

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exalief 400 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 400 mg de acetato de eslicarbazepina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos circulares biconvexos, de color blanco, con la leyenda “ESL 400” grabada en una de las caras, y ranurados en la otra. La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Exalief está indicado como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Exalief debe utilizarse en combinación con la terapia anticonvulsiva existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez por día y deberá aumentarse a 800 mg una vez por día después de una o dos semanas. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El tratamiento de pacientes de edad avanzada con Exalief debe llevarse a cabo con precaución ya que la información de seguridad con respecto a su uso en dichos pacientes es limitada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Exalief en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento con Exalief de pacientes con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y deberá ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) de la siguiente manera:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: no se requiere ajuste de la dosis
- CL_{CR} 30-60 ml/min: dosis inicial de 400 mg cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg. No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

No se ha evaluado la farmacocinética de la eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2); en consecuencia no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

Forma de administración

Exalief puede administrarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina), o a alguno de los excipientes.

Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Exalief se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como mareos y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales.

Exalief puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos no hormonales mientras se utilice Exalief (ver las secciones 4.5 y 4.6).

Al igual que ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, en caso de que se deba interrumpir el tratamiento con Exalief se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

No se recomienda el uso concomitante de Exalief con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.

No hay experiencia con respecto a la suspensión del uso concomitante de medicamentos antiepilépticos durante el tratamiento con Exalief (cambio a monoterapia).

En el 1,1% del total de la población tratada con Exalief en estudios de adición, controlados con placebo, en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad deberá interrumpirse la administración de Exalief.

No se ha notificado ningún caso de reacciones cutáneas graves con el acetato de eslicarbazepina. Se ha demostrado que la presencia del alelo HLA-B*1502 en individuos de origen thai y del grupo étnico chino Han está fuertemente asociada con el riesgo de desarrollar síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) al recibir tratamiento con carbamazepina. Por lo tanto, siempre que sea posible se deberá estudiar a los sujetos de origen étnico thai y chino Han para detectar la presencia de este alelo antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados. La presencia del alelo HLA-B*1502 en otras etnias es insignificante. El alelo HLA-B*1502 no está asociado al SSJ en la población caucásica.

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en menos del 1% de los pacientes tratados con Exalief. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, deberán determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, deberá interrumpirse la administración de Exalief.

No se ha estudiado la influencia de Exalief sobre las convulsiones generalizadas primarias. Por lo tanto, no se recomienda el uso en estos pacientes.

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina. Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardíaca), o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR.

Deberán tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, y deberá ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). No se recomienda el uso en pacientes con $CL_{CR} < 30$ ml/min debido a la escasez de datos.

Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y que se carece de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, Exalief deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se han comunicado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un leve incremento del riesgo de conductas e ideación suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para el acetato de eslicarbazepina. En consecuencia, deberá vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas, y deberá considerarse el tratamiento pertinente. Deberá aconsejarse a los pacientes (y a sus cuidadores) que consigan asesoramiento médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina *in vitro* es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La eslicarbazepina *in vivo* mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4. Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con Exalief. La eslicarbazepina *in vivo* puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Exalief, o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice Exalief justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con Exalief. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitorias con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19.

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observó ningún cambio en la exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de Exalief si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4% de los sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4% de los sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7% con carbamazepina concomitante, 2,7% sin carbamazepina

concomitante) y mareos (30,0% con carbamazepina concomitante, 11,5% sin carbamazepina concomitante). No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína dio lugar a una disminución promedio del 31-33% en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y a un aumento promedio del 31-35% en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de Exalief y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la eslicarbazepina como la lamotrigina, y en consecuencia podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter menor (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, y en consecuencia no se requieren ajustes a la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.

Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, sino una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis.

Valproato y levetiracetam

Un análisis farmacocinético de la población en estudios de fase III con pacientes epilépticos adultos indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó a la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Exalief, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.4 y 4.6).

Simvastatina

Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administraba conjuntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

Warfarina

La administración conjunta de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23%) pero estadísticamente significativa en la exposición a S-warfarina. No se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Basándose en la relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general.

