МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001263-031120
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эксалиеф® (Exalief®)

Регистрационный номер: ЛП-001263

Торговое наименование: Эксалиеф®

Международное непатентованное наименование: эсликарбазепин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Каждая таблетка дозировкой 800 мг содержит:

Действующее вещество: эсликарбазепина ацетат 800 мг.

Вспомогательные вещества: повидон К 29/32, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

Описание

Белые продолговатые таблетки с гравировкой ESL 800 на одной стороне и риской на другой.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептический препарат, производное карбоксамида.

Код АТХ: N03AF04

Фармакодинамика

Механизм действия

Точные механизмы действия эсликарбазепина ацетата неизвестны. Однако, согласно результатам электрофизиологических исследований *in vitro*, эсликарбазепина ацетат и его метаболиты стабилизируют инактивированное состояние потенциалозависимых натриевых каналов, препятствуя их активации и, таким образом, препятствуя периодическому возбуждению нейронов.

Фармакодинамические эффекты

Эсликарбазепина ацетат и его активные метаболиты предотвращают развитие эпилептических приступов в доклинических моделях, что позволяет прогнозировать его противосудорожное действие у человека. У человека фармакологическая активность эсликарбазепина ацетата проявляется, главным образом, посредством его активного метаболита - эсликарбазепина.

Клиническая эффективность

Взрослые пациенты

Эффективность эсликарбазепина ацетата в составе дополнительной терапии была установлена в ходе четырех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований III фазы у 1703 взрослых пациентов с парциальными эпилептическими приступами, рефрактерными к лечению другими (от одного до комбинации из трех) противоэпилептическими препаратами (ПЭП). Изучался прием эсликарбазепина ацетата в однократных суточных дозах 400 мг, 800 мг и 1200 мг. Было установлено, что прием эсликарбазепина ацетата в дозах 800 мг и 1200 мг один раз в сутки значительно более эффективен в снижении частоты приступов по сравнению с плацебо в течение 12-недельного поддерживающего периода.

Эффективность монотерапии эсликарбазепина ацетатом была установлена в двойном слепом контролируемом с активным препаратом сравнения (карбамазепином с контролируемым высвобождением) исследовании у 815 рандомизированных взрослых пациентов с впервые диагностированными парциальными эпилептическими приступами. Изучался прием эсликарбазепина ацетата в однократных суточных дозах 800 мг, 1200 мг и 1600 мг.

Эффект терапии, продемонстрированный в течение 26 недельного периода оценки поддерживался в течение 1 года лечения.

Эффективность эсликарбазепина ацетата при переходе к монотерапии была показана в двух двойных слепых исследованиях с историческим контролем у 365 рандомизированных взрослых пациентов с парциальными эпилептическими приступами. Изучался прием эсликарбазепина ацетата в дозах 1200 мг и 1600 мг.

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность эсликарбазепина ацетата в качестве дополнительной терапии при парциальных эпилептических приступах у пациентов пожилого возраста была оценена в ходе неконтролируемого исследования длительностью 26 недель у 72 пациентов в возрасте старше 65 лет. Результаты исследования показали, что частота возникновения нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, в данной популяции (65,3 %) была сходной с результатами, полученными у пациентов, участвующих в двойных слепых исследованиях фазы III (66,8 %). Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями, связанными с приемом препарата, были головокружение (12,5 %), сонливость (9,7 %), утомляемость, судороги и гипонатриемия (по 8,3 % каждый), назофарингит (6,9 %) и инфекции верхних дыхательных путей (5,6 %). 50 из 72 пациентов, начавших исследование, завершили 26 недельный период лечения, что соответствует 69,4 %-ному уровню удержания на препарате (см. раздел «Режим дозирования, способы введения и применения»).

Данные о применении в режиме монотерапии у пожилых людей ограничены. 27 пациентов старше 65 лет получили терапию эсликарбазепина ацетатом в режиме монотерапии в ходе клинического исследования.

Фармакокинетика

Всасывание

Эсликарбазепина ацетат в значительной степени метаболизируется в эсликарбазепин. После приема внутрь концентрация эсликарбазепина ацетата в плазме крови, как правило, остается ниже уровня количественного определения. Максимальная концентрация (C_{max}) эсликарбазепина в плазме достигается через 2-3 ч после приема (t_{max}). Биодоступность препарата можно считать высокой, поскольку количество метаболитов, обнаруживаемых в моче, составляет более чем 90 % дозы эсликарбазепина ацетата.

