МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Эксалиеф®**

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер:**_____
**Торговое название:** Эксалиеф®
**Международное непатентованное название:** эсликарбазепин
**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав на 1 таблетку:**
*Активное вещество:* эсликарбазепина ацетат (800 мг).

*Вспомогательные вещества:* повидон К 29/32 62,2 мг, кроскармеллоза натрия 53,3 мг, магния стеарат 17,8 мг.

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

**Фармакотерапевтическая группа:** противоэпилептическое средство

**Код АТХ:** N03AF04

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Точные механизмы действия эсликарбазепина ацетата неизвестны. Однако, согласно результатам электрофизиологических исследований *in vitro*, эсликарбазепина ацетат и его метаболиты стабилизируют инактивированное состояние потенциалозависимых натриевых каналов, предотвращая их активацию и, таким образом, поддерживая периодическое возбуждение нейронов.

Эсликарбазепина ацетат и его активные метаболиты предотвращают развитие эпилептических припадков в доклинических моделях, на основе которых можно прогнозировать его противосудорожное действие на человека. У людей фармакологическая активность эсликарбазепина ацетата проявляется, главным образом, через его активный метаболит — эсликарбазепин.

**Фармакокинетика**

Абсорбция
Эсликарбазепина ацетат активно метаболизируется в эсликарбазепин. После перорального приема концентрация эсликарбазепина ацетата в плазме крови, как правило, остается ниже уровня количественного определения. $t_{max}$ эсликарбазепина достигается через 2—3 часа после приема. Так как количество метаболитов, обнаруживаемых в моче, соответствует более чем 90% дозы эсликарбазепина ацетата, биодоступность препарата можно считать высокой,

Распределение
Наблюдается относительно низкое связывание эсликарбазепина с белками плазмы крови (<40%), не зависящее от его концентрации. Согласно результатам исследований *in vitro*, присутствие варфарина, диазепама, дигоксина, фенитоина и толбутамида не оказывало значительного влияния на связывание препарата с белками плазмы крови. Присутствие эсликарбазепина не оказывало значительного влияния на связывание с белками плазмы крови варфарина, диазепама, дигоксина, фенитоина и толбутамида.

Биотрансформация
Эсликарбазепина ацетат быстро и интенсивно метаболизируется в свой главный активный метаболит — эсликарбазепин путем гидролиза при «первом прохождении» через печень. Максимальная концентрация эсликарбазепина в плазме крови ($C_{max}$) достигается через 2—3 часа после приема, равновесная концентрация в плазме крови — через 4—5 дней применения препарата один раз в сутки в соответствии с эффективным периодом полувыведения около 20—24 ч. В ходе исследований с участием здоровых добровольцев и взрослых пациентов с эпилепсией, кажущийся период полувыведения составил 10—20 ч. и 13—20 ч. соответственно.

К второстепенным метаболитам в плазме крови относят R-ликарбазепин и окскарбазепин, которые, согласно полученным данным, являются активными, а также конъюгаты эсликарбазепина ацетата, эсликарбазепина, R-ликарбазепина и окскарбазепина с глюкуроновой кислотой.

Эсликарбазепина ацетат не влияет на свой собственный метаболизм и клиренс.

В ходе исследований эсликарбазепина в свежих гепатоцитах человека наблюдалась незначительная активация фермента UGT1A1 посредством глюкуронирования.

Выведение
Метаболиты эсликарбазепина ацетата выводятся из системного кровотока, главным образом, почками в неизмененном виде и в виде конъюгата с глюкуроновой кислотой. В целом, эсликарбазепин и его глюкуронид составляют более чем 90% всех метаболитов, выводимых с мочой (около двух третей выводятся в неизмененном виде и одна треть — в виде глюкуронидного конъюгата).

Линейность/нелинейность
В диапазоне доз 400—1200 мг как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с эпилепсией эсликарбазепин обладает линейной и дозозависимой фармакокинетикой.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)
Фармакокинетический профиль эсликарбазепина ацетата не меняется у пациентов пожилого возраста с клиренсом креатинина > 60 мл/мин.