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice de aproximadamente 3 % en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en comparación con la monoterapia; por lo tanto, es importante utilizar monoterapia siempre que sea posible. Las mujeres con probabilidades de quedarse embarazadas o en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado. Deberá revisarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedarse embarazada. No deberá suspenderse el tratamiento antiepiléptico de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones intercurrentes con potenciales consecuencias graves tanto para la madre como para el niño.

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Fertilidad). Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, deberá reevaluarse cuidadosamente el uso de Exalief. Deberán administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible deberá preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se deberá asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y deberá dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva deberá administrarse vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo, y al neonato.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

El acetato de eslicarbazepina interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste.

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, deberá suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Exalief.

Fertilidad

Se han evaluado los potenciales efectos adversos sobre la fertilidad de la generación parental y F1 del acetato de eslicarbazepina en ratas y ratones. Un estudio de fertilidad con ratas macho y hembra demostró que el

acetato de eslicarbazepina reduce la fertilidad de las hembras. Otro estudio de fertilidad realizado en ratones observó efectos sobre el desarrollo embrionario; sin embargo los efectos también pueden ser debidos a un menor recuento de cuerpos lúteos, con la consiguiente reducción de la fertilidad. En el ratón aumentó la incidencia global de anormalidades importantes así como la incidencia de anormalidades esqueléticas importantes. En ratas y ratones no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad de la generación F1.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes pueden experimentar mareos, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, deberá advertirse a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas, y que no se les aconseja hacerlo hasta que no se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

4.8 Reacciones adversas

En estudios controlados con placebo en los que participaron 1192 pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial (856 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 336 tratados con placebo), el 45,3% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 24,4% de los pacientes tratados con placebo presentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas fueron por lo general de intensidad leve a moderada, y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

En la siguiente tabla, se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia todas las reacciones adversas, ocurridas con una incidencia mayor que la del placebo, y numéricamente presentes en más de 1 paciente: muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito, disminución del apetito, hiponatremia, desequilibrio electrolítico, caquexia, deshidratación, obesidad	
Trastornos psiquiátricos			Insomnio, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, estrés, trastornos psicóticos	
Trastornos del	Mareo*,	Cefalea,	Deterioro de la memoria,	

sistema nervioso	somnolencia	coordinación anormal*, alteración de la atención, temblores	trastornos del equilibrio, amnesia, hipersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, ataxia cerebelosa, síndrome cerebeloso, convulsión tónico-clónica, neuropatía periférica, alteración del ritmo de las fases del sueño, nistagmo, trastornos del habla, disartria, hipoestesia, ageusia, sensación de ardor	
Trastornos oculares		Diplopía*, visión borrosa	Alteración de la visión, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular, movimiento ocular sacádico, dolor ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Dolor de oídos, hipoacusia, acúfenos	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, bradicardia, bradicardia sinusal	
Trastornos vasculares			Hipertensión, hipotensión, hipotensión ortostática	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disfonía, epistaxis, dolor torácico	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea	Dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, duodenitis, molestias epigástricas, hiperplasia gingival, gingivitis, síndrome de intestino irritable, melena, odinofagia, molestias estomacales, estomatitis, dolor en los dientes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, onicopatía, dermatopatía	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello	
Trastornos renales y urinarios			Nocturia, infección de las vías urinarias	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Menstruaciones irregulares	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, alteración de la marcha	Astenia, malestar, escalofríos, edema periférico, reacción adversa al fármaco, enfriamiento periférico	
Exploraciones complementarias			Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial diastólica disminuida, presión arterial aumentada, presión arterial sistólica disminuida, niveles de sodio disminuido en sangre, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, frecuencia cardíaca aumentada, niveles de transaminasas elevadas, niveles de triglicéridos elevados, niveles de tri-iodotironina (T3) libre disminuida, niveles de tiroxina (T4) libre disminuida	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, lesión articular, envenenamiento, lesión traumática de la piel	

* En los pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo, se notificó con más frecuencia diplopía, coordinación anormal y mareos.

El uso del acetato de eslicarbazepina se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia). No se ha observado bloqueo AV de segundo grado o superior en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, reacciones cutáneas graves (por ejemplo síndrome de Stevens-Johnson), lupus sistémico eritematoso ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se han notificado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su ocurrencia tras el tratamiento con Exalief.