Биодоступность (AUC и C_{max}) сопоставима для эсликарбазепина, вводимого перорально в виде измельченной таблетки, смешанной с яблочным пюре и вводимой с водой, по сравнению с целой таблеткой.

Распределение

Связывание эсликарбазепина с белками плазмы относительно низкое (< 40 %), и не зависит от его концентрации. Согласно результатам исследований *in vitro,* присутствие

варфарина, диазепама, дигоксина, фенитоина и толбутамида не оказывает существенного влияния на степень связывания эсликарбазепина с белками плазмы. Эсликарбазепин, в свою очередь, практически не влияет на связывание с белками плазмы варфарина, диазепама, дигоксина, фенитоина и толбутамида.

Метаболизм

Эсликарбазепина ацетат при первом прохождении через печень быстро и интенсивно метаболизируется в свой главный активный метаболит – эсликарбазепин путем гидролиза. Равновесная концентрация эсликарбазепина в плазме достигается через 4-5 дней применения препарата один раз в сутки, что соответствует эффективному периоду полувыведения около 20-24 ч. В ходе исследований с участием здоровых добровольцев и взрослых пациентов с эпилепсией, кажущийся период полувыведения составил 10-20 и 13-20 ч соответственно. Незначительное количество следующих метаболитов обнаруживается в плазме: R-ликарбазепин и окскарбазепин, которые обладают фармакологической активностью, а также конъюгаты эсликарбазепина ацетата, эсликарбазепина, R-ликарбазепина и окскарбазепина с глюкуроновой кислотой.

Эсликарбазепина ацетат не влияет на свой собственный метаболизм и клиренс.

Эсликарбазепин является слабым индуктором изофермента CYP3A4 и оказывает ингибирующее действие на изофермент CYP2C19 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В ходе экспериментальных исследований на свежих гепатоцитах человека, выявлена способность эсликарбазепина незначительно индуцировать активность изофермента UGT1A1, участвующего в реакциях глюкуронирования.

Выведение

Метаболиты эсликарбазепина ацетата выводятся из системного кровотока, главным образом, почками, в неизмененном виде и в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Эсликарбазепин и его глюкуронид составляют более 90 % всех метаболитов, выводимых с мочой (около 2/3 выводятся в виде эсликарбазепина и 1/3 - в виде глюкуронида).

Линейность/Нелинейность

В диапазоне доз 400-1200 мг, как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с эпилепсией, эсликарбазепина ацетат обладает линейной и дозозависимой фармакокинетикой.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Фармакокинетический профиль эсликарбазепина ацетата не меняется у пациентов пожилого возраста с клиренсом креатинина (КК) > 60 мл/мин (см. раздел «Режим дозирования, способы введения и применения»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Метаболиты эсликарбазепина ацетата выводятся из системного кровотока, главным образом, почками. Согласно результатам исследования с участием пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени, клиренс препарата зависит от функции почек. Во время лечения препаратом Эксалиеф® рекомендуется коррекция его дозы при КК < 60 мл/мин (см. раздел «Режим дозирования, способы введения и применения»).

Метаболиты эсликарбазепина ацетата выводятся из плазмы крови при гемодиализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетику и метаболизм эсликарбазепина ацетата изучали у здоровых добровольцев и пациентов с умеренной печеночной недостаточностью после многократного приема препарата. Умеренная печеночная недостаточность не влияла на фармакокинетику эсликарбазепина ацетата. В случае легкой и умеренной печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется (см. раздел «Режим дозирования, способы введения и применения»).

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью фармакокинетика эсликарбазепина не изучалась.

Половая принадлежность

Исследования с участием пациентов и здоровых добровольцев не выявили зависимости фармакокинетики эсликарбазепина ацетата от пола.

Показания для применения

Препарат Эксалиеф® показан взрослым:

- в качестве монотерапии парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее при впервые диагностированной эпилепсии;
- в качестве дополнительной терапии парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее.

Противопоказания для применения

Гиперчувствительность к эсликарбазепина ацетату, другим производным карбоксамида (например, карбамазепину, окскарбазепину) или любому из вспомогательных веществ препарата.

Атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени.