Почечная недостаточность
Метаболиты эсликарбазепина ацетата выводятся из системного кровотока главным образом почками. Согласно результатам исследования с участием пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени тяжести, клиренс препарата зависит от функции почек. Во время лечения Эксалиефом® рекомендуется коррекция его дозы при клиренсе креатинина < 60 мл/мин.
Метаболиты эсликарбазепина ацетата выводятся из плазмы крови при гемодиализе.

Печеночная недостаточность
Проводилась оценка фармакокинетики и метаболизма эсликарбазепина ацетата 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.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью фармакокинетика эсликарбазепина не оценивалась.

Пол
Согласно результатам исследований с участием пациентов и здоровых добровольцев, фармакокинетика эсликарбазепина ацетата не зависит от пола.

**Показания к применению**

Эксалиеф® назначают взрослым в качестве дополнительной терапии при парциальных эпилептических припадках с вторичной генерализацией или без нее.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к активному ингредиенту, другим производным карбоксамида (например, карбамазепину, окскарбазепину) или к каким-либо из вспомогательных веществ.

Атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени.

Пациенты детского возраста: Эксалиеф® не рекомендуется применять у детей до 18 лет, так как данные по безопасности и эффективности препарата для данной категории пациентов отсутствуют.

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью: данных о применении препарата у данной категории пациентов недостаточно.

Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью: Эксалиеф® не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, так как фармакокинетика эсликарбазепина для данной категории пациентов не исследовалась.

**Применение во время беременности и в период кормления грудью**

Данные о применении эсликарбазепина ацетата у беременных женщин отсутствуют. В ходе исследований на животных у препарата выявлена репродуктивная токсичность. Если во время приема эсликарбазепина ацетата наступает или планируется беременность, то целесообразность применения Эксалиефа® следует оценить повторно. Рекомендуется назначать минимальные эффективные дозы препарата и, по возможности, отдавать предпочтение монотерапии хотя бы в первый триместр беременности. Пациенток необходимо предупреждать о повышенном риске пороков развития и предоставлять возможность для проведения дородового скрининга.

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

Неизвестно, проникает ли эсликарбазепина ацетат в грудное молоко у человека. В ходе исследований отмечено проникновение эсликарбазепина ацетата в грудное молоко у животных. Так как нельзя исключить риск для ребенка, грудное вскармливание следует отменять на время лечения Эксалиефом®.

Имеются данные, что распространенность пороков развития у детей, родившихся у женщин, страдающих эпилепсией, в 2—3 раза выше, чем по населению в целом (около 3%). Чаще всего отмечаются такие расстройства: расщелина верхней губы, аномалии сердечно-сосудистой системы и дефекты нервной трубки. Комплексная терапия противосудорожными препаратами может сопровождаться повышением риска врожденных пороков развития в сравнении с монотерапией. Таким образом необходимо, при возможности, назначать монотерапию. Женщинам, способным к деторождению, необходимо предварительно проконсультироваться со специалистом. Если женщина планирует беременность, следует проанализировать необходимость противосудорожной терапии. Не следует проводить резкую отмену противосудорожной терапии, так как это может привести к развитию эпилептического припадка, что может иметь серьезные последствия как для матери, так и для ребенка.

Противоэпилептические препараты могут способствовать развитию недостаточности фолиевой кислоты, что может послужить дополнительной причиной возникновения аномалий развития у плода. При планировании беременности и после ее наступления рекомендуется дополнительно принимать препараты фолиевой кислоты. Так как эффективность этих препаратов не доказана, специфическую дородовую диагностику можно предлагать даже тем женщинам, которые принимают фолиевую кислоту.

У новорожденных отмечались случаи кровотечений, вызванные действием противосудорожных препаратов. В качестве профилактического средства женщинам на последних неделях беременности и новорожденным детям назначают витамин К1.

**Способ применения и дозы**

Эксалиеф® назначают в качестве дополнительного средства к проводимой противосудорожной терапии. Таблетку можно разделить на равные части.
Рекомендованная начальная доза — 400 мг один раз в сутки, через одну-две недели дозу повышают до 800 мг один раз в сутки. С учетом индивидуальной реакции на лечение дозу можно повысить до 1200 мг один раз в сутки.
Эксалиеф® можно принимать как с пищей, так и натощак.