4.9 Sobredosis

Se han observado síntomas del sistema nervioso central tales como vértigo, inestabilidad al caminar y hemiparesia con sobredosis accidentales de Exalief. No existe ningún antídoto específico conocido. Se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda. En caso necesario, los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden ser aclarados en forma efectiva mediante hemodiálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilepticos, derivados de la carboxamida, código ATC: N03AF04

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos de acción precisos del acetato de eslicarbazepina. No obstante, los estudios electrofisiológicos *in vitro* indican que tanto el acetato de eslicarbazepina como sus metabolitos estabilizan el estado inactivado de los canales de sodio activados por voltaje, lo que les impide que vuelvan al estado activado y de tal manera posibiliten el disparo neuronal repetitivo.

Efecto farmacodinámico

El acetato de eslicarbazepina y sus metabolitos activos impidieron el desarrollo de convulsiones en modelos no clínicos predictivos de la eficacia anticonvulsivante en humanos. En humanos, la actividad farmacológica del acetato de eslicarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo eslicarbazepina.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina en tres estudios de fase III, doble ciego y controlados con placebo, en 1049 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con uno a tres medicamentos antiepilépticos concomitantes. En estos estudios no se permitió la administración de oxcarbazepina ni felbamato como medicamentos concomitantes. Se probó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg, 800 mg y 1200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1200 mg una vez al día fueron significativamente más efectivas que el placebo para reducir la frecuencia de las convulsiones en un periodo de mantenimiento de 12 semanas. El porcentaje de sujetos con una reducción del 50% en la frecuencia de las convulsiones en todos los estudios de fase III fue de 19% para placebo, 21% para acetato de eslicarbazepina 400 mg, 34% para acetato de eslicarbazepina 800 mg, y 36% para acetato de eslicarbazepina 1200 mg por día.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El acetato de eslicarbazepina es convertido ampliamente en eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina por lo general permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. El t_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis. Puede asumirse que la biodisponibilidad es elevada, ya que la cantidad de metabolitos recuperados en la orina correspondieron a más del 90% de una dosis de acetato de eslicarbazepina.

Distribución

La unión de la eslicarbazepina a proteínas plasmáticas es relativamente baja (<40%), y es independiente de la concentración. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se afectó de forma relevante por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína ni tolbutamida. La unión de los fármacos warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida no se vio significativamente afectada por la presencia de eslicarbazepina.

Biotransformación

El acetato de eslicarbazepina se biotransforma rápida y ampliamente en su principal metabolito activo eslicarbazepina por metabolismo hidrolítico de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de eslicarbazepina se alcanzan a las 2-3 horas de la dosis, y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 4 o 5 días de la administración una vez al día, lo que es consecuente con una semivida efectiva del orden de las 20-24 horas. En estudios realizados en sujetos sanos y pacientes epilépticos adultos, la semivida aparente de la eslicarbazepina fue de 10-20 horas y 13-20 horas, respectivamente. Los metabolitos menores en plasma son R-licarbazepina y oxcarbazepina, que demostraron ser activos, y los conjugados con ácido glucurónico del acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina y oxcarbazepina.

El acetato de eslicarbazepina no afecta su propio metabolismo ni su eliminación.

En estudios con eslicarbazepina en hepatocitos humanos frescos se observó una leve activación de la glucuronidación mediada por UGT1A1.

Excreción

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, en forma de fármaco inalterado y conjugado glucurónido. En total, la eslicarbazepina y su glucurónido corresponden a más del 90% de los metabolitos totales excretados en orina, aproximadamente dos tercios en la forma inalterada, y un tercio como conjugado glucurónido.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de la eslicarbazepina es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 400-1200 mg, tanto en sujetos sanos como en pacientes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El perfil farmacocinético del acetato de eslicarbazepina no se ve afectado en los pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina >60 ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal. Un estudio en pacientes con insuficiencia renal leve a severa mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Exalief se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

La hemodiálisis elimina los metabolitos del acetato de eslicarbazepina del plasma.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética y el metabolismo del acetato de eslicarbazepina en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada tras múltiples dosis por vía oral. La insuficiencia hepática moderada no afectó la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2).