Детский возраст до 18 лет.

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) (данных о применении препарата у данной категории пациентов недостаточно).

Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (фармакокинетика эсликарбазепина ацетата у данной категории пациентов не изучалась).

Меры предосторожности при применении

Суицидальное поведение

При назначении противосудорожных лекарственных средств по нескольким показаниям отмечались случаи развития суицидального поведения. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических лекарственных средств также показал небольшое увеличение риска развития суицидального поведения. Механизм данного явления неизвестен, доступные данные не исключают возможность развития аналогичной реакции на фоне приема эсликарбазепина ацетата. Таким образом, следует наблюдать за пациентами на предмет появления признаков суицидального поведения, а также рассматривать варианты соответствующего лечения. При возникновении каких-либо признаков суицидального поведения пациентам (и лицам, осуществляющим уход за пациентами) следует обратиться к врачу.

Нарушения со стороны нервной системы

Прием эсликарбазепина ацетата может сопровождаться нежелательными реакциями со стороны центральной нервной системы, такими как головокружение и сонливость, что повышает риск получения случайных травм.

Прочие меры предосторожности

При необходимости отмены препарата Эксалиеф®, следует проводить ее постепенно, чтобы минимизировать риск увеличения частоты эпилептических приступов.

Кожные реакции

В ходе клинических исследований с участием пациентов с эпилепсией у 1,2 % всей популяции пациентов, получавшей Эксалиеф®, отмечена нежелательная реакция в виде сыпи. Сообщалось о случаях крапивницы и ангионевротического отёка у пациентов, принимавших Эксалиеф®. Ангионевротический отёк в контексте гиперчувствительности / анафилактической реакции, связанной с отеком гортани, может приводить к летальному исходу. При появлении симптомов повышенной чувствительности к препарату, Эксалиеф® следует немедленно отменить и назначить альтернативное лечение.

В ходе пострегистрационного применения препарата Эксалиеф® сообщалось о развитии серьезных кожных побочных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз и лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), которые могут быть жизнеугрожающими или привести в летальному исходу. При назначении препарата следует проинформировать пациента о признаках и симптомах данного побочного явления, а также внимательно отслеживать кожные реакции. При появлении признаков или симптомов, свидетельствующих о подобных реакциях, Эксалиеф® следует немедленно отменить и рассмотреть возможность альтернативного лечения (при необходимости). Если у пациента развилась данная нежелательная реакция, лечение препаратом Эксалиеф® не должно возобновляться.

Наличие аллеля HLA-B*1502 (китайцы народности Хань, уроженцы Таиланда и других стран Азии)

Имеются данные, что аллель HLA-B*1502, присутствующий у китайцев народности Хань, уроженцев Таиланда и других стран Азии, связан с риском развития синдрома Стивенса-Джонсона при лечении карбамазепином. Химическая структура эсликарбазепина ацетата близка таковой карбамазепина и существует вероятность повышенного риска возникновения синдрома Стивенса-Джонсона у пациентов с наличием аллеля HLA-B*1502 при лечении эсликарбазепина ацетатом. Распространенность аллеля HLA-B*1502 среди китайцев народности Хань и уроженцев Таиланда составляет около 10 %. Перед назначением карбамазепина или химически родственных соединений, при возможности, следует проводить скрининг пациентов данной популяции на наличие указанного аллеля. Применение эсликарбазепина ацетата у пациентов с доказанным наличием аллеля HLA-B*1502 может быть оправдано, если польза от применения превышает риск.

Из-за распространенности данного аллеля среди уроженцев других стран Азии (около 15 % у жителей Филиппин и Малайзии), проведение скрининга на наличие аллеля HLA-B*1502 также может быть целесообразным.

Наличие аллеля HLA-A*3101 (представители Европейской и Японской популяции)

Имеются данные, позволяющие предположить, что аллель HLA-A*3101, присутствующий у представителей Европейской и Японской популяции, при лечении карбамазепином повышает риск развития кожных аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями или в менее тяжелой форме острый генерализованный экзентематозный пустулез и макулопапулезная сыпь. Распространенность аллеля HLA-A*3101 широко варьируется в этнической популяции и составляет от 2 до 5 % в Европейской и около 10 % - в Японской популяции. Наличие аллеля HLA-A*3101 может повышать риск возникновения карбамазепин-индуцированных кожных реакций (в большинстве случаев менее серьезных) от 5 % в общей популяции до 26 % у представителей Европейской популяции, тогда как его отсутствие, в свою очередь, может снижать риск с 5 до 3,8 %.

