

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Exalief 400 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 400 mg eslicarbazepini acetatas.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé kulaté bikonvexní tablety, které mají na jedné straně vyryto 'ESL 400' a na druhé straně mají půlicí rýhu. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv za účelem dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Exalief je indikován jako podpůrná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Exalief musí být přidán k existující antikonvulzní léčbě. Doporučená počáteční dávka je 400 mg jedenkrát denně. Po uplynutí jednoho nebo dvou týdnů je nutné ji zvýšit na 800 mg jedenkrát denně. Na základě individuální odpovědi lze dávku zvýšit až na 1200 mg jedenkrát denně (viz bod 5.1).

Senioři (starší 65 let)

Při léčbě starších pacientů je nutné postupovat opatrně, neboť o použití přípravku Exalief u těchto pacientů je k dispozici omezené množství informací.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Exalief u dětí ve věku do 18 let nebyla ještě stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s postižením ledvin

Při léčbě pacientů s postižením ledvin je nutné postupovat opatrně a dávkování je nutné upravit podle clearance kreatininu (CL_{CR}) následujícím způsobem:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: úprava dávkování není nutná.
- $CL_{CR} 30 - 60$ ml/min: počáteční dávka 400 mg jednou za dva dny po dobu 2 týdnů a poté jednou denně dávka 400 mg. Na základě individuální odpovědi však může být dávka zvýšena.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: použití se nedoporučuje u pacientů se závažným postižením ledvin, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Pacienti s postižením jater

U pacientů s mírným až středně závažným postižením jater není nutná úprava dávkování.

Farmakokinetika eslicarbazepinu u pacientů se závažným postižením jater nebyla hodnocena (viz bod 4.4 a 5.2) a podávání těmto pacientům se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Exalief lze užívat při jídle nebo samostatně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty karboxamidu (např. karbamazepin, oxkarbazepin) nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Známý atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Exalief byl spojen s některými nežádoucími účinky na centrální nervovou soustavu, jako jsou závratě a somnolence, jež by mohly zvýšit výskyt náhodných úrazů.

Exalief může snižovat účinnost hormonálních kontraceptiv. Při používání přípravku Exalief se doporučuje použití jiných, nehormonálních forem antikoncepce (viz bod 4.5 a 4.6).

Stejně jako je tomu u jiných antiepileptických léčivých přípravků, má-li být podávání přípravku Exalief ukončeno, doporučuje se postupně vysazení, aby se minimalizovala možnost zvýšené frekvence záchvatů.

Konkomitantní užívání přípravku Exalief s oxkarbazepinem se nedoporučuje, neboť může způsobit nadměrnou expozici aktivním metabolitům.

Nejsou žádné zkušenosti s ukončením konkomitantního užívání antiepileptických léčivých přípravků během léčby přípravkem Exalief (přechod na monoterapii).

Vyrážka se jako nežádoucí účinek projevila u 1,1 % celkové populace léčené přípravkem Exalief v placebem kontrolovaných studiích přidavné léčby epileptických pacientů. Pokud se projeví příznaky nebo symptomy hypersenzitivity, musí být užívání přípravku Exalief přerušeno.

U eslikarbazepin-acetátu nebyly hlášeny žádné případy závažných kožních reakcí. Bylo dokázáno, že přítomnost alely HLA-B*1502 u osob čínského (Han) a thajského původu významně souvisí s rizikem vzniku Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) při léčbě karbamazepinem. Proto je vždy, když je to možné, před zahájením léčby karbamazepinem nebo chemicky příbuznými sloučeninami nutné u subjektů čínského (Han) a thajského původu provést screening na přítomnost této alely. Přítomnost alely HLA-B*1502 u ostatních etnik je zanedbatelná. U bílé populace alela HLA-B*1502 se SJS nespojuje.

Hyponatrémie byla jako nežádoucí účinek zaznamenána u méně než 1 % pacientů léčených přípravkem Exalief. Hyponatrémie je ve většině případů asymptomatická, může však být doprovázena klinickými symptomy, jako je zhoršení záchvatů, zmatenost nebo snížené vědomí. Četnost hyponatrémie se zvyšovala se zvyšující se dávkou eslikarbazepin acetátu. U pacientů s již existujícím renálním onemocněním způsobujícím hyponatrémii nebo u pacientů konkomitantně léčených léčivými přípravky, jejichž podávání může způsobit hyponatrémii (např. diuretika, desmopresin), je nutné před léčbou a během léčby eslikarbazepin-acetátem vyšetřit hladinu sodíku v séru. Hladiny sodíku v séru je též nutné stanovit, pokud se projeví klinické příznaky hyponatrémie. Kromě toho je též nutné stanovit hladiny sodíku při běžném laboratorním vyšetření. Pokud se projeví klinicky relevantní hyponatrémie, je nutné užívání přípravku Exalief přerušit.

Vliv přípravku Exalief na primárně generalizované záchvaty nebyl studován. Podávání u těchto pacientů se proto nedoporučuje.

V klinických studiích s eslikarbazepin-acetátem bylo zjištěno prodloužení intervalu PR. U pacientů postižených onemocněním (např. nízká hladina tyroxinu, abnormality převodního systému srdečního) nebo u pacientů konkomitantně užívajících léčivé přípravky, u nichž je známo, že souvisejí s prodloužením PR, je nutné zachovávat opatrnost.

Při léčbě pacientů s postižením ledvin je nutné postupovat opatrně a je nutné upravit dávku podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). U pacientů s $CL_{CR} < 30$ ml/min se podávání nedoporučuje, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Vzhledem k tomu, že klinické údaje jsou omezené u pacientů s mírným až středně závažným postižením jater a farmakokinetické a klinické údaje pro pacienty se závažným postižením jater nejsou k dispozici, je nutné přípravek Exalief používat opatrně u pacientů s mírným až středně závažným postižením jater. Použití u pacientů se závažným postižením jater se nedoporučuje.

U pacientů léčených antiepileptickými léčivými látkami byly u několika indikací hlášeny suicidální myšlenky a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnocení antiepileptických léčivých přípravků rovněž doložila mírně zvýšené riziko suicidálních myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika eslikarbazepin acetátu. Proto by pacienti měli být monitorováni, zda nevykazují příznaky suicidálních myšlenek a chování, a je nutné zvážit odpovídající terapii. Pacientům (a osobám, jež pacientům poskytují péči) je nutné doporučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se projeví suicidální myšlenky nebo chování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakce byly provedeny pouze u dospělých.

Eslikarbazepin acetát se rozsáhle přeměňuje na eslikarbazepin, jenž je odbouráván především glukuronidací. *In vitro* je eslikarbazepin slabým induktorem CYP3A4 a UDP-glukuronyltransferáz. *In vivo* vykazoval eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je metabolizace CYP3A4. Proto může být zapotřebí zvýšení dávky léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány CYP3A4, pokud jsou užívány současně s přípravkem Exalief. *In vivo* může mít eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je konjugace pomocí UDP-glukuronyltransferáz. Při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Exalief nebo změně dávky může dosažení nové úrovně enzymové aktivity trvat 2 až 3 týdny. Toto opoždění musí být vzato v úvahu, když je Exalief podáván bezprostředně před jinými léky, jejichž užívání společně s ním vyžaduje úpravu dávky, nebo společně s těmito léky. Eslikarbazepin má inhibiční účinek na CYP2C19. Současné podávání vysokých dávek eslikarbazepin-acetátu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány především CYP2C19, tedy může způsobit interakce.

Interakce s dalšími antiepileptiky

Karbamazepin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 800 mg jedenkrát denně a karbamazepinu v dávce 400 mg dvakrát denně za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu, eslikarbazepinu, průměrně o 32 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci glukuronidace. Nebyla zjištěna žádná změna v expozici karbamazepinu nebo jeho metabolitu epoxy-karbamazepinu. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky přípravku Exalief, pokud se užívá současně s karbamazepinem. Výsledky ze studií na pacientech prokázaly, že konkomitantní léčba zvyšovala riziko následujících nežádoucích účinků: diplopie (11,4 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,4 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), abnormální koordinace (6,7 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,7 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl) a závratě (30,0 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 11,5 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl). Nelze vyloučit riziko vzrůstu dalších specifických nežádoucích účinků způsobených současným podáváním karbamazepinu a eslikarbazepin-acetátu.

Fenytoin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně a fenytoinu za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu, eslikarbazepinu, průměrně o 31 – 33 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci glukuronidace, a zvýšení expozice

fenytoinu průměrně o 31 – 35 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno inhibicí CYP2C19. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky přípravku Exalief a snížení dávky fenytoinu.

Lamotrigin

Hlavní metabolickou dráhou eslikarbazepinu i lamotriginu je glukuronidace, a proto lze očekávat interakci. Studie u zdravých subjektů, jimž byl podáván eslikarbazepin acetát v množství 1200 mg jedenkrát denně, prokázala nepatrnou průměrnou farmakokinetickou interakci (expozice lamotriginu poklesla o 15 %) mezi eslikarbazepin-acetátem a lamotriginem, a proto není nutná úprava dávky. V důsledku variability mezi jednotlivci však může být účinek u některých osob klinicky relevantní.

Topiramát

Ve studii na zdravých subjektech bylo dokázáno, že konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně a topiramátu nezpůsobilo žádnou významnou změnu v expozici eslikarbazepinu, ale způsobilo 18% pokles expozice topiramátu, který byl s nejvyšší pravděpodobností způsoben sníženou biologickou dostupností topiramátu. Není nutná úprava dávkování.

Valproát a levetiracetam

Analýza populační farmakokinetiky studií fáze III u dospělých epileptických pacientů naznačila, že konkomitantní podávání s valproátem nebo levetiracetamem neovlivňuje expozici eslikarbazepinu, ale nebylo to ověřeno klasickými studiemi interakcí.

Další léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva

Při podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně subjektům ženského pohlaví užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci bylo doloženo průměrné snížení systémové expozice levonorgestrelu o 37 % a ethinylestradiolu o 42 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí CYP3A4. Ženy v plodném věku proto musejí během léčby přípravkem Exalief používat odpovídající antikoncepci, a to až do konce menstruačního cyklu po ukončení léčby (viz bod 4.4 a 4.6).

Simvastatin

Studie na zdravých subjektech prokázala snížení systémové expozice simvastatinu průměrně o 50 % při konkomitantním podávání s eslikarbazepin-acetátem v dávce 800 mg jedenkrát denně, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí CYP3A4. Může být zapotřebí zvýšení dávky simvastatinu, pokud je užíván současně s eslikarbazepin-acetátem.

Warfarin

Při současném podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně s warfarinem bylo doloženo malé (23 %), avšak statisticky významné, snížení expozice S-warfarinu. Nebyl zjištěn žádný účinek na farmakokinetiku R-warfarinu ani na koagulaci. V důsledku variability interakce u jednotlivých osob je nutné věnovat zvláštní pozornost monitorování INR během prvních týdnů po zahájení nebo ukončení konkomitantní léčby warfarinem a eslikarbazepin-acetátem.

Digoxin

Studie zdravých subjektů nedokázala žádný účinek eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně na farmakokinetiku digoxinu, což svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát nemá vliv na transportér P-glykoprotein.

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Na základě strukturálního vztahu mezi eslikarbazepin-acetátem a tricyklickými antidepresivy je teoreticky možná interakce mezi eslikarbazepin-acetátem a IMAO.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Obecná rizika související s epilepsií a entiepileptiky

Bylo dokázáno, že u potomků žen postižených epilepsií je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší než jejich 3% výskyt v celkové populaci. Nejčastěji jsou hlášeny: rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty nervové trubice. Léčba větším počtem antiepileptik může souviset s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, a proto je důležité, aby byla monoterapie používána vždy, když je to možné. Ženám, u nichž je pravděpodobnost otěhotnění, a ženám v plodném věku je nutné poskytnout specializované poučení. Plánuje-li žena otěhotnění, je nutné znovu posoudit nutnost antiepileptické léčby. Nemělo by dojít k náhlému přerušení antiepileptické léčby, neboť by mohlo způsobit záchvaty typu „breakthrough“, jež by mohly mít závažné důsledky pro matku i dítě.

Těhotenství

Údaje o podávání eslikarbazepin-acetátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz Fertilita). Pokud ženy užívající eslikarbazepin-acetát otěhotní nebo plánují otěhotnění, je nutné podávání přípravku Exalief znovu důsledně zhodnotit. Je nutné podávat minimální účinné dávky a tam, kde je to možné, je nutné dávat přednost monoterapii alespoň po dobu prvních tří měsíců těhotenství. Pacientkám je nutné poskytnout poradenství ohledně možného zvýšeného rizika malformací a musejí mít možnost podstoupit předporodní screening.

Monitoring a prevence

Antiepileptika mohou přispívat k deficitu kyseliny listové, což může být jednou z příčin vzniku abnormality plodu. Před otěhotněním a během těhotenství se doporučuje suplementace kyselinou listovou. Vzhledem k tomu, že účinnost této suplementace není doložena, lze nabídnout specifickou předporodní diagnostiku i u žen léčených suplementací kyselinou listovou.

Novorozenci

U novorozenců byla hlášena krvácivá onemocnění způsobená antiepileptiky. Jako preventivní opatření je nutné podávání vitamínu K1 během několika posledních týdnů těhotenství a po narození.

Ženy v plodném věku/antikoncepce

Eslikarbazepin-acetát negativně ovlivňuje účinek perorálních kontraceptiv. Během léčby a po ukončení terapie až do konce stávajícího menstruačního cyklu je proto třeba používat jinou účinnou a bezpečnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda je eslikarbazepin-acetát vylučován v mateřském mléku. Studie na zvířatech prokázaly vylučování eslikarbazepinu v mateřském mléce. Vzhledem k tomu, že riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, mělo by být během léčby přípravkem Exalief kojení přerušeno.

Fertilita

Eslikarbazepin-acetát byl hodnocen na potkanech a myších na potenciální nežádoucí účinky na fertilitu parentální generace a generace F1. Ve studii fertility na potkaních samcích a samicích bylo prokázáno narušení fertility samic eslikarbazepin-acetátem. Ve studii fertility na myších byly pozorovány vývojové vlivy u embryí, účinky však mohou být také důsledkem menšího počtu *corpora lutea* a takto ukazují narušení fertility. U myši byla zvýšená incidence závažných abnormalit i incidence závažných skeletálních abnormalit. U potkanů ani myši nebyly pozorovány žádné účinky na parametry fertility u generace F1.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. U některých pacientů se mohou projevit závratě, somnolence nebo vizuální poruchy, a to zvláště po zahájení léčby. Pacienty je proto nutné informovat, že jejich fyzické a/nebo psychické schopnosti potřebné pro obsluhu a řízení strojů mohou být narušené a že se doporučuje, aby takové činnosti nevykonávali, dokud nebude zjištěno, že jejich schopnost je vykonávat není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích, jichž se zúčastnilo 1 192 dospělých pacientů s parciálními záchvaty (856 pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a 336 léčených placebem), byly u 45,3 % pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a 24,4 % pacientů léčených placebem zaznamenány nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky byly obvykle mírně až středně intenzivní a projevíly se především v prvních týdnech léčby eslikarbazepin-acetátem.