No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

Los estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes mostraron que la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se veía afectada por el sexo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos adversos observados en estudios en animales se presentaron a niveles de exposición apreciablemente inferiores a los niveles clínicos de exposición a la eslicarbazepina (el metabolito principal y farmacológicamente activo del acetato de eslicarbazepina). En consecuencia no se han establecido los márgenes de seguridad en función de la exposición comparativa.

Se ha observado evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, pero no así en estudios en ratones ni perros, y es consistente con una exacerbación de nefropatía crónica progresiva espontánea en esta especie.

Se ha observado hipertrofia hepática centrolobulillar en estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratones y ratas, y un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en el estudio de carcinogénesis en ratones; estos resultados son coherentes con una inducción de enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

Los estudios de genotoxicidad con acetato de eslicarbazepina no indican riesgos especiales para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona K 29/32
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Exalief 400 mg comprimidos se envasa en blísters de ALU/ALU o ALU/PVC, embalados en cajas de cartón de 7, 14 o 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/520/001-006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21.04.2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exalief 600 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 600 mg de acetato de eslicarbazepina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos oblongos, de color blanco, con la leyenda “ESL 600” grabada en una de las caras, y ranurados en la otra. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Exalief está indicado como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Exalief debe utilizarse en combinación con la terapia anticonvulsiva existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez por día y deberá aumentarse a 800 mg una vez por día después de una o dos semanas. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El tratamiento de pacientes de edad avanzada con Exalief debe llevarse a cabo con precaución ya que la información de seguridad con respecto a su uso en dichos pacientes es limitada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Exalief en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento con Exalief de pacientes con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y deberá ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) de la siguiente manera:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: no se requiere ajuste de la dosis
- CL_{CR} 30-60 ml/min: dosis inicial de 400 mg cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg. No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

No se ha evaluado la farmacocinética de la eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2); en consecuencia no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

Forma de administración

Exalief puede administrarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina), o a alguno de los excipientes.

Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Exalief se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como mareos y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales.

Exalief puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos no hormonales mientras se utilice Exalief (ver las secciones 4.5 y 4.6).

Al igual que ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, en caso de que se deba interrumpir el tratamiento con Exalief se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

No se recomienda el uso concomitante de Exalief con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.

No hay experiencia con respecto a la suspensión del uso concomitante de medicamentos antiepilépticos durante el tratamiento con Exalief (cambio a monoterapia).

En el 1,1% del total de la población tratada con Exalief en estudios de adición, controlados con placebo, en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad deberá interrumpirse la administración de Exalief.

No se ha notificado ningún caso de reacciones cutáneas graves con el acetato de eslicarbazepina. Se ha demostrado que la presencia del alelo HLA-B*1502 en individuos de origen thai y del grupo étnico chino Han está fuertemente asociada con el riesgo de desarrollar síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) al recibir tratamiento con carbamazepina. Por lo tanto, siempre que sea posible se deberá estudiar a los sujetos de origen étnico thai y chino Han para detectar la presencia de este alelo antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados. La presencia del alelo HLA-B*1502 en otras etnias es insignificante. El alelo HLA-B*1502 no está asociado al SSJ en la población caucásica.

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en menos del 1% de los pacientes tratados con Exalief. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, deberán determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, deberá interrumpirse la administración de Exalief.

No se ha estudiado la influencia de Exalief sobre las convulsiones generalizadas primarias. Por lo tanto, no se recomienda el uso en estos pacientes.

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina. Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardíaca), o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR.

Deberán tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, y deberá ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). No se recomienda el uso en pacientes con $CL_{CR} < 30$ ml/min debido a la escasez de datos.

Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y que se carece de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, Exalief deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se han comunicado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un leve incremento del riesgo de conductas e ideación suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para el acetato de eslicarbazepina. En consecuencia, deberá vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas, y deberá considerarse el tratamiento pertinente. Deberá aconsejarse a los pacientes (y a sus cuidadores) que consigan asesoramiento médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina *in vitro* es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La eslicarbazepina *in vivo* mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4. Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con Exalief. La eslicarbazepina *in vivo* puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Exalief, o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice Exalief justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con Exalief. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitorias con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19.