Данных для рекомендации проведения скрининга пациентов на наличие аллеля HLA-A*3101 перед назначением карбамазепина или химически родственных ему соединений, недостаточно.

Применение карбамазепина или химически родственных соединений у пациентов с доказанным наличием аллеля HLA-A*3101 может быть оправдано, если польза от применения превышает риск.

Гипонатриемия

Гипонатриемия отмечалась в качестве нежелательной реакции на применение препарата Эксалиеф® у 1,5 % пациентов. В большинстве случаев гипонатриемия является бессимптомной, однако она может сопровождаться такими клиническими проявлениями, как усиление эпилептических приступов, появление спутанности или нарушения сознания. Частота развития гипонатриемии увеличивается с повышением дозы эсликарбазепина ацетата. При гипонатриемии вследствие почечной недостаточности в анамнезе или в результате одновременного приема препаратов, которые могут привести к возникновению гипонатриемии (например, диуретики, десмопрессин, карбамазепин), до и во время лечения эсликарбазепина ацетатом, а также при развитии клинических

симптомов гипонатриемии необходимо контролировать концентрацию натрия в сыворотке крови. При развитии клинически значимой гипонатриемии эсликарбазепина ацетат следует отменить.

Интервал PR

В ходе клинических исследований эсликарбазепина ацетата наблюдалось удлинение интервала PR. Необходимо соблюдать осторожность при определенных состояниях (например, при низкой концентрации тироксина, нарушениях сердечной проводимости) или одновременном приеме лекарственных средств, которые, по имеющимся данным, сопровождаются удлинением интервала PR.

Почечная недостаточность

При лечении пациентов с почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность и проводить коррекцию дозы в соответствии с клиренсом креатинина (см. раздел «Режим дозирования, способы введения и применения»). При КК < 30 мл/мин применение препарата Эксалиеф® не рекомендовано вследствие недостаточного количества данных.

Печеночная недостаточность

Ввиду ограниченного количества клинических данных для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, у данной категории пациентов эсликарбазепина ацетат применяют с осторожностью. Вследствие отсутствия клинических данных не рекомендуется назначать эсликарбазепина ацетат пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Общие риски, связанные с эпилепсией и приемом ПЭП

Имеются данные, что распространенность пороков развития у детей, родившихся у женщин, страдающих эпилепсией, в 2-3 раза выше, чем составляющая 3 % в общей популяции. Чаще всего выявляются следующие пороки: расщепление верхней губы, аномалии развития сердечно-сосудистой системы и дефекты нервной трубки. Комбинированная терапия противосудорожными препаратами сопровождается повышением риска развития врожденных пороков в сравнении с монотерапией, в связи с чем, необходимо, при возможности, назначать монотерапию. Женщины с сохраненным детородным потенциалом, особенно, планирующие беременность, должны наблюдаться у специалиста. Необходимость противоэпилептической терапии оценивается у женщин,

планирующих беременность. Недопустима резкая отмена противосудорожной терапии из-за риска развития эпилептического приступа, который может привести к серьезным последствиям, как для матери, так и для плода.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом и контрацепция

Отмечено нежелательное взаимодействие эсликарбазепина ацетата с пероральными контрацептивами. Во время лечения и до конца текущего менструального цикла после его завершения, необходимо использовать альтернативный, эффективный и безопасный метод контрацепции.

Беременность

Данные о применении эсликарбазепина ацетата у беременных женщин отсутствуют. В ходе исследований на животных у препарата выявлена репродуктивная токсичность. Целесообразность назначения препарата Эксалиеф® следует оценить повторно, если во время его приема наступает или планируется беременность. Рекомендуется назначать минимальные эффективные дозы препарата и, по возможности, отдавать предпочтение монотерапии хотя бы в первом триместре беременности. Пациенток необходимо предупреждать о повышенном риске развития врожденных пороков у плода и предоставлять возможность для проведения дородового скрининга.