V následující tabulce jsou všechny nežádoucí účinky, jež se projevíly s větší četností než při podání placeba a vyskytly se více než u 1 pacienta, uvedeny v členění podle třídy orgánových systémů a četnosti: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému			Přecitlivělost	
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy			Zvýšená chuť k jídlu, snížená chuť k jídlu, hyponatrémie, elektrolytová nerovnováha, kachexie, dehydratace, obezita	
Psychiatrické poruchy			Insomnie, apatie, deprese, nervozita, agitovanost, podrážděnost, porucha se zhoršenou pozorností/hyperaktivitou, stav zmatenosti, výkyvy nálady, pláč, psychomotorická retardace, stres, psychotická porucha	
Poruchy nervového systému	Závratě*, somnolence	Bolesti hlavy, abnormální koordinace*, porucha pozornosti, tremor	Poruchy paměti, porucha rovnováhy, amnézie, hypersomnie, sedace, afázie, dysestezie, dystonie, letargie, parosmie, nevyváženost autonomního nervového systému, mozečková ataxie, mozečkový syndrom, grand mal záchvat, periferní neuropatie, porucha spánkového rytmu, nystagmus, porucha řeči, dysartrie, hypoestezie, ageuzie, pálivý pocit	
Poruchy oka		Diplopie*, rozmazané vidění	Porucha zraku, oscilopsie, binokulární okohybná porucha, oční hyperémie, sakadický oční pohyb, bolest oka	

Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Bolest ucha, hypoakuzie, tinitus	
Srdeční poruchy			Palpitace, bradykardie, sinusová bradykardie	
Cévní poruchy			Hypertenze, hypotenze, ortostatická hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dysfonie, epistaxe, bolest na hrudi	
Gastrointestinální poruchy		Nevolnost, zvracení, průjem	Dyspepsie, gastritida, břišní bolest, suchá ústa, břišní diskomfort, břišní distenze, duodenitida, epigastrický diskomfort, hyperplazie dásně, gingivitida, syndrom dráždivého tračníku, melena, odynofagie, žaludeční diskomfort, stomatitida, bolest zubů	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní porucha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Alopecie, suchá kůže, hyperhidróza, erytém, porucha nehtu, kožní porucha	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Myalgie, bolest zad, bolest krku	
Poruchy ledvin a močových cest			Nokturie, infekce močového traktu	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Nepravidelná menstruace	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, poruchy chůze	Astenie, malátnost, třesavka, periferní edém, nežádoucí účinek léku, chladná akra končetin	
Vyšetření			Snížený krevní tlak, snížená hmotnost, snížený diastolický krevní tlak , zvýšený krevní tlak, snížený systolický krevní tlak , snížená hladina sodíku v krvi, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, zvýšená srdeční frekvence, zvýšené transaminázy, zvýšené triglyceridy, snížený volný trijodtyronin (T3) , snížený volný tyroxin (T4)	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Toxicita léku, pád, poranění kloubu, otrava, poranění kůže	

* U pacientů konkomitantně léčených karbamazepinem a eslikarbazepin-acetátem v placebem kontrolovaných studiích byla častěji hlášena diplopie, abnormální koordinace a závratě.

Podávání eslikarbazepin-acetátu je spojeno se zvýšením intervalu PR. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením intervalu PR (např. AV blok, synkopa, bradykardie). U pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem nebyl zjištěn AV blok druhého nebo třetího stupně.

Během placebem kontrolovaných studií programu léčby epilepsie eslikarbazepin-acetátem se neprojevily vzácné nežádoucí účinky, jako je útlum kostní dřeně, anafylaktické reakce, těžké kožní reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom), systémový lupus erythematodes nebo těžké srdeční arytmie. Byly však hlášeny u oxkarbazepinu. Proto nelze jejich výskyt po léčbě přípravkem Exalief vyloučit.

4.9 Předávkování

Při náhodném předávkování přípravkem Exalief byly zaznamenány symptomy centrální nervové soustavy, jako je vertigo, nestabilní chůze a hemiparéza. Specifické antidotum není známo. Symptomatickou a podpůrnou léčbu je nutné aplikovat dle potřeby. Metabolity eslikarbazepin-acetátu lze účinně odstranit hemodialýzou, pokud je to nutné (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, deriváty karboxamidu, ATC kód: N03AF04

Mechanismus účinku

Přesné mechanismy působení eslikarbazepin-acetátu nejsou známy. Elektrofyziologické studie *in vitro* však svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát i jeho metabolity stabilizují inaktivovanou fázi napěťově řízených sodíkových kanálů, brání tak jejich návratu do aktivované fáze, a tím udržují opakovanou neuronální aktivitu.

Farmakodynamický účinek

Eslikarbazepin-acetát a jeho aktivní metabolity zabránily vzniku záchvatů v neklinických modelech, jež predikovaly antikonvulzivní účinnost u člověka. U člověka je farmakologická aktivita eslikarbazepin-acetátu vyvolána primárně prostřednictvím aktivního metabolitu eslikarbazepinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost eslikarbazepin-acetátu byly doloženy ve třech placebem kontrolovaných, dvojitě slepých studiích fáze III u 1 049 dospělých pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií, která nereagovala na léčbu jedním až třemi konkomitantními antiepileptickými léčivými přípravky. Oxkarbazepin a felbamát nebyly v těchto studiích povoleny jako konkomitantní léčivé přípravky. Eslikarbazepin-acetát byl hodnocen v dávkách 400 mg, 800 mg a 1200 mg jedenkrát denně. Eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg jedenkrát denně a 1200 mg jedenkrát denně byly při snižování frekvence záchvatů během 12týdenní udržovací léčby významně účinnější než placebo.

Podíl subjektů, u nichž došlo k 50 % snížení frekvence záchvatů ve všech studiích fáze III, činil 19 % u subjektů užívajících placebo, 21 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 400 mg, 34 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg a 36 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 1200 mg denně.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Eslikarbazepin-acetát se ve velké míře přeměňuje na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají nižší než mez kvantifikace. Hodnoty $t_{\max}$ eslikarbazepinu je

dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání dávky. Biologickou dostupnost lze považovat za vysokou, neboť množství metabolitů vyloučených močí odpovídá více než 90 % dávky eslikarbazepin-acetátu.

Distribuce

Navázání eslikarbazepinu na plazmatické bílkoviny je relativně nízké (< 40 %) a není závislé na koncentraci. Studie *in vitro* ukázaly, že vazba na plazmatické bílkoviny nebyla významně ovlivněna přítomností warfarinu, diazepam, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu. Vazba warfarinu, diazepam, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu nebyla významně ovlivněna přítomností eslikarbazepinu.

Biotransformace

Eslikarbazepin-acetát je rychle a ve velké míře biologicky transformován na svůj hlavní aktivní metabolit eslikarbazepin hydrolytickým metabolismem „first-pass“. Vrcholových koncentrací (C_{max}) eslikarbazepinu v plazmě je dosaženo za 2 - 3 hodiny po podání dávky a rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo za 4 až 5 dnů při podávání jedenkrát denně, což odpovídá efektivnímu poločasu v řádu 20 - 24 h. Ve studiích zdravých subjektů a dospělých pacientů s epilepsií byl zřejmý poločas eslikarbazepinu 10 - 20 h u zdravých subjektů a 13 - 20 h u dospělých pacientů s epilepsií. Méně významné metabolity v plazmě jsou R-likarbazepin a oxkarbazepin, u nichž bylo doloženo, že jsou aktivní, a konjugáty kyseliny glukuronové s eslikarbazepin-acetátem, eslikarbazepinem, R-likarbazepinem a oxkarbazepinem.

Eslikarbazepin-acetát neovlivňuje svůj vlastní metabolismus ani clearance.

Ve studiích s eslikarbazepinem na čerstvých lidských hepatocytech byla zjištěna mírná aktivace glukuronidace zprostředkované UGT1A1.

Exkrece

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí, a to v nezměněné formě a ve formě glukuronidového konjugátu. Celkem eslikarbazepin a jeho glukuronid odpovídají za více než 90 % celkových metabolitů vyloučených v moči, z nichž jsou zhruba dvě třetiny vyloučeny v nezměněné formě a jedna třetina jako glukuronidový konjugát.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepinu u zdravých subjektů i pacientů je lineární a v rozmezí 400 - 1200 mg úměrná dávce.

Senioři (starší 65 let)

Farmakokinetický profil eslikarbazepin-acetátu u starších pacientů s clearance kreatininu > 60 ml/min není ovlivněn (viz bod 4.2).

Postižení ledvin

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí. Studie pacientů s mírným až závažným postižením ledvin dokázala, že clearance je závislá na renální funkci. Během léčby přípravkem Exalief se doporučuje úprava dávkování u pacientů, jejichž clearance kreatininu je < 60 ml/min (viz bod 4.2).

Hemodialýza odstraňuje metabolity eslikarbazepin-acetátu z plazmy.

Postižení jater

Farmakokinetika a metabolismus eslikarbazepin-acetátu po podání vícenásobných perorálních dávek byly hodnoceny u zdravých subjektů a pacientů se středně závažným postižením jater. Středně závažné postižení jater nemělo na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv. U pacientů s mírným až středně závažným postižením jater se nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2).

Farmakokinetika eslikarbazepinu u pacientů se závažným postižením jater nebyla hodnocena.

Pohlaví

Studie na zdravých subjektech a pacientech doložily, že pohlaví nemá na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky zaznamenané ve studiích na zvířatech se projevily při expozičních limitech znatelně nižších než jsou klinické expoziční limity eslikarbazepinu (hlavního a farmakologicky aktivního metabolitu eslikarbazepin-acetátu). Bezpečné rozmezí na základě komparativní expozice tedy nebylo stanoveno.

Důkazy o nefrotoxicitě byly zjištěny ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkanů, ale nebyly zjištěny ve studiích na myších a psech, a odpovídají exacerbaci spontánní chronické progresivní nefropatie u tohoto druhu.

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u myší a potkanů byla zjištěna centrilobulární hypertrofie jater a ve studii kancerogenity na myších byl zjištěn zvýšený výskyt nádorů jater; tato zjištění odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který u pacientů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát, nebyl zaznamenán.

Studie genotoxicity eslikarbazepin-acetátu nenaznačují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon K 29/32
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Exalief 400 mg tablety jsou baleny v Al/Al nebo Al/PVC blistrech vložených do lepenkových krabiček obsahujících 7, 14 nebo 28 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugalsko
telefon: +351 22 986 61 00

fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/520/001-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21.04.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Exalief 600 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 600 mg eslicarbazepini acetatas.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé podlouhlé tablety, které mají na jedné straně vyryto 'ESL 600' a na druhé straně mají rýhu. Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Exalief je indikován jako podpůrná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Exalief musí být přidán k existující antikonvulzní léčbě. Doporučená počáteční dávka je 400 mg jedenkrát denně. Po uplynutí jednoho nebo dvou týdnů je nutné ji zvýšit na 800 mg jedenkrát denně. Na základě individuální odpovědi lze dávku zvýšit až na 1200 mg jedenkrát denně (viz bod 5.1).

Senioři (starší 65 let)

Při léčbě starších pacientů je nutné postupovat opatrně, neboť o použití přípravku Exalief u těchto pacientů je k dispozici omezené množství informací.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Exalief u dětí ve věku do 18 let nebyla ještě stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s postižením ledvin

Při léčbě pacientů s postižením ledvin je nutné postupovat opatrně a dávkování je nutné upravit podle clearance kreatininu (CL_{CR}) následujícím způsobem:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: úprava dávkování není nutná.
- $CL_{CR} 30 - 60$ ml/min: počáteční dávka 400 mg jednou za dva dny po dobu 2 týdnů a poté jednou denně dávka 400 mg. Na základě individuální odpovědi však může být dávka zvýšena.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: použití se nedoporučuje u pacientů se závažným postižením ledvin, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Pacienti s postižením jater

U pacientů s mírným až středně závažným postižením jater není nutná úprava dávkování.

Farmakokinetika eslicarbazepinu u pacientů se závažným postižením jater nebyla hodnocena (viz bod 4.4 a 5.2) a podávání těmto pacientům se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Exalief lze užívat při jídle nebo samostatně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty karboxamidu (např. karbamazepin, oxkarbazepin) nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Známý atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Exalief byl spojen s některými nežádoucími účinky na centrální nervovou soustavu, jako jsou závratě a somnolence, jež by mohly zvýšit výskyt náhodných úrazů.

Exalief může snižovat účinnost hormonálních kontraceptiv. Při používání přípravku Exalief se doporučuje použití jiných, nehormonálních forem antikoncepce (viz bod 4.5 a 4.6).

Stejně jako je tomu u jiných antiepileptických léčivých přípravků, má-li být podávání přípravku Exalief ukončeno, doporučuje se postupně vysazení, aby se minimalizovala možnost zvýšené frekvence záchvatů.

Konkomitantní užívání přípravku Exalief s oxkarbazepinem se nedoporučuje, neboť může způsobit nadměrnou expozici aktivním metabolitům.

Nejsou žádné zkušenosti s ukončením konkomitantního užívání antiepileptických léčivých přípravků během léčby přípravkem Exalief (přechod na monoterapii).

Vyrážka se jako nežádoucí účinek projevila u 1,1 % celkové populace léčené přípravkem Exalief v placebem kontrolovaných studiích přidavné léčby epileptických pacientů. Pokud se projeví příznaky nebo symptomy hypersenzitivity, musí být užívání přípravku Exalief přerušeno.

U eslikarbazepin-acetátu nebyly hlášeny žádné případy závažných kožních reakcí. Bylo dokázáno, že přítomnost alely HLA-B*1502 u osob čínského (Han) a thajského původu významně souvisí s rizikem vzniku Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) při léčbě karbamazepinem. Proto je vždy, když je to možné, před zahájením léčby karbamazepinem nebo chemicky příbuznými sloučeninami nutné u subjektů čínského (Han) a thajského původu provést screening na přítomnost této alely. Přítomnost alely HLA-B*1502 u ostatních etnik je zanedbatelná. U bílé populace alela HLA-B*1502 se SJS nespojuje.