Меры предосторожности

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет): пациентам пожилого возраста данный препарат назначают с осторожностью, так как информация по безопасности Эксалиефа® у данной категории пациентов ограничена.

Пациенты с почечной недостаточностью: при лечении пациентов с почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность и проводить коррекцию дозы в соответствии с клиренсом креатинина (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 индивидуальной реакции дозу можно увеличить.

Пациенты с печеночной недостаточностью: в случае легкой и умеренной печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

**Побочное действие**

В ходе плацебо-контролируемых исследований с участием 1192 взрослых пациентов с парциальными эпилептическими припадками (856 пациентов принимали эсликарбазепина ацетат, 336 — плацебо) нежелательные реакции отмечались у 45,3% пациентов из группы эсликарбазепина ацетата и у 24,4% пациентов из группы плацебо.

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

В таблице ниже перечислены все нежелательные реакции, которые возникали чаще в группе эсликарбазепина ацетата, чем в группе плацебо, и отмечались более чем у 1 пациента. Нежелательные реакции представлены по классу системы органов и частоте: очень частые ≥1/10, частые от ≥1/100 до <1/10, нечастые от ≥1/1000 до <1/100, редкие от ≥1/10 000 до <1/1000.

В каждой категории нежелательные реакции представлены в порядке убывания тяжести.

| **Класс системы органов** | **Очень частые** | **Частые** | **Нечастые** | **Редкие** |
|---|---|---|---|---|
| **Со стороны крови и лимфатической системы** | | | Анемия | Тромбоцитопения, лейкопения |
| **Со стороны иммунной системы** | | | Повышенная чувствительность | |
| **Со стороны эндокринной системы** | | | Гипотиреоз | |
| **Метаболизм и нарушение питания** | | | Повышенный аппетит, пониженный аппетит, гипонатриемия, нарушение электролитного баланса, кахексия, обезвоживание, ожирение | |
| **Психические нарушения** | | | Бессонница, апатия, депрессия, нервозность, ажитация, дефицит внимания/повышенная активность, спутанность сознания, перепады настроения, слезливость, замедление психомоторной активности, нервное напряжение, психотические расстройства | |
| **Со стороны нервной системы** | Головокружение*, сонливость | Головная боль, нарушения координации движений*, нарушение внимания, тремор | Нарушения памяти, нарушение равновесия, амнезия, гиперсомния, седативный эффект, афазия, дизестезия, дистония, вялость, паросмия, дисбаланс вегетативной нервной системы, мозжечковая атаксия, мозжечковый синдром, большой эпилептический припадок, периферическая невропатия, нарушение фаз сна, нистагм, нарушение речи, | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | дизартрия, гипестезия, агевзия, ощущение жжения | |
| **Класс системы органов** | **Очень частые** | **Частые** | **Нечастые** | **Редкие** |
| **Со стороны органа зрения** | | Диплопия*, расфокусированное зрение | Нарушение зрения, осциллопсия, нарушение содружественных движений глазных яблок, гиперемия конъюктивы, саккадическое движение глаз, боль в глазах | |
| **Со стороны органа слуха и равновесия** | | Головокружение | Боль в ухе, снижение слуха, шум в ушах | |
| **Со стороны сердца** | | | Ощущение сердцебиения, брадикардия, синусовая брадикардия | |
| **Со стороны сосудов** | | | Повышение или снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия | |
| **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | | | Дисфония, носовое кровотечение | |
| **Со стороны ЖКТ** | | Тошнота, рвота, диарея | Диспепсия, гастрит, боль в брюшной поолости, сухость во рту, дискомфорт со стороны ЖКТ, вздутие живота, воспаление двенадцатиперстной кишки, неприятное чувство в эпигастральной области, гипертрофический гингивит, гингивит, синдром раздраженной толстой кишки, дёгтеобразный стул, дисфагия, неприятные ощущения в области желудка, стоматит, зубная боль | Панкреатит |
| **Со стороны печени и желчного пузыря** | | | Печеночная недостаточность | |
| **Со стороны кожи и подкожной ткани** | | Сыпь | Алопеция, сухость кожи, повышенное потоотделение, эритема, поражение ногтей, поражение кожи | |
| **Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани** | | | Миалгия, боль в спине, боль в шее | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Со стороны почек и мочевыводящих путей** | | | Никтурия | |
| **Со стороны половой системы и молочной железы** | | | Нерегулярные менструации | |
| **Осложнения общего характера и реакции в месте введения** | | Утомляемость, нарушение походки | Астения, недомогание, озноб, отек рук и ног, нежелательная реакция на препарат, чувство холода в руках и ногах | |
| **Исследования** | | | Снижение артериального давления (АД), снижение массы тела, снижение диастолического АД, снижение систолического АД, снижение концентрации натрия в крови, снижение гематокрита, снижение содержания гемоглобина в крови, увеличение частоты сердечных сокращений, повышение активности трансаминаз в крови, повышение содержания триглицеридов в крови, снижение содержания свободного трийодтиронина (СТ-3) в крови, снижение содержания свободного тироксина (СТ-4) | |
| **Травмы и отравления** | | | Токсичность препарата, падение, повреждение суставов, отравление, повреждение кожи | |