Мониторинг и меры предосторожности

Противоэпилептические препараты могут способствовать развитию дефицита фолиевой кислоты, являющегося дополнительной причиной возникновения аномалий у плода. При планировании беременности и после ее наступления рекомендуется дополнительно принимать препараты фолиевой кислоты. Специфическую дородовую диагностику врожденных пороков развития следует предлагать даже тем женщинам, которые принимают фолиевую кислоту.

Новорожденные

У новорожденных, матери которых получали противосудорожную терапию, отмечались случаи развития кровотечений. В качестве профилактического средства женщинам на последних неделях беременности и новорожденным детям следует назначать витамин К1.

Грудное вскармливание

Нет данных о проникновении эсликарбазепина ацетата в грудное молоко человека. В ходе исследований выявлено проникновение эсликарбазепина ацетата в грудное молоко животных. Грудное вскармливание следует отменить на время назначения эсликарбазепина ацетата, поскольку нельзя исключить риск для ребенка.

Фертильность

Нет данных о влиянии эсликарбазепина ацетата на фертильность человека. Исследования на животных выявили нарушение фертильности после терапии эсликарбазепина ацетатом.

Режим дозирования, способы введения и применения

Режим дозирования

Эксалиеф® назначают в режиме монотерапии, либо дополнительно к проводимой противосудорожной терапии. Рекомендованная начальная доза - 400 мг один раз в сутки, через 1-2 недели дозу повышают до 800 мг один раз в сутки. С учетом индивидуального ответа на лечение дозу можно повысить до 1200 мг один раз в сутки. Некоторые пациенты, принимающие препарат Эксалиеф® в режиме монотерапии, могут отвечать на дозы 1600 мг один раз в сутки (см. раздел «Фармакодинамика»).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекция дозы препарата не требуется, при условии, что не нарушена функция почек. Ввиду ограниченности данных не рекомендуется прием однократной суточной дозы 1600 мг в режиме монотерапии у пожилых пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

При лечении пациентов с почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность и проводить коррекцию дозы в зависимости от величины КК:

- КК > 60 мл/мин: коррекция дозы не требуется.
- КК 30-60 мл/мин: начальная доза 400 мг через день в течение 2 недель, затем 400 мг один раз в сутки. Однако с учетом индивидуального ответа дозу можно увеличить.

– КК < 30 мл/мин: применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендовано ввиду недостаточности данных.

Пациенты с печеночной недостаточностью

В случае легкой и умеренной печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Фармакокинетика эсликарбазепина ацетата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась (см. разделы «Фармакокинетика», «Меры предосторожности при применении»), поэтому применение его у данной категории пациентов не рекомендуется.

Способы введения и применения

Эксалиеф® принимают внутрь независимо от приема пищи. Таблетку можно делить на две равные части.

Для пациентов, которые не могут проглотить целые таблетки, таблетки можно измельчить и смешать с водой или мягкой пищей, такой как яблочное пюре, непосредственно перед применением и вводить перорально.

Возможные нежелательные реакции

Сводная информация по безопасности

В ходе клинических исследований (дополнительной и монотерапии) 2434 пациента с парциальными эпилептическими приступами получали эсликарбазепина ацетат (1983 взрослых пациента и 451 ребенок) и у 51 % из них сообщалось о развитии побочных реакций.

Нежелательные реакции были, как правило, легкой или умеренной степени тяжести и возникали, главным образом, в первые недели терапии.

Нежелательные реакции, возникавшие на фоне терапии препаратом Эксалиеф®, в основном, являются дозозависимыми реакциями, связанными с принадлежностью к классу карбоксамидов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, возникавшими в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований дополнительной терапии у взрослых пациентов с эпилепсией и в ходе исследования монотерапии эсликарбазепина ацетатом с активным препаратом сравнения (карбамазепином с контролируемым высвобождением), были головокружение, сонливость, головная боль и тошнота.

Большинство нежелательных реакций наблюдалось менее чем у 3 % пациентов в обеих группах.

В пострегистрационном периоде сообщалось о развитии выраженных кожных побочных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз и лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) (см. раздел «Меры предосторожности при применении»).

Список нежелательных реакций

В таблице ниже перечислены все нежелательные реакции, зафиксированные в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения эсликарбазепина ацетата.

Нежелательные реакции разделены согласно частоте их встречаемости на: очень частые ≥ 1/10, частые от ≥ 1/100 до < 1/10, нечастые от ≥ 1/1000 до < 1/100и реакции, частота которых неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным). В каждой категории нежелательные реакции представлены в порядке убывания тяжести.