Hyponatrémie byla jako nežádoucí účinek zaznamenána u méně než 1 % pacientů léčených přípravkem Exalief. Hyponatrémie je ve většině případů asymptomatická, může však být doprovázena klinickými symptomy, jako je zhoršení záchvatů, zmatenost nebo snížené vědomí. Četnost hyponatrémie se zvyšovala se zvyšující se dávkou eslikarbazepin-acetátu. U pacientů s již existujícím renálním onemocněním způsobujícím hyponatrémii nebo u pacientů konkomitantně léčených léčivými přípravky, jejichž podávání může způsobit hyponatrémii (např. diuretika, desmopresin), je nutné před léčbou a během léčby eslikarbazepin-acetátem vyšetřit hladinu sodíku v séru. Hladiny sodíku v séru je též nutné stanovit, pokud se projeví klinické příznaky hyponatrémie. Kromě toho je též nutné stanovit hladiny sodíku při běžném laboratorním vyšetření. Pokud se projeví klinicky relevantní hyponatrémie, je nutné užívání přípravku Exalief přerušit.

Vliv přípravku Exalief na primárně generalizované záchvaty nebyl studován. Podávání u těchto pacientů se proto nedoporučuje.

V klinických studiích s eslikarbazepin-acetátem bylo zjištěno prodloužení intervalu PR. U pacientů postižených onemocněním (např. nízká hladina tyroxinu, abnormality převodního systému srdečního) nebo u pacientů konkomitantně užívajících léčivé přípravky, u nichž je známo, že souvisejí s prodloužením PR, je nutné zachovávat opatrnost.

Při léčbě pacientů s postižením ledvin je nutné postupovat opatrně a je nutné upravit dávku podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). U pacientů s $CL_{CR} < 30$ ml/min se podávání nedoporučuje, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Vzhledem k tomu, že klinické údaje jsou omezené u pacientů s mírným až středně závažným postižením jater a farmakokinetické a klinické údaje pro pacienty se závažným postižením jater nejsou k dispozici, je nutné přípravek Exalief používat opatrně u pacientů s mírným až středně závažným postižením jater. Použití u pacientů se závažným postižením jater se nedoporučuje.

U pacientů léčených antiepileptickými léčivými látkami byly u několika indikací hlášeny suicidální myšlenky a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnocení antiepileptických léčivých přípravků rovněž doložila mírně zvýšené riziko suicidálních myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika eslikarbazepin-acetátu. Proto by pacienti měli být monitorováni, zda nevykazují příznaky suicidálních myšlenek a chování, a je nutné zvážit odpovídající terapii. Pacientům (a osobám, jež pacientům poskytují péči) je nutné doporučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se projeví suicidální myšlenky nebo chování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakce byly provedeny pouze u dospělých.

Eslikarbazepin-acetát se rozsáhle přeměňuje na eslikarbazepin, jenž je odbouráván především glukuronidací. *In vitro* je eslikarbazepin slabým induktorem CYP3A4 a UDP-glukuronyltransferáz. *In vivo* vykazoval eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je metabolizace CYP3A4. Proto může být zapotřebí zvýšení dávky léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány CYP3A4, pokud jsou užívány současně s přípravkem Exalief. *In vivo* může mít eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je konjugace pomocí UDP-glukuronyltransferáz. Při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Exalief nebo změně dávky může dosažení nové úrovně enzymové aktivity trvat 2 až 3 týdny. Toto opoždění musí být vzato v úvahu, když je Exalief podáván bezprostředně před jinými léky, jejichž užívání společně s ním vyžaduje úpravu dávky, nebo společně s těmito léky. Eslikarbazepin má inhibiční účinek na CYP2C19. Současné podávání vysokých dávek eslikarbazepin-acetátu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány především CYP2C19, tedy může způsobit interakce.

Interakce s dalšími antiepileptiky

Karbamazepin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 800 mg jedenkrát denně a karbamazepinu v dávce 400 mg dvakrát denně za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu, eslikarbazepinu, průměrně o 32 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí glukuronidace. Nebyla zjištěna žádná změna v expozici karbamazepinu nebo jeho metabolitu epoxy-karbamazepinu. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky přípravku Exalief, pokud se užívá současně s karbamazepinem. Výsledky ze studií na pacientech prokázaly, že konkomitantní léčba zvyšovala riziko následujících nežádoucích účinků: diplopie (11,4 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,4 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), abnormální koordinace (6,7 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,7 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl) a závratě (30,0 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 11,5 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl). Nelze vyloučit riziko vzrůstu dalších specifických nežádoucích účinků způsobených současným podáváním karbamazepinu a eslikarbazepin-acetátu.

Fenytoin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně a fenytoinu za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu, eslikarbazepinu, průměrně o 31 – 33 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí glukuronidace, a zvýšení expozice

fenytoinu průměrně o 31 – 35 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno inhibicí CYP2C19. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky přípravku Exalief a snížení dávky fenytoinu.

Lamotrigin

Hlavní metabolickou dráhou eslikarbazepinu i lamotriginu je glukuronidace, a proto lze očekávat interakci. Studie u zdravých subjektů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát v množství 1200 mg jedenkrát denně, prokázala nepatrnou průměrnou farmakokinetickou interakci (expozice lamotriginu poklesla o 15 %) mezi eslikarbazepin-acetátem a lamotriginem, a proto není nutná úprava dávky. V důsledku variability mezi jednotlivci však může být účinek u některých osob klinicky relevantní.

Topiramát

Ve studii na zdravých subjektech bylo dokázáno, že konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně a topiramátu nezpůsobilo žádnou významnou změnu v expozici eslikarbazepinu, ale způsobilo 18% pokles expozice topiramátu, který byl s nejvyšší pravděpodobností způsoben sníženou biologickou dostupností topiramátu. Není nutná úprava dávkování.

Valproát a levetiracetam

Analýza populační farmakokinetiky studií fáze III u dospělých epileptických pacientů naznačila, že konkomitantní podávání s valproátem nebo levetiracetamem neovlivňuje expozici eslikarbazepinu, ale nebylo to ověřeno klasickými studiemi interakcí.

Další léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva

Při podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně subjektům ženského pohlaví užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci bylo doloženo průměrné snížení systémové expozice levonorgestrelu o 37 % a ethinylestradiolu o 42 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí CYP3A4. Ženy v plodném věku proto musejí během léčby přípravkem Exalief používat odpovídající antikoncepci, a to až do konce menstruačního cyklu po ukončení léčby (viz bod 4.4 a 4.6).

Simvastatin

Studie na zdravých subjektech prokázala snížení systémové expozice simvastatinu průměrně o 50 % při konkomitantním podávání s eslikarbazepin-acetátem v dávce 800 mg jedenkrát denně, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí CYP3A4. Může být zapotřebí zvýšení dávky simvastatinu, pokud je užíván současně s eslikarbazepin-acetátem.

Warfarin

Při současném podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně s warfarinem bylo doloženo malé (23 %), avšak statisticky významné, snížení expozice S-warfarinu. Nebyl zjištěn žádný účinek na farmakokinetiku R-warfarinu ani na koagulaci. V důsledku variability interakce u jednotlivých osob je nutné věnovat zvláštní pozornost monitorování INR během prvních týdnů po zahájení nebo ukončení konkomitantní léčby warfarinem a eslikarbazepin-acetátem.

Digoxin

Studie zdravých subjektů nedokázala žádný účinek eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně na farmakokinetiku digoxinu, což svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát nemá vliv na transportér P-glykoprotein.

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Na základě strukturálního vztahu mezi eslikarbazepin-acetátem a tricyklickými antidepresivy je teoreticky možná interakce mezi eslikarbazepin-acetátem a IMAO.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Obecná rizika související s epilepsií a antiepileptiky

Bylo dokázáno, že u potomků žen postižených epilepsií je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší než jejich 3% výskyt v celkové populaci. Nejčastěji jsou hlášeny: rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty nervové trubice. Léčba větším počtem antiepileptik může souviset s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, a proto je důležité, aby byla monoterapie používána vždy, když je to možné. Ženám, u nichž je pravděpodobnost otěhotnění, a ženám v plodném věku je nutné poskytnout specializované poučení. Plánuje-li žena otěhotnění, je nutné znovu posoudit nutnost antiepileptické léčby. Nemělo by dojít k náhlému přerušení antiepileptické léčby, neboť by mohlo způsobit záchvaty typu „breakthrough“, jež by mohly mít závažné důsledky pro matku i dítě.

Těhotenství

Údaje o podávání eslikarbazepin-acetátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz Fertilita). Pokud ženy užívající eslikarbazepin-acetát otěhotní nebo plánují otěhotnění, je nutné podávání přípravku Exalief znovu důsledně zhodnotit. Je nutné podávat minimální účinné dávky a tam, kde je to možné, je nutné dávat přednost monoterapii alespoň po dobu prvních tří měsíců těhotenství. Pacientkám je nutné poskytnout poradenství ohledně možného zvýšeného rizika malformací a musejí mít možnost podstoupit předporodní screening.

Monitoring a prevence

Antiepileptika mohou přispívat k deficitu kyseliny listové, což může být jednou z příčin vzniku abnormality plodu. Před otěhotněním a během těhotenství se doporučuje suplementace kyselinou listovou. Vzhledem k tomu, že účinnost této suplementace není doložena, lze nabídnout specifickou předporodní diagnostiku i u žen léčených suplementací kyselinou listovou.

Novorozenci

U novorozenců byla hlášena krvácivá onemocnění způsobená antiepileptiky. Jako preventivní opatření je nutné podávání vitamínu K1 během několika posledních týdnů těhotenství a po narození.

Ženy v plodném věku/antikoncepce

Eslikarbazepin-acetát negativně ovlivňuje účinek perorálních kontraceptiv. Během léčby a po ukončení terapie až do konce stávajícího menstruačního cyklu je proto třeba používat jinou účinnou a bezpečnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda je eslikarbazepin-acetát vylučován v mateřském mléku. Studie na zvířatech prokázaly vylučování eslikarbazepinu v mateřském mléce. Vzhledem k tomu, že riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, mělo by být během léčby přípravkem Exalief kojení přerušeno.

Fertilita

Eslikarbazepin-acetát byl hodnocen na potkanech a myších na potenciální nežádoucí účinky na fertilitu parentální generace a generace F1. Ve studii fertility na potkaních samcích a samicích bylo prokázáno narušení fertility samic eslikarbazepin-acetátem. Ve studii fertility na myších byly pozorovány vývojové vlivy u embryí, účinky však mohou být také důsledkem menšího počtu *corpora lutea* a takto ukazují narušení fertility. U myši byla zvýšená incidence závažných abnormalit i incidence závažných skeletálních abnormalit. U potkanů ani myši nebyly pozorovány žádné účinky na parametry fertility u generace F1.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. U některých pacientů se mohou projevit závratě, somnolence nebo vizuální poruchy, a to zvláště po zahájení léčby. Pacienty je proto nutné informovat, že jejich fyzické a/nebo psychické schopnosti potřebné pro obsluhu a řízení strojů mohou být narušené a že se doporučuje, aby takové činnosti nevykonávali, dokud nebude zjištěno, že jejich schopnost je vykonávat není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích, jichž se zúčastnilo 1 192 dospělých pacientů s parciálními záchvaty (856 pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a 336 léčených placebem), byly u 45,3 % pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a 24,4 % pacientů léčených placebem zaznamenány nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky byly obvykle mírně až středně intenzivní a projevíly se především v prvních týdnech léčby eslikarbazepin-acetátem.

V následující tabulce jsou všechny nežádoucí účinky, jež se projevíly s větší četností než při podání placeba a vyskytly se více než u 1 pacienta, uvedeny v členění podle třídy orgánových systémů a četnosti: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému			Přecitlivělost	
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy			Zvýšená chuť k jídlu, snížená chuť k jídlu, hyponatrémie, elektrolytová nerovnováha, kachexie, dehydratace, obezita	
Psychiatrické poruchy			Insomnie, apatie, deprese, nervozita, agitovanost, podrážděnost, porucha se zhoršenou pozorností/hyperaktivitou, stav zmatenosti, výkyvy nálady, pláč, psychomotorická retardace, stres, psychotická porucha	
Poruchy nervového systému	Závratě*, somnolence	Bolesti hlavy, abnormální koordinace*, porucha pozornosti, tremor	Poruchy paměti, porucha rovnováhy, amnézie, hypersomnie, sedace, afázie, dysestezie, dystonie, letargie, parosmie, nevyváženost autonomního nervového systému, mozečková ataxie, mozečkový syndrom, grand mal záchvat, periferní neuropatie, porucha spánkového rytmu, nystagmus, porucha řeči, dysartrie, hypoestezie, ageuzie, pálivý pocit	
Poruchy oka		Diplopie*, rozmazané vidění	Porucha zraku, oscilopsie, binokulární okohybná porucha, oční hyperémie, sakadický oční pohyb, bolest oka	

Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Bolest ucha, hypoakuzie, tinitus	
Srdeční poruchy			Palpitace, bradykardie, sinusová bradykardie	
Cévní poruchy			Hypertenze, hypotenze, ortostatická hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dysfonie, epistaxe, bolest na hrudi	
Gastrointestinální poruchy		Nevolnost, zvracení, průjem	Dyspepsie, gastritida, břišní bolest, suchá ústa, břišní diskomfort, břišní distenze, duodenitida, epigastrický diskomfort, hyperplazie dásně, gingivitida, syndrom dráždivého tračníku, melena, odynofagie, žaludeční diskomfort, stomatitida, bolest zubů	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní porucha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Alopecie, suchá kůže, hyperhidróza, erytém, porucha nehtu, kožní porucha	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Myalgie, bolest zad, bolest krku	
Poruchy ledvin a močových cest			Nokturie, infekce močového traktu	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Nepravidelná menstruace	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, poruchy chůze	Astenie, malátnost, třesavka, periferní edém, nežádoucí účinek léku, chladná akra končetin	
Vyšetření			Snížený krevní tlak, snížená hmotnost, snížený diastolický krevní tlak , zvýšený krevní tlak, snížený systolický krevní tlak , snížená hladina sodíku v krvi, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, zvýšená srdeční frekvence, zvýšené transaminázy, zvýšené triglyceridy, snížený volný trijodtyronin (T3) , snížený volný tyroxin (T4)	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Toxicita léku, pád, poranění kloubu, otrava, poranění kůže	

* U pacientů konkomitantně léčených karbamazepinem a eslikarbazepin-acetátem v placebem kontrolovaných studiích byla častěji hlášena diplopie, abnormální koordinace a závratě.