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observó ningún cambio en la exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de Exalief si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4% de los sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4% de los sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7% con carbamazepina concomitante, 2,7% sin carbamazepina

concomitante) y mareos (30,0% con carbamazepina concomitante, 11,5% sin carbamazepina concomitante). No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína dio lugar a una disminución promedio del 31-33% en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y a un aumento promedio del 31-35% en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de Exalief y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la eslicarbazepina como la lamotrigina, y en consecuencia podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter menor (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, y en consecuencia no se requieren ajustes a la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.

Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, sino una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis.

Valproato y levetiracetam

Un análisis farmacocinético de la población en estudios de fase III con pacientes epilépticos adultos indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó a la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Exalief, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.4 y 4.6).

Simvastatina

Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administraba conjuntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

Warfarina

La administración conjunta de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23%) pero estadísticamente significativa en la exposición a S-warfarina. No se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Basándose en la relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general.

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice de aproximadamente 3 % en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en comparación con la monoterapia; por lo tanto, es importante utilizar monoterapia siempre que sea posible. Las mujeres con probabilidades de quedarse embarazadas o en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado. Deberá revisarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedarse embarazada. No deberá suspenderse el tratamiento antiepiléptico de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones intercurrentes con potenciales consecuencias graves tanto para la madre como para el niño.

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Fertilidad). Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, deberá reevaluarse cuidadosamente el uso de Exalief. Deberán administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible deberá preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se deberá asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y deberá dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva deberá administrarse vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo, y al neonato.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

El acetato de eslicarbazepina interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste.

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, deberá suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Exalief.

Fertilidad

Se han evaluado los potenciales efectos adversos sobre la fertilidad de la generación parental y F1 del acetato de eslicarbazepina en ratas y ratones. Un estudio de fertilidad con ratas macho y hembra demostró que el

acetato de eslicarbazepina reduce la fertilidad de las hembras. Otro estudio de fertilidad realizado en ratones observó efectos sobre el desarrollo embrionario; sin embargo los efectos también pueden ser debidos a un menor recuento de cuerpos lúteos, con la consiguiente reducción de la fertilidad. En el ratón aumentó la incidencia global de anormalidades importantes así como la incidencia de anormalidades esqueléticas importantes. En ratas y ratones no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad de la generación F1.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes pueden experimentar mareos, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, deberá advertirse a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas, y que no se les aconseja hacerlo hasta que no se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

4.8 Reacciones adversas

En estudios controlados con placebo en los que participaron 1192 pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial (856 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 336 tratados con placebo), el 45,3% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 24,4% de los pacientes tratados con placebo presentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas fueron por lo general de intensidad leve a moderada, y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

En la siguiente tabla, se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia todas las reacciones adversas, ocurridas con una incidencia mayor que la del placebo, y numéricamente presentes en más de 1 paciente: muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito, disminución del apetito, hiponatremia, desequilibrio electrolítico, caquexia, deshidratación, obesidad	
Trastornos psiquiátricos			Insomnio, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, estrés, trastornos psicóticos	
Trastornos del	Mareo*,	Cefalea,	Deterioro de la memoria,	