Нежелательные реакции, возникавшие на фоне терапии препаратом Эксалиеф® в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения

	Очень частые	**Частые**	**Нечастые**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия	Тромбоцитопения Лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность	
Нарушения со стороны эндокринной системы			Гипотиреоз	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипонатриемия Снижение аппетита	Нарушение баланса электролитов Обезвоживание Гипохлоремия	
Нарушения психики		Бессонница	Психотические расстройства Апатия Депрессия Нервозность Ажитация Раздражительность Синдром дефицита внимания/ гиперактивность Спутанность сознания Лабильность настроения Плаксивость	

			Замедление скорости психомоторных реакций Тревожность	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение Сонливость	Головная боль Нарушение внимания Тремор Атаксия Нарушение равновесия	Нарушение координации движений Снижение памяти Амнезия Повышенная сонливость Седативный эффект Афазия Дизестезия Дистония Вялость Паросмия Мозжечковый синдром Судороги Периферическая нейропатия Нистагм Нарушение речи Дизартрия Ощущение жжения Парестезия Мигрень	
Нарушения со стороны органа зрения		Диплопия Расфокусированное зрение	Нарушение зрения Осциллопсия Нарушение содружественных движений глазных яблок Гиперемия конъюнктивы	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго	Снижение слуха Шум в ушах	
Нарушения со стороны сердца			Ощущение сердцебиения Брадикардия	
Нарушения со стороны сосудов			Артериальная гипертензия (включая гипертонический криз) Артериальная гипотензия Ортостатическая гипотензия Приливы Чувство холода в руках и ногах	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и			Носовое кровотечение Боль в груди	

средостения				
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота Рвота Диарея	Запор Диспепсия Гастрит Абдоминальная боль Сухость во рту Дискомфорт в животе Вздутие живота Гингивит Мелена Зубная боль	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Нарушение функции печени	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь	Алопеция Сухость кожи Повышенное пототделение Эритема Поражение кожи Зуд Аллергический дерматит	Токсический эпидермальный некролиз Синдром Стивенса-Джонсона Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) Ангионевротический отек Крапивница
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Миалгия Нарушение метаболизма костной ткани Мышечная слабость Боль в конечностях	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Инфекции мочевыводящих путей	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Утомляемость Нарушение походки Астения	Недомогание Озноб Периферический отек	
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение массы тела	Снижение артериального давления (АД) Снижение массы тела Повышение АД Снижение концентрации натрия в крови Снижение уровня хлоридов в крови Увеличение содержания остеокальцина Снижение гематокрита Снижение концентрации гемоглобина в крови	

			Повышение активности «печеночных» трансаминаз	
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций			Токсичность препарата Падение Термический ожог	

Описание некоторых нежелательных реакций

Нарушения со стороны органа зрения и нервной системы

При одновременном назначении эсликарбазепина ацетата и карбамазепина в ходе плацебо-контролируемых исследований отмечались следующие нежелательные реакции: диплопия (у 11,4 % пациентов при одновременном приеме карбамазепина и у 2,4 % пациентов, не принимавших карбамазепин), нарушение координации движений (у 6,7 % пациентов при одновременном приеме карбамазепина и у 2,7 % пациентов, не принимавших карбамазепин) и головокружение (у 30,0 % пациентов при одновременном приеме карбамазепина и у 11,5 % пациентов, не принимавших карбамазепин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Интервал PR

Удлинение интервала PR связывают с приемом эсликарбазепина. При этом возможно возникновение нежелательных реакций, (например, атриовентрикулярная блокада, обморочные состояния, брадикардия).

Нежелательные реакции, связанные с принадлежностью к классу карбоксамидов

В ходе плацебо-контролируемых исследований эсликарбазепина ацетата не наблюдалось таких редких нежелательных реакций, как подавление функции костного мозга, анафилактические реакции, системная красная волчанка или выраженная аритмия. Однако эти реакции выявлены при применении окскарбазепина, в связи с чем, нельзя полностью исключать их возникновение на фоне терапии эсликарбазепина ацетатом.

При длительном применении в комбинации со структурно родственными ПЭП - карбамазепином и окскарбазепином, сообщалось о снижении минеральной плотности костной ткани, остеопении, остеопорозе и переломах. Механизм влияния препаратов на метаболизм костной ткани не известен.