Podávání eslikarbazepin-acetátu je spojeno se zvýšením intervalu PR. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením intervalu PR (např. AV blok, synkopa, bradykardie). U pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem nebyl zjištěn AV blok druhého nebo třetího stupně.

Během placebem kontrolovaných studií programu léčby epilepsie eslikarbazepin-acetátem se neprojevaly vzácné nežádoucí účinky, jako je útlum kostní dřeně, anafylaktické reakce, těžké kožní reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom), systémový lupus erythematodes nebo těžké srdeční arytmie. Byly však hlášeny u oxkarbazepinu. Proto nelze jejich výskyt po léčbě přípravkem Exalief vyloučit.

4.9 Předávkování

Při náhodném předávkování přípravkem Exalief byly zaznamenány symptomy centrální nervové soustavy, jako je vertigo, nestabilní chůze a hemiparéza. Specifické antidotum není známo. Symptomatickou a podpůrnou léčbu je nutné aplikovat dle potřeby. Metabolity eslikarbazepin-acetátu lze účinně odstranit hemodialýzou, pokud je to nutné (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, deriváty karboxamidu, ATC kód: N03AF04

Mechanismus účinku

Přesné mechanismy působení eslikarbazepin-acetátu nejsou známy. Elektrofyziologické studie *in vitro* však svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát i jeho metabolity stabilizují inaktivovanou fázi napěťově řízených sodíkových kanálů, brání tak jejich návratu do aktivované fáze, a tím udržují opakovanou neuronální aktivitu.

Farmakodynamický účinek

Eslikarbazepin-acetát a jeho aktivní metabolity zabránily vzniku záchvatů v neklinických modelech, jež predikovaly antikonvulzivní účinnost u člověka. U člověka je farmakologická aktivita eslikarbazepin-acetátu vyvolána primárně prostřednictvím aktivního metabolitu eslikarbazepinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost eslikarbazepin-acetátu byly doloženy ve třech placebem kontrolovaných, dvojitě slepých studiích fáze III u 1 049 dospělých pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií, která nereagovala na léčbu jedním až třemi konkomitantními antiepileptickými léčivými přípravky. Oxkarbazepin a felbamát nebyly v těchto studiích povoleny jako konkomitantní léčivé přípravky. Eslikarbazepin-acetát byl hodnocen v dávkách 400 mg, 800 mg a 1200 mg jedenkrát denně. Eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg jedenkrát denně a 1200 mg jedenkrát denně byly při snižování frekvence záchvatů během 12týdenní udržovací léčby významně účinnější než placebo.

Podíl subjektů, u nichž došlo k 50 % snížení frekvence záchvatů ve všech studiích fáze III, činil 19 % u subjektů užívajících placebo, 21 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 400 mg, 34 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg a 36 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 1200 mg denně.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Eslikarbazepin-acetát se ve velké míře přeměňuje na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají nižší než mez kvantifikace. Hodnoty t_{max} eslikarbazepinu je

dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání dávky. Biologickou dostupnost lze považovat za vysokou, neboť množství metabolitů vyloučených močí odpovídá více než 90 % dávky eslikarbazepin-acetátu.

Distribuce

Navázání eslikarbazepinu na plazmatické bílkoviny je relativně nízké (< 40 %) a není závislé na koncentraci. Studie *in vitro* ukázaly, že vazba na plazmatické bílkoviny nebyla významně ovlivněna přítomností warfarinu, diazepam, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu. Vazba warfarinu, diazepam, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu nebyla významně ovlivněna přítomností eslikarbazepinu.

Biotransformace

Eslikarbazepin-acetát je rychle a ve velké míře biologicky transformován na svůj hlavní aktivní metabolit eslikarbazepin hydrolytickým metabolismem „first-pass“. Vrcholových koncentrací (C_{max}) eslikarbazepinu v plazmě je dosaženo za 2 - 3 hodiny po podání dávky a rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo za 4 až 5 dnů při podávání jedenkrát denně, což odpovídá efektivnímu poločas v řádu 20 - 24 h. Ve studiích zdravých subjektů a dospělých pacientů s epilepsií byl zřejmý poločas eslikarbazepinu 10 - 20 h u zdravých subjektů a 13 - 20 h u dospělých pacientů s epilepsií. Méně významné metabolity v plazmě jsou R-likarbazepin a oxkarbazepin, u nichž bylo doloženo, že jsou aktivní, a konjugáty kyseliny glukuronové s eslikarbazepin-acetátem, eslikarbazepinem, R-likarbazepinem a oxkarbazepinem.

Eslikarbazepin-acetát neovlivňuje svůj vlastní metabolismus ani clearance.

Ve studiích s eslikarbazepinem na čerstvých lidských hepatocytech byla zjištěna mírná aktivace glukuronidace zprostředkované UGT1A1.

Exkrece

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí, a to v nezměněné formě a ve formě glukuronidového konjugátu. Celkem eslikarbazepin a jeho glukuronid odpovídají za více než 90 % celkových metabolitů vyloučených v moči, z nichž jsou zhruba dvě třetiny vyloučeny v nezměněné formě a jedna třetina jako glukuronidový konjugát.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepinu u zdravých subjektů i pacientů je lineární a v rozmezí 400 - 1200 mg úměrná dávce.

Senioři (starší 65 let)

Farmakokinetický profil eslikarbazepin-acetátu u starších pacientů s clearance kreatininu > 60 ml/min není ovlivněn (viz bod 4.2).

Postižení ledvin

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí. Studie pacientů s mírným až závažným postižením ledvin dokázala, že clearance je závislá na renální funkci. Během léčby přípravkem Exalief se doporučuje úprava dávkování u pacientů, jejichž clearance kreatininu je < 60 ml/min (viz bod 4.2).

Hemodialýza odstraňuje metabolity eslikarbazepin-acetátu z plazmy.

Postižení jater

Farmakokinetika a metabolismus eslikarbazepin-acetátu po podání vícenásobných perorálních dávek byly hodnoceny u zdravých subjektů a pacientů se středně závažným postižením jater. Středně závažné postižení jater nemělo na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv. U pacientů s mírným až středně závažným postižením jater se nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2).

Farmakokinetika eslikarbazepinu u pacientů se závažným postižením jater nebyla hodnocena.

Pohlaví

Studie na zdravých subjektech a pacientech doložily, že pohlaví nemá na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky zaznamenané ve studiích na zvířatech se projevily při expozičních limitech znatelně nižších než jsou klinické expoziční limity eslikarbazepinu (hlavního a farmakologicky aktivního metabolitu eslikarbazepin-acetátu). Bezpečné rozmezí na základě komparativní expozice tedy nebylo stanoveno.

Důkazy o nefrotoxicitě byly zjištěny ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkanů, ale nebyly zjištěny ve studiích na myších a psech, a odpovídají exacerbaci spontánní chronické progresivní nefropatie u tohoto druhu.

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u myši a potkanů byla zjištěna centrilobulární hypertrofie jater a ve studii kancerogenity na myších byl zjištěn zvýšený výskyt nádorů jater; tato zjištění odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který u pacientů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát, nebyl zaznamenán.

Studie genotoxicity eslikarbazepin-acetátu nenaznačují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon K 29/32
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Exalief 600 mg tablety jsou baleny v Al/Al nebo Al/PVC blistrech vložených do lepenkových krabiček obsahujících 30 nebo 60 tablet.

Exalief 600 mg tablety jsou baleny v HDPE lahvičkách s polypropylenovým uzávěrem s dětskou pojistkou, vložených do lepenkových krabiček, obsahujících 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugalsko
telefon: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/520/007-011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21.04.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Exalief 800 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 800 mg eslicarbazepini acetatas.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé podlouhlé tablety, které mají na jedné straně vyryto 'ESL 800' a na druhé straně mají rýhu. Tabletou lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Exalief je indikován jako podpůrná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Exalief musí být přidán k existující antikonvulzní léčbě. Doporučená počáteční dávka je 400 mg jedenkrát denně. Po uplynutí jednoho nebo dvou týdnů je nutné ji zvýšit na 800 mg jedenkrát denně. Na základě individuální odpovědi lze dávku zvýšit až na 1200 mg jedenkrát denně (viz bod 5.1).

Senioři (starší 65 let)

Při léčbě starších pacientů je nutné postupovat opatrně, neboť o použití přípravku Exalief u těchto pacientů je k dispozici omezené množství informací.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Exalief u dětí ve věku do 18 let nebyla ještě stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s postižením ledvin

Při léčbě pacientů s postižením ledvin je nutné postupovat opatrně a dávkování je nutné upravit podle clearance kreatininu (CL_{CR}) následujícím způsobem:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: úprava dávkování není nutná.
- $CL_{CR} 30 - 60$ ml/min: počáteční dávka 400 mg jednou za dva dny po dobu 2 týdnů a poté jednou denně dávka 400 mg. Na základě individuální odpovědi však může být dávka zvýšena.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: použití se nedoporučuje u pacientů se závažným postižením ledvin, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Pacienti s postižením jater

U pacientů s mírným až středně závažným postižením jater není nutná úprava dávkování.

Farmakokinetika eslicarbazepinu u pacientů se závažným postižením jater nebyla hodnocena (viz bod 4.4 a 5.2) a podávání těmto pacientům se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Exalief lze užívat při jídle nebo samostatně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty karboxamidu (např. karbamazepin, oxkarbazepin) nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Známý atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Exalief byl spojen s některými nežádoucími účinky na centrální nervovou soustavu, jako jsou závratě a somnolence, jež by mohly zvýšit výskyt náhodných úrazů.

Exalief může snižovat účinnost hormonálních kontraceptiv. Při používání přípravku Exalief se doporučuje použití jiných, nehormonálních forem antikoncepce (viz bod 4.5 a 4.6).

Stejně jako je tomu u jiných antiepileptických léčivých přípravků, má-li být podávání přípravku Exalief ukončeno, doporučuje se postupně vysazení, aby se minimalizovala možnost zvýšené frekvence záchvatů.

Konkomitantní užívání přípravku Exalief s oxkarbazepinem se nedoporučuje, neboť může způsobit nadměrnou expozici aktivním metabolitům.

Nejsou žádné zkušenosti s ukončením konkomitantního užívání antiepileptických léčivých přípravků během léčby přípravkem Exalief (přechod na monoterapii).

Vyrážka se jako nežádoucí účinek projevila u 1,1 % celkové populace léčené přípravkem Exalief v placebem kontrolovaných studiích přidavné léčby epileptických pacientů. Pokud se projeví příznaky nebo symptomy hypersenzitivity, musí být užívání přípravku Exalief přerušeno.

U eslikarbazepin-acetátu nebyly hlášeny žádné případy závažných kožních reakcí. Bylo dokázáno, že přítomnost alely HLA-B*1502 u osob čínského (Han) a thajského původu významně souvisí s rizikem vzniku Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) při léčbě karbamazepinem. Proto je vždy, když je to možné, před zahájením léčby karbamazepinem nebo chemicky příbuznými sloučeninami nutné u subjektů čínského (Han) a thajského původu provést screening na přítomnost této alely. Přítomnost alely HLA-B*1502 u ostatních etnik je zanedbatelná. U bílé populace alela HLA-B*1502 se SJS nespojuje.

Hyponatrémie byla jako nežádoucí účinek zaznamenána u méně než 1 % pacientů léčených přípravkem Exalief. Hyponatrémie je ve většině případů asymptomatická, může však být doprovázena klinickými symptomy, jako je zhoršení záchvatů, zmatenost nebo snížené vědomí. Četnost hyponatrémie se zvyšovala se zvyšující se dávkou eslikarbazepin-acetátu. U pacientů s již existujícím renálním onemocněním způsobujícím hyponatrémii nebo u pacientů konkomitantně léčených léčivými přípravky, jejichž podávání může způsobit hyponatrémii (např. diuretika, desmopresin), je nutné před léčbou a během léčby eslikarbazepin-acetátem vyšetřit hladinu sodíku v séru. Hladiny sodíku v séru je též nutné stanovit, pokud se projeví klinické příznaky hyponatrémie. Kromě toho je též nutné stanovit hladiny sodíku při běžném laboratorním vyšetření. Pokud se projeví klinicky relevantní hyponatrémie, je nutné užívání přípravku Exalief přerušit.

Vliv přípravku Exalief na primárně generalizované záchvaty nebyl studován. Podávání u těchto pacientů se proto nedoporučuje.

V klinických studiích s eslikarbazepin-acetátem bylo zjištěno prodloužení intervalu PR. U pacientů postižených onemocněním (např. nízká hladina tyroxinu, abnormality převodního systému srdečního) nebo u pacientů konkomitantně užívajících léčivé přípravky, u nichž je známo, že souvisejí s prodloužením PR, je nutné zachovávat opatrnost.

Při léčbě pacientů s postižením ledvin je nutné postupovat opatrně a je nutné upravit dávku podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). U pacientů s $CL_{CR} < 30$ ml/min se podávání nedoporučuje, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Vzhledem k tomu, že klinické údaje jsou omezené u pacientů s mírným až středně závažným postižením jater a farmakokinetické a klinické údaje pro pacienty se závažným postižením jater nejsou k dispozici, je nutné přípravek Exalief používat opatrně u pacientů s mírným až středně závažným postižením jater. Použití u pacientů se závažným postižením jater se nedoporučuje.

U pacientů léčených antiepileptickými léčivými látkami byly u několika indikací hlášeny suicidální myšlenky a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnocení antiepileptických léčivých přípravků rovněž doložila mírně zvýšené riziko suicidálních myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika eslikarbazepin-acetátu. Proto by pacienti měli být monitorováni, zda nevykazují příznaky suicidálních myšlenek a chování, a je nutné zvážit odpovídající terapii. Pacientům (a osobám, jež pacientům poskytují péči) je nutné doporučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se projeví suicidální myšlenky nebo chování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakce byly provedeny pouze u dospělých.

Eslikarbazepin-acetát se rozsáhle přeměňuje na eslikarbazepin, jenž je odbouráván především glukuronidací. *In vitro* je eslikarbazepin slabým induktorem CYP3A4 a UDP-glukuronyltransferáz. *In vivo* vykazoval eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je metabolizace CYP3A4. Proto může být zapotřebí zvýšení dávky léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány CYP3A4, pokud jsou užívány současně s přípravkem Exalief. *In vivo* může mít eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je konjugace pomocí UDP-glukuronyltransferáz. Při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Exalief nebo změně dávky může dosažení nové úrovně enzymové aktivity trvat 2 až 3 týdny. Toto opoždění musí být vzato v úvahu, když je Exalief podáván bezprostředně před jinými léky, jejichž užívání společně s ním vyžaduje úpravu dávky, nebo společně s těmito léky. Eslikarbazepin má inhibiční účinek na CYP2C19. Současné podávání vysokých dávek eslikarbazepin-acetátu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány především CYP2C19, tedy může způsobit interakce.

