистрационном периоде на фоне терапии препаратом в очень редких случаях отмечалось развитие агранулоцитоза, апластической анемии и панцитопении. Учитывая незначительную частоту встречаемости данных явлений, а также наличие сопутствующих факторов (например, одновременный прием других лекарственных средств, наличие сопутствующих заболеваний), причинно-следственную связь между развитием данных нежелательных явлений и применением препарата установить невозможно. При развитии симптомов выраженного угнетения костномозгового кроветворения необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Суицидальные мысли и поведение

У пациентов, получавших противосудорожные

Препарат трилептал может усиливать седативный эффект этанола.

В клинических исследованиях у пациентов, получавших трициклические антидепрессанты, не было выявлено клинически значимых взаимодействий.

Одновременное применение препаратов лития и окскарбазепина может усиливать нейротоксичность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Получены сообщения о риске ухудшения течения эпилептических припадков при применении препарата Трилептал®. Повышение риска ухудшения течения приступов наблюдалось в основном у детей, однако может возникать и у взрослых. Если на фоне применения препарата Трилептал® отмечается ухудшение течения эпилептических припадков, применение препарата следует прекратить.

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Трилептал® в клинической практике в отдельных случаях (пострегистрационные сообщения) отмечалось развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа (I тип), включая сыпь, кожный зуд, крапивницу, ангионевротический отек и анафилактические реакции. Ангионевротический отек и анафилактические реакции с поражением гортани, голосовых складок (область голосовой щели), языка, губ, век развивались как при первом, так и при повторном приеме препарата Трилептал®. В случае развития гиперчувствительности немедленного типа следует немедленно отменить препарат Трилептал® и начать альтернативную терапию.

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину, так как у этой группы пациентов приблизительно в 25-30% случаев возможно развитие реакций повышенной чувствительности к окскарбазепину. У пациентов без анамнестических указаний на гиперчувствительность к карбамазепину, также возможно развитие реакций повышенной чувствительности на препарат, включая полиорганные нарушения. Такие реакции могут вызывать развитие нарушений со стороны кожных покровов, печени, крови и лимфатической системы, и других органов как в отдельности, так и в рамках системной реакции. При возникновении признаков и симптомов реакций гиперчувствительности, следует немедленно отменить препарат Трилептал®.

Гипонатриемия

У 2,7% пациентов, получающих препарат Трилептал®, наблюдалась гипонатриемия (содержание натрия в сыворотке менее 125 ммоль/л), которая обычно не сопровождалась клиническими проявлениями и не требовала коррекции терапии. Содержание натрия нормализуется при отмене (уменьшении дозы) препарата Трилептал® или консервативном лечении (ограничении приема жидкости). У пациентов с нарушением функции

препараты, отменены эпизоды суицидального поведения и суицидальных мыслей. Результаты мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали небольшое увеличение риска развития суицидального поведения у пациентов, получавших противосудорожные препараты. Механизм увеличения риска суицида у данной категории пациентов не установлен. На всех стадиях лечения необходимо тщательное наблюдение пациентов, получающих лечение препаратом. Пациенты и медицинский персонал должны быть предупреждены о риске возникновения суицидальных мыслей и эпизодов на фоне терапии препаратом Трилептал®.

Дерматологические реакции

При применении препарата Трилептал® очень редко сообщалось о развитии серьезных дерматологических реакций, таких как: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), экссудативная мультиформная эритема. Пациентам с вышеуказанными дерматологическими реакциями может потребоваться госпитализация в связи с развитием угрожающих жизни состояний; очень редко возможны летальные исходы. При применении препарата Трилептал® дерматологические реакции наблюдались как у детей, так и у взрослых, и развивались в среднем через 19 дней после начала приема препарата. Имеются отдельные сообщения о случаях рецидива серьезных кожных реакций при возобновлении приема препарата. При развитии кожных реакций на фоне применения препарата Трилептал® следует рассмотреть вопрос об отмене препарата и применении другого противосудорожного средства.

*Корреляция с HLA-B*1502*

Имеется значительное количество данных, подтверждающих роль аллеля человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в развитии серьезных кожных реакций у пациентов с предрасположенностью к таким состояниям. У пациентов китайской и тайской национальности прослеживалась четкая связь между развитием синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайелла при применении карбамазепина и наличием в их геноме аллеля человеческого лейкоцитарного антигена HLA-B*1502. Из-за схожести в химической структуре окскарбазепина и карбамазепина существует вероятность развития синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайелла у пациентов с наличием в геноме аллеля HLA-B*1502, принимающих окскарбазепин. Частота встречаемости данного аллеля у пациентов китайской национальности составляет 2-12%, у тайской – около 8%, среди некоторых групп населения Филиппин и Малайзии – более 15%. Распространенность аллеля HLA-B*1502 в Корее и Индии составляет 2% и 6% соответственно. Распространенность данного

аллеля у лиц европеоидной, негроидной рас, у латиноамериканцев, индейцев и японцев незначительна (<1%).

Частоты данных аллелей представляют процент хромосом в определенных популяциях населения, которые несут аллель. Это означает, что процент пациентов, несущих копию аллели, по крайней мере в одной из их двух хромосом почти в 2 раза выше частоты встречаемости аллеля. Таким образом, процент пациентов, которые могут оказаться под угрозой, почти в 2 раза выше распространенности аллелей.