Извещение о нежелательных реакциях

Крайне важно извещать о нежелательных реакциях, возникших во время пострегистрационного применения лекарственного препарата. Это позволит контролировать соотношение пользы и риска при его применении. Просьба к медицинским работникам сообщать о возникновении любых нежелательных реакций по адресу, указанному в данной инструкции.

Передозировка

Симптомы, наблюдаемые после передозировки эсликарбазепина ацетата, в основном связаны с реакциями центральной нервной системы (например, судороги всех типов, эпилептический статус) и нарушениями со стороны сердца (например, нарушения сердечного ритма). Специфический антидот неизвестен. В случае передозировки показано соответствующее симптоматическое и поддерживающее лечение. При необходимости метаболиты эсликарбазепина ацетата эффективно удаляются при гемодиализе (см. раздел «Фармакодинамика»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

Эсликарбазепина ацетат активно метаболизируется в эсликарбазепин, который выводится главным образом путем глюкуронирования. *In vitro* эсликарбазепин является слабым индуктором изофермента CYP3A4 и УДФ-глюкуронилтрансфераз. *In vivo* он усиливает метаболизм лекарственных препаратов, которые окисляются преимущественно изоферментом CYP3A4 (например, симвастатина), что может потребовать увеличение дозы таких препаратов при совместном применении с эсликарбазепина ацетатом. Эсликарбазепин *in vivo* может усиливать метаболизм лекарственных препаратов, которые вступают в реакцию конъюгации с участием УДФ-глюкуронилтрансфераз. При назначении или отмене препарата Эксалиеф®, а также при изменении режима его дозирования, активность ферментов стабилизируется в течение 2-3 недель, что следует учитывать при необходимости коррекции доз препаратов, принимаемых совместно с препаратом Эксалиеф®. Эсликарбазепин ингибирует изофермент CYP2C19, что обуславливает потенциальную возможность дозозависимого взаимодействия с ним препаратов, которые метаболизируются главным образом при участии изофермента CYP2C19 (например, фенитоина).

Взаимодействие с другими ПЭП

Карбамазепин

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение эсликарбазепина ацетата в дозе 800 мг один раз в сутки и карбамазепина в дозе 400 мг два раза в сутки привело к снижению действия активного метаболита - эсликарбазепина (в среднем на 32 %), что, скорее всего, вызвано индуцированием глюкуронирования. При этом усиления действия карбамазепина или его метаболита – карбамазепина эпоксида не наблюдалось. Таким образом, с учетом индивидуального ответа на лечение, при сочетанном назначении с карбамазепином, может потребоваться увеличение дозы эсликарбазепина ацетата. Исследования с участием пациентов, показали, что при одновременном назначении с карбамазепином увеличивается риск следующих нежелательных реакций: диплопия, нарушения координации движения и головокружение. Нельзя исключать риск усиления других специфических нежелательных реакций, вызванных одновременным приемом карбамазепина и эсликарбазепина ацетата.

Фенитоин

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение эсликарбазепина ацетата в дозе 1200 мг один раз в сутки и фенитоина привело к снижению действия активного метаболита, эсликарбазепина (в среднем на 31-33 %), что, скорее всего, вызвано индуцированием глюкуронирования. При этом наблюдалось усиление действия фенитоина (в среднем на 31-35 %), что, предположительно, вызвано ингибированием изофермента CYP2C19. Таким образом, с учетом индивидуального ответа на лечение при сочетанном назначении может потребоваться увеличение дозы эсликарбазепина ацетата и снижение дозы фенитоина.

Ламотриджин

Глюкуронирование является основным путем метаболизма эсликарбазепина и ламотриджина, поэтому возможно их взаимодействие. В ходе исследования с участием здоровых добровольцев, принимавших эсликарбазепина ацетат в дозе 1200 мг один раз в сутки, отмечено незначительное фармакокинетическое взаимодействие его с ламотриджином (ослабление действия последнего на 15 %), в связи с чем, коррекции их режима дозирования обычно не требуется. Однако из-за возможной индивидуальной вариабельности взаимодействие эсликарбазепина ацетата и ламотриджина у некоторых пациентов может быть клинически значимым.