Interakce s dalšími antiepileptiky

Karbamazepin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 800 mg jedenkrát denně a karbamazepinu v dávce 400 mg dvakrát denně za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu, eslikarbazepinu, průměrně o 32 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí glukuronidace. Nebyla zjištěna žádná změna v expozici karbamazepinu nebo jeho metabolitu epoxy-karbamazepinu. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky přípravku Exalief, pokud se užívá současně s karbamazepinem. Výsledky ze studií na pacientech prokázaly, že konkomitantní léčba zvyšovala riziko následujících nežádoucích účinků: diplopie (11,4 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,4 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), abnormální koordinace (6,7 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,7 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl) a závratě (30,0 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 11,5 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl). Nelze vyloučit riziko vzrůstu dalších specifických nežádoucích účinků způsobených současným podáváním karbamazepinu a eslikarbazepin-acetátu.

Fenytoin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně a fenytoinu za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu, eslikarbazepinu, průměrně o 31 – 33 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí glukuronidace, a zvýšení expozice

fenytoinu průměrně o 31 – 35 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno inhibicí CYP2C19. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky přípravku Exalief a snížení dávky fenytoinu.

Lamotrigin

Hlavní metabolickou dráhou eslikarbazepinu i lamotriginu je glukuronidace, a proto lze očekávat interakci. Studie u zdravých subjektů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát v množství 1200 mg jedenkrát denně, prokázala nepatrnou průměrnou farmakokinetickou interakci (expozice lamotriginu poklesla o 15 %) mezi eslikarbazepin-acetátem a lamotriginem, a proto není nutná úprava dávky. V důsledku variability mezi jednotlivci však může být účinek u některých osob klinicky relevantní.

Topiramát

Ve studii na zdravých subjektech bylo dokázáno, že konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně a topiramátu nezpůsobilo žádnou významnou změnu v expozici eslikarbazepinu, ale způsobilo 18% pokles expozice topiramátu, který byl s nejvyšší pravděpodobností způsoben sníženou biologickou dostupností topiramátu. Není nutná úprava dávkování.

Valproát a levetiracetam

Analýza populační farmakokinetiky studií fáze III u dospělých epileptických pacientů naznačila, že konkomitantní podávání s valproátem nebo levetiracetamem neovlivňuje expozici eslikarbazepinu, ale nebylo to ověřeno klasickými studiemi interakcí.

Další léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva

Při podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně subjektům ženského pohlaví užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci bylo doloženo průměrné snížení systémové expozice levonorgestrelu o 37 % a ethinylestradiolu o 42 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci CYP3A4. Ženy v plodném věku proto musejí během léčby přípravkem Exalief používat odpovídající antikoncepci, a to až do konce menstruačního cyklu po ukončení léčby (viz bod 4.4 a 4.6).

Simvastatin

Studie na zdravých subjektech prokázala snížení systémové expozice simvastatinu průměrně o 50 % při konkomitantním podávání s eslikarbazepin-acetátem v dávce 800 mg jedenkrát denně, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci CYP3A4. Může být zapotřebí zvýšení dávky simvastatinu, pokud je užíván současně s eslikarbazepin-acetátem.

Warfarin

Při současném podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně s warfarinem bylo doloženo malé (23 %), avšak statisticky významné, snížení expozice S-warfarinu. Nebyl zjištěn žádný účinek na farmakokinetiku R-warfarinu ani na koagulaci. V důsledku variability interakce u jednotlivých osob je nutné věnovat zvláštní pozornost monitorování INR během prvních týdnů po zahájení nebo ukončení konkomitantní léčby warfarinem a eslikarbazepin-acetátem.

Digoxin

Studie zdravých subjektů nedokázala žádný účinek eslikarbazepin-acetátu v dávce 1200 mg jedenkrát denně na farmakokinetiku digoxinu, což svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát nemá vliv na transportér P-glykoprotein.

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Na základě strukturálního vztahu mezi eslikarbazepin-acetátem a tricyklickými antidepresivy je teoreticky možná interakce mezi eslikarbazepin-acetátem a IMAO.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Obecná rizika související s epilepsií a antiepileptiky

Bylo dokázáno, že u potomků žen postižených epilepsií je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší než jejich 3% výskyt v celkové populaci. Nejčastěji jsou hlášeny: rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a

defekty nervové trubice. Léčba větším počtem antiepileptik může souviset s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, a proto je důležité, aby byla monoterapie používána vždy, když je to možné. Ženám, u nichž je pravděpodobnost otěhotnění, a ženám v plodném věku je nutné poskytnout specializované poučení. Plánuje-li žena otěhotnění, je nutné znovu posoudit nutnost antiepileptické léčby. Nemělo by dojít k náhlému přerušení antiepileptické léčby, neboť by mohlo způsobit záchvaty typu „breakthrough“, jež by mohly mít závažné důsledky pro matku i dítě.

Těhotenství

Údaje o podávání eslikarbazepin-acetátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz Fertilita). Pokud ženy užívající eslikarbazepin-acetát otěhotní nebo plánují otěhotnění, je nutné podávání přípravku Exalief znovu důsledně zhodnotit. Je nutné podávat minimální účinné dávky a tam, kde je to možné, je nutné dávat přednost monoterapii alespoň po dobu prvních tří měsíců těhotenství. Pacientkám je nutné poskytnout poradenství ohledně možného zvýšeného rizika malformací a musejí mít možnost podstoupit předporodní screening.

Monitoring a prevence

Antiepileptika mohou přispívat k deficitu kyseliny listové, což může být jednou z příčin vzniku abnormality plodu. Před otěhotněním a během těhotenství se doporučuje suplementace kyselinou listovou. Vzhledem k tomu, že účinnost této suplementace není doložena, lze nabídnout specifickou předporodní diagnostiku i u žen léčených suplementací kyselinou listovou.

Novorozenci

U novorozenců byla hlášena krvácivá onemocnění způsobená antiepileptiky. Jako preventivní opatření je nutné podávání vitamínu K1 během několika posledních týdnů těhotenství a po narození.

Ženy v plodném věku/antikoncepce

Eslikarbazepin-acetát negativně ovlivňuje účinek perorálních kontraceptiv. Během léčby a po ukončení terapie až do konce stávajícího menstruačního cyklu je proto třeba používat jinou účinnou a bezpečnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda je eslikarbazepin-acetát vylučován v mateřském mléku. Studie na zvířatech prokázaly vylučování eslikarbazepinu v mateřském mléce. Vzhledem k tomu, že riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, mělo by být během léčby přípravkem Exalief kojení přerušeno.

Fertilita

Eslikarbazepin-acetát byl hodnocen na potkanech a myších na potenciální nežádoucí účinky na fertilitu parentální generace a generace F1. Ve studii fertility na potkaních samcích a samicích bylo prokázáno narušení fertility samic eslikarbazepin-acetátem. Ve studii fertility na myších byly pozorovány vývojové vlivy u embryí; účinky však mohou být také důsledkem menšího počtu *corpora lutea* a takto ukazují narušení fertility. U myši byla zvýšená incidence závažných abnormalit i incidence závažných skeletálních abnormalit. U potkanů ani myši nebyly pozorovány žádné účinky na parametry fertility u generace F1.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. U některých pacientů se mohou projevit závratě, somnolence nebo vizuální poruchy, a to zvláště po zahájení léčby. Pacienty je proto nutné informovat, že jejich fyzické a/nebo psychické schopnosti potřebné pro obsluhu a řízení strojů mohou být narušené a že se doporučuje, aby takové činnosti nevykonávali, dokud nebude zjištěno, že jejich schopnost je vykonávat není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích, jichž se zúčastnilo 1 192 dospělých pacientů s parciálními záchvaty (856 pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a 336 léčených placebem), byly u 45,3 % pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a 24,4 % pacientů léčených placebem zaznamenány nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky byly obvykle mírně až středně intenzivní a projevíly se především v prvních týdnech léčby eslikarbazepin-acetátem.

V následující tabulce jsou všechny nežádoucí účinky, jež se projevíly s větší četností než při podání placeba a vyskytly se více než u 1 pacienta, uvedeny v členění podle třídy orgánových systémů a četnosti: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému			Přecitlivělost	
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy			Zvýšená chuť k jídlu, snížená chuť k jídlu, hyponatrémie, elektrolytová nerovnováha, kachexie, dehydratace, obezita	
Psychiatrické poruchy			Insomnie, apatie, deprese, nervozita, agitovanost, podrážděnost, porucha se zhoršenou pozorností/hyperaktivitou, stav zmatenosti, výkyvy nálady, pláč, psychomotorická retardace, stres, psychotická porucha	
Poruchy nervového systému	Závratě*, somnolence	Bolesti hlavy, abnormální koordinace*, porucha pozornosti, tremor	Poruchy paměti, porucha rovnováhy, amnézie, hypersomnie, sedace, afázie, dysestezie, dystonie, letargie, parosmie, nevyváženost autonomního nervového systému, mozečková ataxie, mozečkový syndrom, grand mal záchvat, periferní neuropatie, porucha spánkového rytmu, nystagmus, porucha řeči, dysartrie, hypoestezie, ageuzie, pálivý pocit	
Poruchy oka		Diplopie*, rozmazané vidění	Porucha zraku, oscilopsie, binokulární okohybná porucha, oční hyperémie, sakadický oční pohyb, bolest oka	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Bolest ucha, hypoakuzie, tinitus	

Srdeční poruchy			Palpitace, bradykardie, sinusová bradykardie	
Cévní poruchy			Hypertenze, hypotenze, ortostatická hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dysfonie, epistaxe, bolest na hrudi	
Gastrointestinální poruchy		Nevolnost, zvracení, průjem	Dyspepsie, gastritida, břišní bolest, suchá ústa, břišní diskomfort, břišní distenze, duodenitida, epigastrický diskomfort, hyperplazie dásně, gingivitida, syndrom dráždivého tračníku, melena, odynofagie, žaludeční diskomfort, stomatitida, bolest zubů	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní porucha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Alopecie, suchá kůže, hyperhidróza, erytém, porucha nehtu, kožní porucha	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Myalgie, bolest zad, bolest krku	
Poruchy ledvin a močových cest			Nokturie, infekce močového traktu	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Nepravidelná menstruace	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, poruchy chůze	Astenie, malátnost, třesavka, periferní edém, nežádoucí účinek léku, chladná akra končetin	
Vyšetření			Snížený krevní tlak, snížená hmotnost, snížený diastolický krevní tlak, zvýšený krevní tlak, snížený systolický krevní tlak, snížená hladina sodíku v krvi, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, zvýšená srdeční frekvence, zvýšené transaminázy, zvýšené triglyceridy, snížený volný trijodtyronin (T3), snížený volný tyroxin (T4)	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Toxicita léku, pád, poranění kloubu, otrava, poranění kůže	

* U pacientů konkomitantně léčených karbamazepinem a eslikarbazepin-acetátem v placebem kontrolovaných studiích byla častěji hlášena diplopie, abnormální koordinace a závratě.

Podávání eslikarbazepin-acetátu je spojeno se zvýšením intervalu PR. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením intervalu PR (např. AV blok, synkopa, bradykardie). U pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem nebyl zjištěn AV blok druhého nebo třetího stupně.

Během placebem kontrolovaných studií programu léčby epilepsie eslikarbazepin-acetátem se neprojevily vzácné nežádoucí účinky, jako je útlum kostní dřeně, anafylaktické reakce, těžké kožní reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom), systémový lupus erythematosus nebo těžké srdeční arytmie. Byly však hlášeny u oxkarbazepinu. Proto nelze jejich výskyt po léčbě přípravkem Exalief vyloučit.

4.9 Předávkování

Při náhodném předávkování přípravkem Exalief byly zaznamenány symptomy centrální nervové soustavy, jako je vertigo, nestabilní chůze a hemiparéza. Specifické antidotum není známo. Symptomatickou a podpůrnou léčbu je nutné aplikovat dle potřeby. Metabolity eslikarbazepin-acetátu lze účinně odstranit hemodialýzou, pokud je to nutné (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, deriváty karboxamidu, ATC kód: N03AF04

Mechanismus účinku

Přesné mechanismy působení eslikarbazepin-acetátu nejsou známy. Elektrofyziologické studie *in vitro* však svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát i jeho metabolity stabilizují inaktivovanou fázi napětově řízených sodíkových kanálů, brání tak jejich návratu do aktivované fáze, a tím udržují opakovanou neuronální aktivitu.

Farmakodynamický účinek

Eslikarbazepin-acetát a jeho aktivní metabolity zabránily vzniku záchvatů v neklinických modelech, jež predikovaly antikonvulzivní účinnost u člověka. U člověka je farmakologická aktivita eslikarbazepin-acetátu vyvolána primárně prostřednictvím aktivního metabolitu eslikarbazepinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost eslikarbazepin-acetátu byly doloženy ve třech placebem kontrolovaných, dvojitě slepých studiích fáze III u 1 049 dospělých pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií, která nereagovala na léčbu jedním až třemi konkomitantními antiepileptickými léčivými přípravky. Oxkarbazepin a felbamát nebyly v těchto studiích povoleny jako konkomitantní léčivé přípravky. Eslikarbazepin-acetát byl hodnocen v dávkách 400 mg, 800 mg a 1200 mg jedenkrát denně. Eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg jedenkrát denně a 1200 mg jedenkrát denně byly při snižování frekvence záchvatů během 12týdenní udržovací léčby významně účinnější než placebo.

Podíl subjektů, u nichž došlo k 50 % snížení frekvence záchvatů ve všech studiích fáze III, činil 19 % u subjektů užívajících placebo, 21 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 400 mg, 34 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg a 36 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 1200 mg denně.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Eslikarbazepin-acetát se ve velké míře přeměňuje na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají nižší než mez kvantifikace. Hodnoty t_{max} eslikarbazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání dávky. Biologickou dostupnost lze považovat za vysokou, neboť množství metabolitů vyloučených močí odpovídá více než 90 % dávky eslikarbazepin-acetátu.

Distribuce

Navázání eslikarbazepinu na plazmatické bílkoviny je relativně nízké (< 40 %) a není závislé na koncentraci. Studie *in vitro* ukázaly, že vazba na plazmatické bílkoviny nebyla významně ovlivněna přítomností warfarinu, diazepam, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu. Vazba warfarinu, diazepam, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu nebyla významně ovlivněna přítomností eslikarbazepinu.