**При одновременном приеме карбамазепина и эсликарбазепина ацетата в ходе плацебо-контролируемых исследований чаще отмечались диплопия, нарушение координации движений и головокружение.*

Применение эсликарбазепина ацетата сопровождается удлинением интервала PR. Возможно возникновение нежелательных реакций, связанных с удлинением интервала PR (например, атриовентрикулярная блокада, обморок, брадикардия). У пациентов, принимавших эсликарбазепина ацетат, атриовентрикулярная блокада второй или выше степени не наблюдалась.

В ходе плацебо-контролируемых исследований, относящихся к противоэпилептической программе исследования эсликарбазепина ацетата, не наблюдалось таких редких нежелательных реакций, как подавление функции костного мозга, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции (например, синдром Стивенса-Джонсона), системная красная волчанка или выраженная аритмия сердца.

Однако эти реакции отмечали при применении окскарбазепина. Таким образом, нельзя исключать их возникновение после лечения Эксалиефом®.

**Передозировка**

При случайной передозировке Эксалиефом® наблюдались такие реакции со стороны центральной нервной системы, как головокружение, шаткая походка и гемипарез. Специфический антидот данного препарата неизвестен. В случае передозировки показано соответствующее симптоматическое и поддерживающее лечение. При необходимости метаболиты эсликарбазепина ацетата эффективно удаляются при гемодиализе.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Исследования взаимодействия препарата 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-глюкуронилтрансферазы. Таким образом, эсликарбазепин может *in vivo* оказывать индуцирующее действие на метаболизм лекарственных препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP3A4 или при конъюгации посредством УДФ-глюкуронилтрансферазы. При начале или отмене лечения Эксалиефом®, а также при изменении дозы препарата новая активность ферментов достигается в течение 2—3 недель. Эту задержку следует учитывать при применении Эксалиефа® до или во время приема других препаратов, дозу которых необходимо корректировать при совместном применении с Эксалиефом®. Эсликарбазепин ингибирует изофермент CYP2C19. Таким образом, при применении эсликарбазепина ацетата в высоких дозах с препаратами, которые метаболизируются главным образом при участии изофермента CYP2C19, возможно взаимодействие данных лекарственных средств.

Взаимодействие с другими противоэпилептическими препаратами

Фенитоин
В ходе исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение фенитоина и эсликарбазепина ацетата в дозе 1200 мг один раз в сутки привело к уменьшению воздействия активного метаболита, эсликарбазепина, в среднем на 31—33%, что, скорее всего, вызвано индуцированием глюкуронирования. При этом наблюдалось усиление воздействия фенитоина в среднем на 31—35%, что предположительно вызвано ингибированием изофермента CYP2C19. Таким образом, с учетом индивидуальной реакции на лечение может потребоваться увеличение дозы Эксалиефа® и уменьшение дозы фенитоина.