sistema nervioso	somnolencia	coordinación anormal*, alteración de la atención, temblores	trastornos del equilibrio, amnesia, hipersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, ataxia cerebelosa, síndrome cerebeloso, convulsión tónico-clónica, neuropatía periférica, alteración del ritmo de las fases del sueño, nistagmo, trastornos del habla, disartria, hipoestesia, ageusia, sensación de ardor	
Trastornos oculares		Diplopía*, visión borrosa	Alteración de la visión, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular, movimiento ocular sacádico, dolor ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Dolor de oídos, hipoacusia, acúfenos	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, bradicardia, bradicardia sinusal	
Trastornos vasculares			Hipertensión, hipotensión, hipotensión ortostática	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disfonía, epistaxis, dolor torácico	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea	Dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, duodenitis, molestias epigástricas, hiperplasia gingival, gingivitis, síndrome de intestino irritable, melena, odinofagia, molestias estomacales, estomatitis, dolor en los dientes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, onicopatía, dermatopatía	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello	
Trastornos renales y urinarios			Nocturia, infección de las vías urinarias	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Menstruaciones irregulares	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, alteración de la marcha	Astenia, malestar, escalofríos, edema periférico, reacción adversa al fármaco, enfriamiento periférico	
Exploraciones complementarias			Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial diastólica disminuida, presión arterial aumentada, presión arterial sistólica disminuida, niveles de sodio disminuido en sangre, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, frecuencia cardíaca aumentada, niveles de transaminasas elevadas, niveles de triglicéridos elevados, niveles de tri-iodotironina (T3) libre disminuida, niveles de tiroxina (T4) libre disminuida	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, lesión articular, envenenamiento, lesión traumática de la piel	

* En los pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo, se notificó con más frecuencia diplopía, coordinación anormal y mareos.

El uso del acetato de eslicarbazepina se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia). No se ha observado bloqueo AV de segundo grado o superior en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, reacciones cutáneas graves (por ejemplo síndrome de Stevens-Johnson), lupus sistémico eritematoso ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se han notificado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su ocurrencia tras el tratamiento con Exalief.

4.9 Sobredosis

Se han observado síntomas del sistema nervioso central tales como vértigo, inestabilidad al caminar y hemiparesia con sobredosis accidentales de Exalief. No existe ningún antídoto específico conocido. Se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda. En caso necesario, los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden ser aclarados en forma efectiva mediante hemodiálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilepticos, derivados de la carboxamida, código ATC: N03AF04

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos de acción precisos del acetato de eslicarbazepina. No obstante, los estudios electrofisiológicos *in vitro* indican que tanto el acetato de eslicarbazepina como sus metabolitos estabilizan el estado inactivado de los canales de sodio activados por voltaje, lo que les impide que vuelvan al estado activado y de tal manera posibiliten el disparo neuronal repetitivo.

Efecto farmacodinámico

El acetato de eslicarbazepina y sus metabolitos activos impidieron el desarrollo de convulsiones en modelos no clínicos predictivos de la eficacia anticonvulsivante en humanos. En humanos, la actividad farmacológica del acetato de eslicarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo eslicarbazepina.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina en tres estudios de fase III, doble ciego y controlados con placebo, en 1049 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con uno a tres medicamentos antiepilépticos concomitantes. En estos estudios no se permitió la administración de oxcarbazepina ni felbamato como medicamentos concomitantes. Se probó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg, 800 mg y 1200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1200 mg una vez al día fueron significativamente más efectivas que el placebo para reducir la frecuencia de las convulsiones en un periodo de mantenimiento de 12 semanas. El porcentaje de sujetos con una reducción del 50% en la frecuencia de las convulsiones en todos los estudios de fase III fue de 19% para placebo, 21% para acetato de eslicarbazepina 400 mg, 34% para acetato de eslicarbazepina 800 mg, y 36% para acetato de eslicarbazepina 1200 mg por día.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El acetato de eslicarbazepina es convertido ampliamente en eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina por lo general permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. El t_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis. Puede asumirse que la biodisponibilidad es elevada, ya que la cantidad de metabolitos recuperados en la orina correspondieron a más del 90% de una dosis de acetato de eslicarbazepina.

Distribución

La unión de la eslicarbazepina a proteínas plasmáticas es relativamente baja (<40%), y es independiente de la concentración. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se afectó de forma relevante por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína ni tolbutamida. La unión de los fármacos warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida no se vio significativamente afectada por la presencia de eslicarbazepina.

Biotransformación

El acetato de eslicarbazepina se biotransforma rápida y ampliamente en su principal metabolito activo eslicarbazepina por metabolismo hidrolítico de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de eslicarbazepina se alcanzan a las 2-3 horas de la dosis, y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 4 o 5 días de la administración una vez al día, lo que es consecuente con una semivida efectiva del orden de las 20-24 horas. En estudios realizados en sujetos sanos y pacientes epilépticos adultos, la semivida aparente de la eslicarbazepina fue de 10-20 horas y 13-20 horas, respectivamente. Los metabolitos menores en plasma son R-licarbazepina y oxcarbazepina, que demostraron ser activos, y los conjugados con ácido glucurónico del acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina y oxcarbazepina.