Biotransformace

Eslikarbazepin-acetát je rychle a ve velké míře biologicky transformován na svůj hlavní aktivní metabolit eslikarbazepin hydrolytickým metabolismem „first-pass“. Vrcholových koncentrací (C_{max}) eslikarbazepinu v plazmě je dosaženo za 2 - 3 hodiny po podání dávky a rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo za 4 až 5 dnů při podávání jedenkrát denně, což odpovídá efektivnímu poločasu v řádu 20 - 24 h. Ve studiích zdravých subjektů a dospělých pacientů s epilepsií byl zřejmý poločas eslikarbazepinu 10 - 20 h u zdravých subjektů a 13 - 20 h u dospělých pacientů s epilepsií. Méně významné metabolity v plazmě jsou R-likarbazepin a oxkarbazepin, u nichž bylo doloženo, že jsou aktivní, a konjugáty kyseliny glukuronové s eslikarbazepin-acetátem, eslikarbazepinem, R-likarbazepinem a oxkarbazepinem.

Eslikarbazepin-acetát neovlivňuje svůj vlastní metabolismus ani clearance.

Ve studiích s eslikarbazepinem na čerstvých lidských hepatocytech byla zjištěna mírná aktivace glukuronidace zprostředkované UGT1A1.

Exkrece

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí, a to v nezměněné formě a ve formě glukuronidového konjugátu. Celkem eslikarbazepin a jeho glukuronid odpovídají za více než 90 % celkových metabolitů vyloučených v moči, z nichž jsou zhruba dvě třetiny vyloučeny v nezměněné formě a jedna třetina jako glukuronidový konjugát.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepinu u zdravých subjektů i pacientů je lineární a v rozmezí 400 - 1200 mg úměrná dávce.

Senioři (starší 65 let)

Farmakokinetický profil eslikarbazepin-acetátu u starších pacientů s clearance kreatininu > 60 ml/min není ovlivněn (viz bod 4.2).

Postižení ledvin

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí. Studie pacientů s mírným až závažným postižením ledvin dokázala, že clearance je závislá na renální funkci. Během léčby přípravkem Exalief se doporučuje úprava dávkování u pacientů, jejichž clearance kreatininu je < 60 ml/min (viz bod 4.2).

Hemodialýza odstraňuje metabolity eslikarbazepin-acetátu z plazmy.

Postižení jater

Farmakokinetika a metabolismus eslikarbazepin-acetátu po podání vícenásobných perorálních dávek byly hodnoceny u zdravých subjektů a pacientů se středně závažným postižením jater. Středně závažné postižení jater nemělo na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv. U pacientů s mírným až středně závažným postižením jater se nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2).

Farmakokinetika eslikarbazepinu u pacientů se závažným postižením jater nebyla hodnocena.

Pohlaví

Studie na zdravých subjektech a pacientech doložily, že pohlaví nemá na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky zaznamenané ve studiích na zvířatech se projevíly při expozičních limitech znatelně nižších než jsou klinické expoziční limity eslikarbazepinu (hlavního a farmakologicky aktivního metabolitu eslikarbazepin-acetátu). Bezpečné rozmezí na základě komparativní expozice tedy nebylo stanoveno.

Důkazy o nefrotoxicitě byly zjištěny ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkanů, ale nebyly zjištěny ve studiích na myších a psech, a odpovídají exacerbaci spontánní chronické progresivní nefropatie u tohoto druhu.

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u myší a potkanů byla zjištěna centrilobulární hypertrofie jater a ve studii kancerogenity na myších byl zjištěn zvýšený výskyt nádorů jater; tato zjištění odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který u pacientů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát, nebyl zaznamenán.

Studie genotoxicity eslikarbazepin-acetátu nenaznačují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon K 29/32
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Exalief 800 mg tablety jsou baleny v Al/Al nebo Al/PVC blistrech vložených do lepenkových krabiček obsahujících 20, 30, 60 nebo 90 tablet.

Exalief 800 mg tablety jsou baleny v HDPE lahvičkách s polypropylenovým uzávěrem s dětskou pojistkou, vložených do lepenkových krabiček, obsahujících 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugalsko
telefon: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/520/012-020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21.04.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

BIAL - Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko

B. PODMÍNKY REGISTRACE

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

• DALŠÍ PODMÍNKY

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1. registrace, předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance, tak jak byly schváleny ve verzi 4.0 plánu řízení rizik (RMP) uvedeného v modulu 1.8.2. žádosti o registraci, a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- Jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik
- Do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička se 7, 14 nebo 28 tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exalief 400 mg tablety
Eslicarbazepini acetatas

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 400 mg eslikarbazepin-acetátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

7 tablet
14 tablet
28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIAL-Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/520/001 7 tablet - Al/Al blistr
EU/1/09/520/002 14 tablet - Al/Al blistr
EU/1/09/520/003 28 tablet - Al/Al blistr
EU/1/09/520/004 7 tablet - PVC/Al blistr
EU/1/09/520/005 14 tablet - PVC/Al blistr
EU/1/09/520/006 28 tablet - PVC/Al blistr

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU**

Exalief 400 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

Al/Al blistr

PVC/Al blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exalief 400 mg tablety

Eslicarbazepini acetat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIAL

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 30 nebo 60 tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exalief 600 mg tablety
Eslicarbazepini acetatas

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 600 mg eslikarbazepin-acetátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

30 tablet
60 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BIAL-Portela & C^ª, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/520/007 30 tablet - Al/Al blistr
EU/1/09/520/008 60 tablet - Al/Al blistr
EU/1/09/520/009 30 tablet - PVC/Al blistr
EU/1/09/520/010 60 tablet - PVC/Al blistr

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Exalief 600 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

Al/Al blistr

PVC/Al blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exalief 600 mg tablety

Eslicarbazepini acetat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIAL

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**Krabička s HDPE lahvičkami a HDPE lahvičky s 90 tabletami****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exalief 600 mg tablety
Eslicarbazepini acetatas

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 600 mg eslikarbazepin-acetátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

90 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BIAL-Portela & C^S, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/520/011

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Exalief 600 mg

(pouze vnější obal)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 20, 30, 60 nebo 90 tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exalief 800 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 800 mg eslikarbazepin-acetátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

20 tablet
30 tablet
60 tablet
90 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIAL-Portela & C[§], S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/520/012	20 tablet - Al/Al blistr
EU/1/09/520/013	30 tablet - Al/Al blistr
EU/1/09/520/014	60 tablet - Al/Al blistr
EU/1/09/520/015	90 tablet - Al/Al blistr
EU/1/09/520/016	20 tablet - PVC/Al blistr
EU/1/09/520/017	30 tablet - PVC/Al blistr
EU/1/09/520/018	60 tablet - PVC/Al blistr
EU/1/09/520/019	90 tablet - PVC/Al blistr

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exalief 800 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

Al/Al blistr

PVC/Al blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exalief 800 mg tablety

Eslicarbazepini acetat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIAL

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**Krabička s HDPE lahvičkami a HDPE lahvičky s 90 tabletami****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exalief 800 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 800 mg eslikarbazepin-acetátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

90 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BIAL-Portela & C^ª, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/520/020

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Exalief 800 mg

(pouze vnější obal)

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Exalief 400 mg tablety

Eslicarbazepini acetat

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Exalief a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Exalief užívat
3. Jak se Exalief užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Exalief uchovávat
6. Další informace

1. CO JE EXALIEF A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Exalief patří do skupiny léčiv nazývaných antiepileptika, jež se používají pro léčbu epilepsie, onemocnění, při němž má člověk opakované záchvaty.

Exalief se používá u dospělých pacientů, kteří již užívají jiné antiepileptické léčivé přípravky a mají i nadále záchvaty postihující jednu část mozku (parciální záchvaty). Po těchto záchvatech může nebo nemusí následovat záchvat postihující celý mozek (sekundární generalizace).

Lékař Vám dal Exalief, aby došlo k omezení počtu záchvatů.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE EXALIEF UŽÍVAT

Neužívejte Exalief, jestliže:

- jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na léčivou látku (eslikarbazepin-acetát), na další karboxamidové deriváty (např. karbamazepin nebo oxkarbazepin, léky používané pro léčbu epilepsie) nebo na kteroukoli další složku přípravku Exalief.
- trpíte určitým typem poruchy srdečního rytmu (atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně).

Zvláštní opatření při použití přípravku Exalief je zapotřebí

Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže:

- máte vyrážku, projeví se u Vás otok nebo dechové obtíže, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyka. Tyto příznaky mohou být známkou alergické reakce.
- trpíte zmateností, došlo ke zhoršení záchvatů nebo snížení vědomí, což může být známkou nízké hladiny soli v krvi.

Prosím, informujte svého lékaře, jestliže:

- trpíte postižením ledvin. Váš lékař možná bude muset upravit dávkování. Podávání přípravku Exalief se nedoporučuje u pacientů se závažným ledvinovým onemocněním.

- trpíte postižením jater. Podávání přípravku Exalief se nedoporučuje u pacientů se závažným postižením jater.
- užíváte jakýkoli lék, jenž by mohl způsobit abnormalitu EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužený interval PR. Pokud si nejste jistý(á), zda by léky, které užíváte, mohly mít takový účinek, poraďte se se svým lékařem.
- trpíte srdečním onemocněním, jako je srdeční selhání nebo infarkt.
- trpíte záchvaty začínajícími rozsáhlým elektrickým výbojem postihujícím obě strany mozku.

Exalief může způsobit, že budete pociťovat závratě a/nebo ospalost, a to především na začátku léčby. Při užívání přípravku Exalief buďte zvláště opatrný(á), aby nedošlo k náhodnému úrazu (pádu).

Nevelký počet osob léčených antiepileptiky se zabýval myšlenkami na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se u Vás kdykoli během užívání tohoto přípravku projeví takové myšlenky, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Děti

Exalief není určen pro děti a dospívající.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

- Informujte svého lékaře, pokud užíváte fenytoin (lék používaný pro léčbu epilepsie), neboť v takovém případě může být nutná úprava dávkování.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte karbamazepin (lék používaný pro léčbu epilepsie), neboť bude možná nutno upravit vaši dávku a mohou se častěji projevit tyto nežádoucí účinky přípravku Exalief: dvojité vidění, abnormální koordinace a závratě.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte simvastatin (lék používaný ke snížení hladiny cholesterolu), neboť bude možná nutno upravit vaši dávku.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte lék na ředění krve - warfarin.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte tricyklická antidepresiva, např. amitriptylin.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte hormonální/perorální antikoncepci. Exalief může snižovat účinnost hormonální antikoncepce, jako je antikoncepční pilulka. Proto se doporučuje, abyste během užívání přípravku Exalief a v případě ukončení jeho užívání až do skončení stávajícího menstruačního cyklu používala jiné formy bezpečné a účinné antikoncepce.
- Společně s přípravkem Exalief neužívejte oxkarbazepin (lék používaný pro léčbu epilepsie), neboť není známo, zda je současné užívání těchto dvou léčiv bezpečné.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to nutné proto, že některý z nich by mohl rušit působení přípravku Exalief, nebo pro případ, že by přípravek Exalief mohl narušovat jejich účinek.

Užívání přípravku Exalief s jídlem a pitím

Tablety Exalief lze užívat při jídle nebo samostatně.

Těhotenství a kojení

Jestliže jste těhotná nebo plánujete otěhotnění, poraďte se okamžitě se svým lékařem. Přípravek Exalief smíte během těhotenství užívat pouze, pokud Vám to lékař nařídí.

Výzkum doložil zvýšené riziko vrozených vad u dětí žen užívajících antiepileptika. Nicméně účinná antiepileptická léčba nesmí být přerušena, neboť zhoršení onemocnění je škodlivé pro matku i nenarozené dítě.

Během užívání přípravku Exalief nekojte. Není známo, zda proniká do mateřského mléka.

Doporučení pro antikoncepci naleznete v části „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Exalief může způsobit, že budete pociťovat závratě nebo ospalost, a může mít vliv na Váš zrak, a to především na začátku léčby. Pokud taková situace nastane, neříd'te dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. JAK SE EXALIEF UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Exalief přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí

Pro dospělé existují dva režimy dávkování:

Dávka při zahájení léčby

Dávka 400 mg jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku. Váš lékař rozhodne, zda budete tuto dávku užívat jeden týden, nebo dva.

Udržovací dávka

Obvyklá udržovací dávka je 800 mg jednou denně.

Na základě Vaší odpovědi na přípravek Exalief lze dávku zvýšit na 1200 mg jedenkrát denně.

Senioři (starší 65 let)

Jestliže jste senior, Váš lékař stanoví dávku, která je pro Vás vhodná.

Pacienti s postižením ledvin

Trpíte-li postižením ledvin, obvykle Vám bude dávana nižší dávka přípravku Exalief. Váš lékař Vám stanoví správnou dávku. Trpíte-li těžkým postižením ledvin, použití přípravku Exalief se nedoporučuje.

Pacienti s postižením jater

Dávka je stejná jako pro dospělé. Podání přípravku Exalief se však nedoporučuje, pokud trpíte těžkým postižením jater.

Pokud si nejste jist(a) dávkou, kterou byste měl(a) užívat, poraďte se, prosím, se svým lékařem.

Metoda a způsob podání

Spolkněte tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Exalief, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodně užil(a) více přípravku Exalief, než jste měl(a), okamžitě to sdělte lékaři nebo ihned navštivte oddělení pohotovosti v nejbližší nemocnici. Vezměte si s sebou balení léku. Je to proto, aby lékař věděl, jaký lék jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Exalief

Jestliže jste zapomněl(a) užít tabletu, vezměte si ji hned, jak si na to vzpomenete, a dále pokračujte jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Exalief

Nepřestávejte náhle užívat tablety. Pokud tak učiníte, existuje riziko, že budete postižen(a) větším počtem záchvatů. Váš lékař rozhodne, jak dlouho byste měl(a) Exalief užívat. Jestliže se lékař rozhodne Vaši léčbu přípravkem Exalief ukončit, bude Vám dávku snižovat postupně. Je důležité, aby byla Vaše léčba dokončena podle pokynů Vašeho lékaře, jinak by se mohly Vaše příznaky zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Exalief nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dále uvedené nežádoucí účinky mohou být velmi vážné. Pokud jimi budete postižen(a), přestaňte užívat Exalief a okamžitě to sdělte lékaři nebo ihned navštivte nemocnici, neboť je možné, že budete potřebovat urgentní lékařskou péči:

- vyrážka, problémy s polykáním nebo dýchací obtíže, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyka; může se jednat o příznaky alergické reakce;

Četnost možných nežádoucích účinků uvedená níže je definována podle následujících pravidel:

velmi časté (postihují více než 1 uživatele z 10),

časté (postihují 1 až 10 uživatelů ze 100),

méně časté (postihují 1 až 10 uživatelů z 1 000),

vzácné (postihují 1 až 10 uživatelů z 10 000),

velmi vzácné (postihují méně než 1 uživatele z 10 000).