Топирамат

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении эсликарбазепина ацетата в дозе 1200 мг один раз в сутки и топирамата не отмечено значимых изменений действия эсликарбазепина, однако действие топирамата уменьшилось на 18 %, что, скорее всего, вызвано уменьшением его биодоступности. Коррекция дозы в этом случае не требуется.

Вальпроат и леветирацетам

Анализ фармакокинетических данных, полученных в исследованиях фазы III с участием взрослых пациентов с эпилепсией, выявил, что одновременный прием вальпроата или леветирацетама не влияет на действие эсликарбазепина, однако эти сведения не подкреплены результатами традиционных исследований взаимодействия препаратов.

Окскарбазепин

Не рекомендуется назначать эсликарбазепина ацетат одновременно с окскарбазепином, поскольку возможно чрезмерное воздействие активных метаболитов.

Другие лекарственные средства

Пероральные контрацептивы

При применении эсликарбазепина ацетата в дозе 1200 мг один раз в сутки у женщин, применяющих пероральные контрацептивы, наблюдалось ослабление системного действия левоноргестрела и этинилэстрадиола в среднем на 37 % и 42 % соответственно, что, скорее всего, вызвано индуцированием изофермента CYP3A4. Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать адекватные методы контрацепции во время лечения препаратом Эксалиеф® и до окончания текущего менструального цикла после отмены данного препарата (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Симвастатин

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении с эсликарбазепина ацетатом в дозе 800 мг один раз в сутки наблюдалось ослабление системного действия симвастатина в среднем на 50 %, что, скорее всего, вызвано индуцированием изофермента CYP3A4. При сочетанном назначении с эсликарбазепина ацетатом может потребоваться увеличение дозы симвастатина.

Розувастатин

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении с эсликарбазепина ацетатом в дозе 1200 мг один раз в сутки наблюдалось ослабление системного действия розувастатина в среднем на 36-39 %. Механизм данного взаимодействия неизвестен, но возможно оно вызвано нарушением транспортной активности розувастатина либо комбинацией этого фактора с индуцированием его метаболизма. Так как взаимосвязь между действием и активностью лекарственного средства неясна, рекомендуется проводить мониторинг ответа на терапию (например, контроль уровня холестерина).

Варфарин

При одновременном применении эсликарбазепина ацетата в дозе 1200 мг один раз в сутки и варфарина наблюдается небольшое (23 %), но статистически значимое ослабление действия S-варфарина. Влияния эсликарбазепина ацетата на фармакокинетику R-варфарина или на свертываемость крови не отмечено. Вследствие возможности индивидуальной вариабельности взаимодействия препаратов в первые недели после начала или окончания совместного применения варфарина и эсликарбазепина ацетата следует уделить особое внимание мониторингу Международного нормализованного отношения (МНО).

Дигоксин

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев не отмечено влияния эсликарбазепина ацетата в дозе 1200 мг при приеме один раз в сутки на фармакокинетику дигоксина. Это позволяет предположить, что эсликарбазепина ацетат не оказывает воздействия на транспортный Р-гликопротеин.

Ингибиторы моноаминооксидазы (МАО)

Учитывая структурное сходство эсликарбазепина ацетата и трициклических антидепрессантов, взаимодействие между эсликарбазепина ацетатом и ингибиторами МАО теоретически возможно.

Форма выпуска

Таблетки 800 мг. По 10 или 15 таблеток в блистере (ПВХ/алюминий).
По 2, 3, 6 или 9 блистеров по 10 таблеток или по 2 блистера по 15 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Эксалиеф® обладает низким или умеренным воздействием на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. У некоторых пациентов могут возникать (особенно в начале лечения): головокружение, сонливость или нарушение зрения. Следует предупреждать пациентов о том, что вероятно нарушение физической и/или умственной способности управлять транспортным средством или механизмами и рекомендовать воздерживаться от подобной деятельности до установления влияния на нее приема препарата.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 30^0С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Бьял-Портела энд Ка. С.А., Португалия.

Bial-Portela & C^a, S.A., A Av. da Siderurgia Nacional 4745-457, S. Mamede do Coronado, Portugal.

Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:

ООО «Эйсай».

117342, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 65, к. 1, этаж 21, комн. 5.02

Телефон +7 (495) 580 70 26.

Факс +7 (495) 580 70 28.

Электронная почта: info_russia@eisai.net.

Специалист по регистрации Макарова А. Г.