Ламотриджин
Глюкуронирование является основным путем метаболизма эсликарбазепина и ламотриджина, поэтому возможно их взаимодействие. В ходе исследования с

участием здоровых добровольцев, принимавших эсликарбазепина ацетата в дозе 1200 мг один раз в сутки, в среднем отмечено незначительное фармакокинетическое взаимодействие эсликарбазепина ацетата и ламотриджина (ослабление действия ламотриджина на 15%), поэтому коррекция дозы не требуется. Однако вследствие индивидуальной вариабельности у некоторых пациентов эффект данного взаимодействия может быть клинически значимым.

Топирамат

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении топирамата и эсликарбазепина ацетата в дозе 1200 мг один раз в сутки 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.

Карбамазепин, вальпроевая кислота и леветирацетам

При одновременном лечении карбамазепином увеличивается риск следующих нежелательных реакций: диплопия (у 11,4% пациентов при одновременном приеме карбамазепина и у 2,4% пациентов, не принимавших карбамазепин); нарушения координации движения (у 6,7% пациентов при одновременном приеме карбамазепина и у 2,7% пациентов, не принимавших карбамазепин); головокружение (у 30,0% пациентов при одновременном приеме карбамазепина и у 11,5% пациентов, не принимавших карбамазепин). Нельзя исключать риск усиления других специфических нежелательных реакций, вызванных одновременным применением карбамазепина и эсликарбазепина ацетата.

Результаты анализа данных фармакокинетики, полученных в исследованиях фазы III с участием взрослых больных с эпилепсией, показали, что карбамазепин способствует повышению клиренса эсликарбазепина. Согласно имеющимся данным, одновременный прием вальпроевой кислоты или леветирацетама не влияет на действие эсликарбазепина, однако эти сведения не подкрепляются результатами традиционных исследований взаимодействия препаратов. Эсликарбазепина ацетат немного повышает клиренс карбамазепина. Однако вследствие недостаточного количества данных эти результаты необходимо учитывать с осторожностью.

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. Таким образом, женщины детородного возраста должны использовать адекватные методы контрацепции во время лечения Эксалиефом® и до окончания текущего менструального цикла после отмены данного препарата.

Варфарин

При одновременном применении варфарина и эсликарбазепина ацетата в дозе 1200 мг один раз в сутки наблюдалось небольшое (23%), но статистически значимое ослабление действия S-варфарина. Влияния эсликарбазепина ацетата на фармакокинетику R-варфарина или на свертываемость крови не отмечено. Однако вследствие индивидуальной вариабельности взаимодействия препаратов в первые недели после начала или окончания одновременного применения варфарина и эсликарбазепина ацетата следует уделить особое внимание наблюдению за пациентом.

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 Р-гликопротеин.

Ингибиторы моноаминооксидазы
Учитывая структурную взаимосвязь эсликарбазепина ацетата и трициклических антидепрессантов, взаимодействие между эсликарбазепина ацетатом и ингибиторами моноаминооксидазы теоретически возможно.

**Особые указания**

В некоторых случаях прием Эксалиефа® сопровождался нежелательными реакциями со стороны центральной нервной системы, такими как головокружение и сонливость, которые повышали риск случайных травм.

Эксалиеф® может снижать эффективность гормональных контрацептивов. При применении Эксалиефа® рекомендуется использовать дополнительные негормональные противозачаточные средства. Как и в случае с другими противоэпилептическими лекарственными препаратами, Эксалиеф® следует отменять постепенно, чтобы минимизировать риск увеличения частоты эпилептических припадков. Не рекомендуется применять Эксалиеф® одновременно с окскарбазепином, поскольку возможно чрезмерное воздействие активных метаболитов.

Сведения об отмене сопутствующих противоэпилептических препаратов во время лечения Эксалиефом® (переход к монотерапии) отсутствуют.
В ходе дополнительных плацебо-контролируемых исследований с участием пациентов с эпилепсией у 1,1% всей популяции пациентов, получавшей Эксалиеф®, отмечена нежелательная реакция в виде сыпи. При появлении симптомов повышенной чувствительности к препарату Эксалиеф® следует отменить.