Velmi časté nežádoucí účinky jsou:

- pocit závratě nebo ospalosti.

Časté nežádoucí účinky jsou:

- pocit nestability nebo pocit motání nebo vznášení se,
- pocit nevolnosti nebo zvracení,
- bolest hlavy,
- průjem,
- dvojité nebo rozmazané vidění,
- potíže s koncentrací,
- pocit nedostatku energie nebo únavy,
- třes,
- neobratnost,
- vyrážka,
- necitlivost a brnění rukou a nohou.

Méně časté nežádoucí účinky jsou:

- přecitlivělost,
- zhoršení záchvatů,
- nedostatečná aktivita štítné žlázy, příznaky zahrnují nesnášenlivost chladu, zvětšený jazyk, tenké a křehké/lámové nehty nebo vlasy a nízkou tělesnou teplotu,
- zvýšená hladina tuků obíhajících v krvi,
- potíže se spánkem,
- poruchy jater,
- vysoký nebo nízký krevní tlak nebo pokles krevního tlaku při vztyčení,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu solí nebo sodíku v krvi nebo snížený počet červených krvinek,
- dehydratace,
- změna pohybu očí, rozmazané vidění, červené oči nebo bolest očí,
- pády,
- špatná paměť nebo zapomnětlivost,
- pláč, pocit deprese, nervozity nebo zmatku, nedostatek zájmu nebo emocí,
- neschopnost hovořit, psát nebo rozumět mluvenému nebo psanému jazyku,
- neklid,
- podrážděnost,
- změny nálad nebo halucinace,
- potíže s řečí,

- krvácení z nosu,
- bolest na hrudi,
- úbytek hmotnosti a celkově špatné zdraví (kachexie),
- pocit znecitlivění jakékoli části těla,
- pocit pálení,
- poruchy čichu a/nebo chuti,
- bolest ucha nebo zvonění v uších,
- otok nohou a paží,
- pálení žáhy, podráždění žaludku, bolest břicha, nadmutí břicha, nepříjemné pocity v břiše nebo sucho v ústech,
- krev ve stolici,
- zanícené dásně, zánět úst nebo bolest zubů,
- bolest při polykání,
- pocení nebo suchá kůže,
- změny nehtů nebo kůže (např. zarudlá kůže),
- padání vlasů,
- nepravidelná menstruace,
- zvýšená tvorba moči v noci,
- infekce močového traktu,
- pocit celkové nepohody nebo zimnice,
- zvýšená nebo snížená chuť k jídlu,
- úbytek hmotnosti nebo nadměrný přírůstek hmotnosti,
- svalová bolest,
- bolest zad nebo bolest krku,
- chladné končetiny,
- zrychlená, zpomalená nebo nepravidelná srdeční frekvence,
- pocit ospalosti,
- neurologická porucha pohybu, při níž se Vaše svaly stahují a způsobují tak zkroucení a opakované pohyby nebo abnormální držení těla; příznaky zahrnují třes, bolest a křeče,
- syndrom dráždivého tračníku; příznaky zahrnují chronické křeče v břiše a průjem nebo zácpu.

Vzácné nežádoucí účinky jsou:

- snížení počtu krevních destiček, čímž se zvyšuje riziko krvácení nebo vzniku podlitin,
- těžká bolest zad a žaludku,
- snížený počet bílých krvinek, čímž se zvyšuje pravděpodobnost infekce.

Užívání přípravku Exalief je spojeno s abnormalitou EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužení intervalu PR. Mohou se projevit nežádoucí účinky související s touto abnormalitou EKG (např. mdloby a zpomalení srdeční frekvence).

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi

5. JAK EXALIEF UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Exalief nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za písmeny EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Exalief obsahuje

- Léčivou látkou je eslikarbazepin-acetát. Jedna tableta obsahuje 400 mg eslikarbazepin-acetátu.
- Pomocnými látkami jsou povidon K29/32, sodná sůl kroskarmelózy a stearan hořečnatý.

Jak Exalief vypadá a co obsahuje toto balení

Exalief 400 mg tablety jsou bílé, kulaté a bikonvexní. Tablety mají na jedné straně vyryto 'ESL 400' a na druhé straně mají půlicí rýhu. Půlicí rýha má pouze usnadnit rozpůlení tablety pro snazší polykání a není určena pro dělení dávky.

Tablety jsou baleny v blistrech v lepenkových krabičkách obsahujících 7, 14 nebo 28 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko
telefon: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy schválena MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Exalief 600 mg tablety

Eslicarbazepini acetat

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Exalief a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Exalief užívat
3. Jak se Exalief užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Exalief uchovávat
6. Další informace

1. CO JE EXALIEF A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Exalief patří do skupiny léčiv nazývaných antiepileptika, jež se používají pro léčbu epilepsie, onemocnění, při němž má člověk opakované záchvaty.

Exalief se používá u dospělých pacientů, kteří již užívají jiné antiepileptické léčivé přípravky a mají i nadále záchvaty postihující jednu část mozku (parciální záchvaty). Po těchto záchvatech může nebo nemusí následovat záchvat postihující celý mozek (sekundární generalizace).

Lékař Vám dal Exalief, aby došlo k omezení počtu záchvatů.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE EXALIEF UŽÍVAT

Neužívejte Exalief, jestliže:

- jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na léčivou látku (eslikarbazepin-acetát), na další karboxamidové deriváty (např. karbamazepin nebo oxkarbazepin, léky používané pro léčbu epilepsie) nebo na kteroukoli další složku přípravku Exalief.
- trpíte určitým typem poruchy srdečního rytmu (atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně).

Zvláštní opatření při použití přípravku Exalief je zapotřebí

Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže:

- máte vyrážku, projeví se u Vás otok nebo dechové obtíže, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyka. Tyto příznaky mohou být známkou alergické reakce.
- trpíte zmateností, došlo ke zhoršení záchvatů nebo snížení vědomí, což může být známkou nízké hladiny soli v krvi.

Prosím, informujte svého lékaře, jestliže:

- trpíte postižením ledvin. Váš lékař možná bude muset upravit dávkování. Podávání přípravku Exalief se nedoporučuje u pacientů se závažným ledvinovým onemocněním.

- trpíte postižením jater. Podávání přípravku Exalief se nedoporučuje u pacientů se závažným postižením jater.
- užíváte jakýkoli lék, jenž by mohl způsobit abnormalitu EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužený interval PR. Pokud si nejste jistý(á), zda by léky, které užíváte, mohly mít takový účinek, poraďte se se svým lékařem.
- trpíte srdečním onemocněním, jako je srdeční selhání nebo infarkt.
- trpíte záchvaty začínajícími rozsáhlým elektrickým výbojem postihujícím obě strany mozku.

Exalief může způsobit, že budete pociťovat závratě a/nebo ospalost, a to především na začátku léčby. Při užívání přípravku Exalief buďte zvláště opatrný(á), aby nedošlo k náhodnému úrazu (pádu).

Nevelký počet osob léčených antiepileptiky se zabýval myšlenkami na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se u Vás kdykoli během užívání tohoto přípravku projeví takové myšlenky, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Děti

Exalief není určen pro děti a dospívající.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

- Informujte svého lékaře, pokud užíváte fenytoin (lék používaný pro léčbu epilepsie), neboť v takovém případě může být nutná úprava dávkování.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte karbamazepin (lék používaný pro léčbu epilepsie), neboť bude možná nutno upravit vaši dávku a mohou se častěji projevit tyto nežádoucí účinky přípravku Exalief: dvojité vidění, abnormální koordinace a závratě.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte simvastatin (lék používaný ke snížení hladiny cholesterolu), neboť bude možná nutno upravit vaši dávku.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte lék na ředění krve - warfarin.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte tricyklická antidepresiva, např. amitriptylin.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte hormonální/perorální antikoncepci. Exalief může snižovat účinnost hormonální antikoncepce, jako je antikoncepční pilulka. Proto se doporučuje, abyste během užívání přípravku Exalief a v případě ukončení jeho užívání až do skončení stávajícího menstruačního cyklu používala jiné formy bezpečné a účinné antikoncepce.
- Společně s přípravkem Exalief neužívejte oxkarbazepin (lék používaný pro léčbu epilepsie), neboť není známo, zda je současné užívání těchto dvou léčiv bezpečné.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to nutné proto, že některý z nich by mohl rušit působení přípravku Exalief, nebo pro případ, že by přípravek Exalief mohl narušovat jejich účinek.

Užívání přípravku Exalief s jídlem a pitím

Tablety Exalief lze užívat při jídle nebo samostatně.

Těhotenství a kojení

Jestliže jste těhotná nebo plánujete otěhotnění, poraďte se okamžitě se svým lékařem. Přípravek Exalief smíte během těhotenství užívat pouze, pokud Vám to lékař nařídí.

Výzkum doložil zvýšené riziko vrozených vad u dětí žen užívajících antiepileptika. Nicméně účinná antiepileptická léčba nesmí být přerušena, neboť zhoršení onemocnění je škodlivé pro matku i nenarozené dítě.

Během užívání přípravku Exalief nekojte. Není známo, zda proniká do mateřského mléka.

Doporučení pro antikoncepci naleznete v části „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Exalief může způsobit, že budete pociťovat závratě nebo ospalost, a může mít vliv na Váš zrak, a to především na začátku léčby. Pokud taková situace nastane, neříd'te dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. JAK SE EXALIEF UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Exalief přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí

Pro dospělé existují dva režimy dávkování:

Dávka při zahájení léčby

Dávka 400 mg jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku. Váš lékař rozhodne, zda budete tuto dávku užívat jeden týden, nebo dva.

Udržovací dávka

Obvyklá udržovací dávka je 800 mg jednou denně.

Na základě Vaší odpovědi na přípravek Exalief lze dávku zvýšit na 1200 mg jedenkrát denně.

Senioři (starší 65 let)

Jestliže jste senior, Váš lékař stanoví dávku, která je pro Vás vhodná.

Pacienti s postižením ledvin

Trpíte-li postižením ledvin, obvykle Vám bude dávana nižší dávka přípravku Exalief. Váš lékař Vám stanoví správnou dávku. Trpíte-li těžkým postižením ledvin, použití přípravku Exalief se nedoporučuje.

Pacienti s postižením jater

Dávka je stejná jako pro dospělé. Podání přípravku Exalief se však nedoporučuje, pokud trpíte těžkým postižením jater.

Pokud si nejste jist(a) dávkou, kterou byste měl(a) užívat, poraďte se, prosím, se svým lékařem.

Metoda a způsob podání

Spolkněte tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Exalief, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodně užil(a) více přípravku Exalief, než jste měl(a), okamžitě to sdělte lékaři nebo ihned navštivte oddělení pohotovosti v nejbližší nemocnici. Vezměte si s sebou balení léku. Je to proto, aby lékař věděl, jaký lék jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Exalief

Jestliže jste zapomněl(a) užít tabletu, vezměte si ji hned, jak si na to vzpomenete, a dále pokračujte jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Exalief

Nepřestávejte náhle užívat tablety. Pokud tak učiníte, existuje riziko, že budete postižen(a) větším počtem záchvatů. Váš lékař rozhodne, jak dlouho byste měl(a) Exalief užívat. Jestliže se lékař rozhodne Vaši léčbu přípravkem Exalief ukončit, bude Vám dávku snižovat postupně. Je důležité, aby byla Vaše léčba dokončena podle pokynů Vašeho lékaře, jinak by se mohly Vaše příznaky zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Exalief nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dále uvedené nežádoucí účinky mohou být velmi vážné. Pokud jimi budete postižen(a), přestaňte užívat Exalief a okamžitě to sdělte lékaři nebo ihned navštivte nemocnici, neboť je možné, že budete potřebovat urgentní lékařskou péči:

- vyrážka, problémy s polykáním nebo dýchací obtíže, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyka; může se jednat o příznaky alergické reakce;

Četnost možných nežádoucích účinků uvedená níže je definována podle následujících pravidel:

velmi časté (postihují více než 1 uživatele z 10),

časté (postihují 1 až 10 uživatelů ze 100),

méně časté (postihují 1 až 10 uživatelů z 1 000),

vzácné (postihují 1 až 10 uživatelů z 10 000),

velmi vzácné (postihují méně než 1 uživatele z 10 000).

Velmi časté nežádoucí účinky jsou:

- pocit závratě nebo ospalosti.

Časté nežádoucí účinky jsou:

- pocit nestability nebo pocit motání nebo vznášení se,
- pocit nevolnosti nebo zvracení,
- bolest hlavy,
- průjem,
- dvojité nebo rozmazané vidění,
- potíže s koncentrací,
- pocit nedostatku energie nebo únavy,
- třes,
- neobratnost,
- vyrážka,
- necitlivost a brnění rukou a nohou.

Méně časté nežádoucí účinky jsou:

- přecitlivělost,
- zhoršení záchvatů,
- nedostatečná aktivita štítné žlázy, příznaky zahrnují nesnášenlivost chladu, zvětšený jazyk, tenké a křehké/lámové nehty nebo vlasy a nízkou tělesnou teplotu,
- zvýšená hladina tuků obíhajících v krvi,
- potíže se spánkem,
- poruchy jater,
- vysoký nebo nízký krevní tlak nebo pokles krevního tlaku při vztyčení,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu solí nebo sodíku v krvi nebo snížený počet červených krvinek,
- dehydratace,
- změna pohybu očí, rozmazané vidění, červené oči nebo bolest očí,
- pády,
- špatná paměť nebo zapomnětlivost,
- pláč, pocit deprese, nervozity nebo zmatku, nedostatek zájmu nebo emocí,
- neschopnost hovořit, psát nebo rozumět mluvenému nebo psanému jazyku,
- neklid,
- podrážděnost,
- změny nálad nebo halucinace,
- potíže s řečí,

- krvácení z nosu,
- bolest na hrudi,
- úbytek hmotnosti a celkově špatné zdraví (kachexie),
- pocit znecitlivění jakékoli části těla,
- pocit pálení,
- poruchy čichu a/nebo chuti,
- bolest ucha nebo zvonění v uších,
- otok nohou a paží,
- pálení žáhy, podráždění žaludku, bolest břicha, nadmutí břicha, nepříjemné pocity v břiše nebo sucho v ústech,
- krev ve stolici,
- zanícené dásně, zánět úst nebo bolest zubů,
- bolest při polykání,
- pocení nebo suchá kůže,
- změny nehtů nebo kůže (např. zarudlá kůže),
- padání vlasů,
- nepravidelná menstruace,
- zvýšená tvorba moči v noci,
- infekce močového traktu,
- pocit celkové nepohody nebo zimnice,
- zvýšená nebo snížená chuť k jídlu,
- úbytek hmotnosti nebo nadměrný přírůstek hmotnosti,
- svalová bolest,
- bolest zad nebo bolest krku,
- chladné končetiny,
- zrychlená, zpomalená nebo nepravidelná srdeční frekvence,
- pocit ospalosti,
- neurologická porucha pohybu, při níž se Vaše svaly stahují a způsobují tak zkroucení a opakované pohyby nebo abnormální držení těla; příznaky zahrnují třes, bolest a křeče,
- syndrom dráždivého tračníku; příznaky zahrnují chronické křeče v břiše a průjem nebo zácpu.