При применении препарата Трилептал® у возможных носителей аллеля HLA-B*1502 рекомендуется проводить генотипирование по данному аллелю. Применять препарат у носителей данного аллеля следует только в том случае, если ожидаемая польза от терапии превышает возможный риск. Наличие данного аллеля у лиц китайской национальности, принимающих другие противоэпилептические препараты, прием которых также ассоциируется с развитием тяжелых дерматологических реакций, повышает риск развития данной патологии. У пациентов с аллелем HLA-B*1502 необходимо избегать применения препаратов, приводящих к развитию синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла, при возможной замене на альтернативные препараты. Проведение генотипирования по аллелю HLA-B*1502 перед применением препарата Трилептал® не обязательно у пациентов, принадлежащих к популяциям с низкой частотой встречаемости данного аллеля, а также у пациентов, уже получающих терапию данным препаратом, поскольку тяжелые кожные реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы лечения (вне зависимости от наличия HLA-B*1502).

Корреляция с HLA-B*3101

Наличие аллеля HLA-A*3101 может быть фактором риска развития тяжелых поражений кожи (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, острый генерализованный энзиматозный пустулез и пятнисто-узелковая сыпь) при применении карбамазепина.

Частота встречаемости аллеля HLA-A*3101 гена может отличаться у различных этнических групп: около 2-5% у населения Европы, около 10% - у японцев. Частота аллеля составляет менее 5% в населении Австралии, Азии, Африки и Северной Америки, исключения составляют от 5% до 12%. Частота более 15% установлена у некоторых этнических групп Южной Америки (Аргентина и Бразилия), коренных жителей Северной Америки (племена Навахо и Сиу, в Мексике - Сонора Серки, Южной Индии (Тамиль Наду) и др.).

придерживаться при проведении генотипирования по аллелю HLA-A*3101.

Нарушение функции печени

Имеются сообщения об очень редких случаях развития гепатита, которые в большинстве случаев благоприятно разрешились. При подозрении на гепатит необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Гипотиреоз

Гипотиреоз является крайне редким нежелательным явлением при применении оксикарбамазепина. Учитывая влияние гормонов щитовидной железы на развитие детей, у данной категории пациентов, особенно в возрасте до двух лет, рекомендовано определять концентрацию гормонов щитовидной железы до начала терапии препаратом, а также контролировать эти показатели во время применения препарата Трилептал®.

Одновременный прием пероральных контрацептивов

Пациентку с сохраненным репродуктивным потенциалом следует предупредить о возможном снижении эффективности пероральных контрацептивов на фоне терапии препаратом.

Данной категории пациенток, получающих препарат Трилептал®, рекомендуется дополнительное применение негормональных методов контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Синдром отмены

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, следует избегать резкого прекращения терапии препаратом Трилептал® из-за риска увеличения частоты судорожных припадков.

Лица, принимающие алкоголь на фоне терапии препаратом Трилептал®, должны быть предупреждены о возможном усилении седативного эффекта.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

В связи с возможностью развития на фоне применения препарата Трилептал® таких явлений, как головокружение, сонливость, атаксия, диплопия, нечеткость зрения, нарушения зрения, гипонатриемия, и угнетение сознания или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, особенно в начале лечения или во время подбора дозы, пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами в период применения препарата. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

коренных жителей данных регионов.
Частоты данных аллелей представляют процент хромосом в определенных популяциях населения, которые несут аллель. Это означает, что процент пациентов, несущих копию аллеля, по крайней мере в одной из их двух хромосом почти в 2 раза выше частоты встречаемости аллеля. Таким образом, процент пациентов, которые могут оказаться под угрозой, почти в 2 раза выше частоты аллелей. Нет достаточных оснований для рекомендации проведения генотипирования по данному аллелю у пациентов перед началом терапии окскарбазепином. Пациентам, уже получающим терапию препаратом Трилептал®, не рекомендуется проведение генотипирования по данному аллелю, поскольку кожные реакции в большинстве случаев отмечались в первые месяцы применения препарата (вне зависимости от наличия HLA-A*3101). Однако результаты генотипирования не должны влиять на степень контроля состояния пациента и осторожность врача в отношении тяжелых кожных реакций. У многих пациентов азиатского происхождения с положительным результатом генотипирования по аллелю HLA-B*1502 развития тяжелых дерматологических состояний может не произойти, в то время как реакции будут зарегистрированы у пациентов любой этнической принадлежности с отрицательным результатом генотипирования по данному аллелю. Схожим образом развитие тяжелой дерматологической патологии может произойти у пациентов любой этнической принадлежности на фоне терапии препаратом, тогда как у многих пациентов с положительным результатом генотипирования по аллелю HLA-A*3101 на фоне приема препарата таких реакций не будет отмечено. Не изучена роль иных возможных факторов в развитии и распространенности указанных дерматологических осложнений, таких как доза противосудорожного препарата, степень приверженности к лечению, одновременно применяемые лекарственные препараты, сопутствующая патология, степень дерматологического контроля. При проведении генотипирования по аллелю HLA-B*1502 следует отдавать предпочтение методике с высокой разрешающей способностью. Тест считается положительным, если обнаружен хотя бы один из аллелей; отрицательным, если не обнаружено ни одного аллеля. Тех же рекомендаций следует

300 мг, 600 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

По 1, 2, 3, 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30°C.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Новартис Фарма С.п.А., Виа Провинциале Скитто, 131 - 80058 Торре Аннунциата (Неаполь), Италия / Novartis Farma S.p.A., Via Provinciale Schito 131 - 80058 Torre Annunziata (NA), Italy

ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

www.novartis.ru