О случаях тяжелых кожных реакций в связи с применением эсликарбазепина ацетата не сообщалось. Имеются данные, что аллель HLA-B*1502, присутствующий у народности Хань (уроженцев Китая и Таиланда), связан с риском развития синдрома Стивенса-Джонсона при лечении карбамазепином. Таким образом, перед назначением карбамазепина или химически родственных соединений, при возможности, следует проводить скрининг пациентов народности

Хань (уроженцев Китая и Таиланда), на наличие указанного аллеля. У пациентов другой этнической принадлежности аллель HLA-B*1502 встречается очень редко. У лиц европеоидной расы наличие аллеля HLA-B*1502 не сопровождается риском возникновения синдрома Стивенса-Джонсона.

Гипонатриемия отмечалась в качестве нежелательной реакции на применение Эксалиефа® менее чем у 1% пациентов.
В большинстве случаев гипонатриемия является бессимптомной, однако она может сопровождаться такими клиническими проявлениями, как усиление эпилептических припадков, спутанность или нарушение 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), до и во время лечения эсликарбазепина ацетатом необходимо исследовать концентрацию натрия в сыворотке крови. Также концентрацию натрия в сыворотке крови необходимо измерять при возникновении клинических симптомов гипонатриемии. Кроме того, концентрацию натрия в сыворотке крови определяют в ходе рутинных лабораторных исследований. При развитии клинически значимой гипонатриемии Эксалиеф® следует отменить.

Влияние Эксалиефа® на первично генерализованные эпилептические припадки не исследовалось. Таким образом, данный препарат не рекомендован к применению в данной группе пациентов.

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

При лечении пациентов с почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность и проводить коррекцию дозы в соответствии с клиренсом креатинина. При КК < 30 мл/мин применение Эксалиефа® не рекомендовано вследствие недостаточного количества данных.

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

При лечении пациентов противосудорожными средствами по нескольким показаниям отмечались случаи суицидального мышления и поведения. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний противоэпилептических лекарственных средств также показал небольшое увеличение риска суицидального мышления и поведения. Механизм данного риска неизвестен,

доступные данные не исключают возможность повышения риска вследствие приема эсликарбазепина ацетата. Таким образом, следует наблюдать за пациентами на предмет появления признаков суицидального мышления и поведения, а также рассматривать варианты соответствующего лечения. При возникновении каких-либо признаков суицидального мышления и поведения пациентам (и лицам, осуществляющим уход за пациентами) следует обратиться к врачу.

Противоэпилептические препараты могут способствовать развитию недостаточности фолиевой кислоты, что может послужить дополнительной причиной возникновения аномалий развития у плода. При планировании беременности и после ее наступления рекомендуется дополнительно принимать препараты фолиевой кислоты. Так как эффективность этих препаратов не доказана, специфическую дородовую диагностику можно предлагать даже тем женщинам, которые принимают фолиевую кислоту.

Исследования влияния препарата на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами не проводились. У некоторых пациентов может возникать головокружение, сонливость или нарушение зрения, особенно в начале лечения. Соответственно, следует предупредить пациентов, что вероятно нарушение их физической и/или умственной способности управлять автомобилем или механизмами, и рекомендовать воздержаться от подобной деятельности до установления влияния на нее приема препарата.

**Форма выпуска**

Таблетки 800 мг. По 10 таблеток в блистере (ПВХ/алюминий) или (алюминий/алюминий).
По 2, 3, 6 или 9 блистеров помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

**Условия хранения**

При температуре не выше 30°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года. Не использовать после истечения срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

70056

**Производитель**

Бьял-Портела энд Ка., С.А., А Авенида да Сидеруржиа Насьонал, 4745-457 Сан Мамеди ду Коронаду, Португалия

**Адрес организации, принимающей претензии**

Представительство компании Эйсай Юроп Лимитед
Бизнес-Центр "Лотте-Плаза"
Новинский бульвар, 8
г. Москва, 121099, Россия

Руководитель
организации- заявителя
ООО «Парексель Интернэшнл (РУС)»
Генеральный директор




А. В. Филимонова
ФИО