Vzácné nežádoucí účinky jsou:

- snížení počtu krevních destiček, čímž se zvyšuje riziko krvácení nebo vzniku podlitin,
- těžká bolest zad a žaludku,
- snížený počet bílých krvinek, čímž se zvyšuje pravděpodobnost infekce.

Užívání přípravku Exalief je spojeno s abnormalitou EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužení intervalu PR. Mohou se projevit nežádoucí účinky související s touto abnormalitou EKG (např. mdloby a zpomalení srdeční frekvence).

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi

5. JAK EXALIEF UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Exalief nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru, lahvičce a krabičce za písmeny EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Exalief obsahuje

- Léčivou látkou je eslikarbazepin-acetát. Jedna tableta obsahuje 600 mg eslikarbazepin-acetátu.
- Pomocnými látkami jsou povidon K29/32, sodná sůl kroskarmelózy a stearan hořečnatý.

Jak Exalief vypadá a co obsahuje toto balení

Exalief 600 mg tablety jsou bílé a podlouhlé. Tablety mají na jedné straně vyryto 'ESL 600' a na druhé straně mají půlicí rýhu umožňující rozdělit tablety na dvě stejné poloviny.

Tablety jsou baleny v blistrech v lepenkových krabičkách obsahujících 30 nebo 60 tablet a v lahvičkách z HDPE s uzávěrem s dětskou pojistkou v lepenkových krabičkách obsahujících 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko
telefon: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy schválena MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Exalief 800 mg tablety

Eslicarbazepini acetat

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Exalief a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Exalief užívat
3. Jak se Exalief užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Exalief uchovávat
6. Další informace

1. CO JE EXALIEF A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Exalief patří do skupiny léčiv nazývaných antiepileptika, jež se používají pro léčbu epilepsie, onemocnění, při němž má člověk opakované záchvaty.

Exalief se používá u dospělých pacientů, kteří již užívají jiné antiepileptické léčivé přípravky a mají i nadále záchvaty postihující jednu část mozku (parciální záchvaty). Po těchto záchvatech může nebo nemusí následovat záchvat postihující celý mozek (sekundární generalizace).

Lékař Vám dal Exalief, aby došlo k omezení počtu záchvatů.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE EXALIEF UŽÍVAT

Neužívejte Exalief, jestliže:

- jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na léčivou látku (eslikarbazepin-acetát), na další karboxamidové deriváty (např. karbamazepin nebo oxkarbazepin, léky používané pro léčbu epilepsie) nebo na kteroukoli další složku přípravku Exalief.
- trpíte určitým typem poruchy srdečního rytmu (atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně).

Zvláštní opatření při použití přípravku Exalief je zapotřebí

Vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže:

- máte vyrážku, projeví se u Vás otok nebo dechové obtíže, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyka. Tyto příznaky mohou být známkou alergické reakce.
- trpíte zmateností, došlo ke zhoršení záchvatů nebo snížení vědomí, což může být známkou nízké hladiny soli v krvi.

Prosím, informujte svého lékaře, jestliže:

- trpíte postižením ledvin. Váš lékař možná bude muset upravit dávkování. Podávání přípravku Exalief se nedoporučuje u pacientů se závažným ledvinovým onemocněním.

- trpíte postižením jater. Podávání přípravku Exalief se nedoporučuje u pacientů se závažným postižením jater.
- užíváte jakýkoli lék, jenž by mohl způsobit abnormalitu EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužený interval PR. Pokud si nejste jistý(á), zda by léky, které užíváte, mohly mít takový účinek, poraďte se se svým lékařem.
- trpíte srdečním onemocněním, jako je srdeční selhání nebo infarkt.
- trpíte záchvaty začínajícími rozsáhlým elektrickým výbojem postihujícím obě strany mozku.

Exalief může způsobit, že budete pociťovat závratě a/nebo ospalost, a to především na začátku léčby. Při užívání přípravku Exalief buďte zvláště opatrný(á), aby nedošlo k náhodnému úrazu (pádu).

Nevelký počet osob léčených antiepileptiky se zabýval myšlenkami na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se u Vás kdykoli během užívání tohoto přípravku projeví takové myšlenky, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Děti

Exalief není určen pro děti a dospívající.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

- Informujte svého lékaře, pokud užíváte fenytoin (lék používaný pro léčbu epilepsie), neboť v takovém případě může být nutná úprava dávkování.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte karbamazepin (lék používaný pro léčbu epilepsie), neboť bude možná nutno upravit vaši dávku a mohou se častěji projevit tyto nežádoucí účinky přípravku Exalief: dvojité vidění, abnormální koordinace a závratě.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte simvastatin (lék používaný ke snížení hladiny cholesterolu), neboť bude možná nutno upravit vaši dávku.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte lék na ředění krve - warfarin.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte tricyklická antidepresiva, např. amitriptylin.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte hormonální/perorální antikoncepci. Exalief může snižovat účinnost hormonální antikoncepce, jako je antikoncepční pilulka. Proto se doporučuje, abyste během užívání přípravku Exalief a v případě ukončení jeho užívání až do skončení stávajícího menstruačního cyklu používala jiné formy bezpečné a účinné antikoncepce.
- Společně s přípravkem Exalief neužívejte oxkarbazepin (lék používaný pro léčbu epilepsie), neboť není známo, zda je současné užívání těchto dvou léčiv bezpečné.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to nutné proto, že některý z nich by mohl rušit působení přípravku Exalief, nebo pro případ, že by přípravek Exalief mohl narušovat jejich účinek.

Užívání přípravku Exalief s jídlem a pitím

Tablety Exalief lze užívat při jídle nebo samostatně.

Těhotenství a kojení

Jestliže jste těhotná nebo plánujete otěhotnění, poraďte se okamžitě se svým lékařem. Přípravek Exalief smíte během těhotenství užívat pouze, pokud Vám to lékař nařídí.

Výzkum doložil zvýšené riziko vrozených vad u dětí žen užívajících antiepileptika. Nicméně účinná antiepileptická léčba nesmí být přerušena, neboť zhoršení onemocnění je škodlivé pro matku i nenarozené dítě.

Během užívání přípravku Exalief nekojte. Není známo, zda proniká do mateřského mléka.

Doporučení pro antikoncepci naleznete v části „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Exalief může způsobit, že budete pociťovat závratě nebo ospalost, a může mít vliv na Váš zrak, a to především na začátku léčby. Pokud taková situace nastane, neříd'te dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. JAK SE EXALIEF UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Exalief přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí

Pro dospělé existují dva režimy dávkování:

Dávka při zahájení léčby

Dávka 400 mg jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku. Váš lékař rozhodne, zda budete tuto dávku užívat jeden týden, nebo dva.

Udržovací dávka

Obvyklá udržovací dávka je 800 mg jednou denně.

Na základě Vaší odpovědi na přípravek Exalief lze dávku zvýšit na 1200 mg jedenkrát denně.

Senioři (starší 65 let)

Jestliže jste senior, Váš lékař stanoví dávku, která je pro Vás vhodná.

Pacienti s postižením ledvin

Trpíte-li postižením ledvin, obvykle Vám bude dávana nižší dávka přípravku Exalief. Váš lékař Vám stanoví správnou dávku. Trpíte-li těžkým postižením ledvin, použití přípravku Exalief se nedoporučuje.

Pacienti s postižením jater

Dávka je stejná jako pro dospělé. Podání přípravku Exalief se však nedoporučuje, pokud trpíte těžkým postižením jater.

Pokud si nejste jist(a) dávkou, kterou byste měl(a) užívat, poraďte se, prosím, se svým lékařem.

Metoda a způsob podání

Spolkněte tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Exalief, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodně užil(a) více přípravku Exalief, než jste měl(a), okamžitě to sdělte lékaři nebo ihned navštivte oddělení pohotovosti v nejbližší nemocnici. Vezměte si s sebou balení léku. Je to proto, aby lékař věděl, jaký lék jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Exalief

Jestliže jste zapomněl(a) užít tabletu, vezměte si ji hned, jak si na to vzpomenete, a dále pokračujte jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Exalief

Nepřestávejte náhle užívat tablety. Pokud tak učiníte, existuje riziko, že budete postižen(a) větším počtem záchvatů. Váš lékař rozhodne, jak dlouho byste měl(a) Exalief užívat. Jestliže se lékař rozhodne Vaši léčbu přípravkem Exalief ukončit, bude Vám dávku snižovat postupně. Je důležité, aby byla Vaše léčba dokončena podle pokynů Vašeho lékaře, jinak by se mohly Vaše příznaky zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Exalief nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dále uvedené nežádoucí účinky mohou být velmi vážné. Pokud jimi budete postižen(a), přestaňte užívat Exalief a okamžitě to sdělte lékaři nebo ihned navštivte nemocnici, neboť je možné, že budete potřebovat urgentní lékařskou péči:

- vyrážka, problémy s polykáním nebo dýchací obtíže, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyka; může se jednat o příznaky alergické reakce;

Četnost možných nežádoucích účinků uvedená níže je definována podle následujících pravidel:

velmi časté (postihují více než 1 uživatele z 10),

časté (postihují 1 až 10 uživatelů ze 100),

méně časté (postihují 1 až 10 uživatelů z 1 000),

vzácné (postihují 1 až 10 uživatelů z 10 000),

velmi vzácné (postihují méně než 1 uživatele z 10 000).

Velmi časté nežádoucí účinky jsou:

- pocit závratě nebo ospalosti.

Časté nežádoucí účinky jsou:

- pocit nestability nebo pocit motání nebo vznášení se,
- pocit nevolnosti nebo zvracení,
- bolest hlavy,
- průjem,
- dvojité nebo rozmazané vidění,
- potíže s koncentrací,
- pocit nedostatku energie nebo únavy,
- třes,
- neobratnost,
- vyrážka,
- necitlivost a brnění rukou a nohou.

Méně časté nežádoucí účinky jsou:

- přecitlivělost,
- zhoršení záchvatů,
- nedostatečná aktivita štítné žlázy, příznaky zahrnují nesnášenlivost chladu, zvětšený jazyk, tenké a křehké/lámové nehty nebo vlasy a nízkou tělesnou teplotu,
- zvýšená hladina tuků obíhajících v krvi,
- potíže se spánkem,
- poruchy jater,
- vysoký nebo nízký krevní tlak nebo pokles krevního tlaku při vztyčení,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu solí nebo sodíku v krvi nebo snížený počet červených krvinek,
- dehydratace,
- změna pohybu očí, rozmazané vidění, červené oči nebo bolest očí,
- pády,
- špatná paměť nebo zapomnětlivost,
- pláč, pocit deprese, nervozity nebo zmatku, nedostatek zájmu nebo emocí,
- neschopnost hovořit, psát nebo rozumět mluvenému nebo psanému jazyku,
- neklid,
- podrážděnost,
- změny nálad nebo halucinace,
- potíže s řečí,

- krvácení z nosu,
- bolest na hrudi,
- úbytek hmotnosti a celkově špatné zdraví (kachexie),
- pocit znecitlivění jakékoli části těla,
- pocit pálení,
- poruchy čichu a/nebo chuti,
- bolest ucha nebo zvonění v uších,
- otok nohou a paží,
- pálení žáhy, podráždění žaludku, bolest břicha, nadmutí břicha, nepříjemné pocity v břiše nebo sucho v ústech,
- krev ve stolici,
- zanícené dásně, zánět úst nebo bolest zubů,
- bolest při polykání,
- pocení nebo suchá kůže,
- změny nehtů nebo kůže (např. zarudlá kůže),
- padání vlasů,
- nepravidelná menstruace,
- zvýšená tvorba moči v noci,
- infekce močového traktu,
- pocit celkové nepohody nebo zimnice,
- zvýšená nebo snížená chuť k jídlu,
- úbytek hmotnosti nebo nadměrný přírůstek hmotnosti,
- svalová bolest,
- bolest zad nebo bolest krku,
- chladné končetiny,
- zrychlená, zpomalená nebo nepravidelná srdeční frekvence,
- pocit ospalosti,
- neurologická porucha pohybu, při níž se Vaše svaly stahují a způsobují tak zkroucení a opakované pohyby nebo abnormální držení těla; příznaky zahrnují třes, bolest a křeče,
- syndrom dráždivého tračníku; příznaky zahrnují chronické křeče v břiše a průjem nebo zácpu.

Vzácné nežádoucí účinky jsou:

- snížení počtu krevních destiček, čímž se zvyšuje riziko krvácení nebo vzniku podlitin,
- těžká bolest zad a žaludku,
- snížený počet bílých krvinek, čímž se zvyšuje pravděpodobnost infekce.

Užívání přípravku Exalief je spojeno s abnormalitou EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužení intervalu PR. Mohou se projevit nežádoucí účinky související s touto abnormalitou EKG (např. mdloby a zpomalení srdeční frekvence).

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi

5. JAK EXALIEF UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Exalief nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru, lahvičce a krabičce za písmeny EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Exalief obsahuje

- Léčivou látkou je eslikarbazepin-acetát. Jedna tableta obsahuje 800 mg eslikarbazepin-acetátu.
- Pomocnými látkami jsou povidon K29/32, sodná sůl kroskarmelózy a stearan hořečnatý.

Jak Exalief vypadá a co obsahuje toto balení

Exalief 800 mg tablety jsou bílé a podlouhlé. Tablety mají na jedné straně vyryto 'ESL 800' a na druhé straně mají půlicí rýhu umožňující rozdělit tablety na dvě stejné poloviny.

Tablety jsou baleny v blistrech v lepenkových krabičkách obsahujících 20, 30, 60 nebo 90 tablet a v lahvičkách z HDPE s uzávěrem s dětskou pojistkou v lepenkových krabičkách obsahujících 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko
telefon: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy schválena MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.