El acetato de eslicarbazepina no afecta su propio metabolismo ni su eliminación.

En estudios con eslicarbazepina en hepatocitos humanos frescos se observó una leve activación de la glucuronidación mediada por UGT1A1.

Excreción

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, en forma de fármaco inalterado y conjugado glucurónido. En total, la eslicarbazepina y su glucurónido corresponden a más del 90% de los metabolitos totales excretados en orina, aproximadamente dos tercios en la forma inalterada, y un tercio como conjugado glucurónido.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de la eslicarbazepina es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 400-1200 mg, tanto en sujetos sanos como en pacientes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El perfil farmacocinético del acetato de eslicarbazepina no se ve afectado en los pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina >60 ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal. Un estudio en pacientes con insuficiencia renal leve a severa mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Exalief se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

La hemodiálisis elimina los metabolitos del acetato de eslicarbazepina del plasma.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética y el metabolismo del acetato de eslicarbazepina en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada tras múltiples dosis por vía oral. La insuficiencia hepática moderada no afectó la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2).

No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

Los estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes mostraron que la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se veía afectada por el sexo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos adversos observados en estudios en animales se presentaron a niveles de exposición apreciablemente inferiores a los niveles clínicos de exposición a la eslicarbazepina (el metabolito principal y farmacológicamente activo del acetato de eslicarbazepina). En consecuencia no se han establecido los márgenes de seguridad en función de la exposición comparativa.

Se ha observado evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, pero no así en estudios en ratones ni perros, y es consistente con una exacerbación de nefropatía crónica progresiva espontánea en esta especie.

Se ha observado hipertrofia hepática centrolobulillar en estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratones y ratas, y un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en el estudio de carcinogénesis en ratones; estos resultados son coherentes con una inducción de enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

Los estudios de genotoxicidad con acetato de eslicarbazepina no indican riesgos especiales para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona K 29/32
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.6 Naturaleza y contenido del envase

Exalief 600 mg comprimidos se envasa en blísters de ALU/ALU o ALU/PVC, embalados en cajas de cartón de 30 o 60 comprimidos.

Exalief 600 mg comprimidos se envasa en frascos de HDPE con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, embalados en cajas de cartón de 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/520/007-011

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21.04.2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exalief 800 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos oblongos, de color blanco, con la leyenda “ESL 800” grabada en una de las caras, y ranurados en la otra. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Exalief está indicado como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Exalief debe utilizarse en combinación con la terapia anticonvulsiva existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez por día y deberá aumentarse a 800 mg una vez por día después de una o dos semanas. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El tratamiento de pacientes de edad avanzada con Exalief debe llevarse a cabo con precaución ya que la información de seguridad con respecto a su uso en dichos pacientes es limitada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Exalief en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento con Exalief de pacientes con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y deberá ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) de la siguiente manera:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: no se requiere ajuste de la dosis
- CL_{CR} 30-60 ml/min: dosis inicial de 400 mg cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg. No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

No se ha evaluado la farmacocinética de la eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2); en consecuencia no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

Forma de administración

Exalief puede administrarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina), o a alguno de los excipientes.

Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Exalief se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como mareos y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales.

Exalief puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos no hormonales mientras se utilice Exalief (ver las secciones 4.5 y 4.6).

Al igual que ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, en caso de que se deba interrumpir el tratamiento con Exalief se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

No se recomienda el uso concomitante de Exalief con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.

No hay experiencia con respecto a la suspensión del uso concomitante de medicamentos antiepilépticos durante el tratamiento con Exalief (cambio a monoterapia).

En el 1,1% del total de la población tratada con Exalief en estudios de adición, controlados con placebo, en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad deberá interrumpirse la administración de Exalief.

No se ha notificado ningún caso de reacciones cutáneas graves con el acetato de eslicarbazepina. Se ha demostrado que la presencia del alelo HLA-B*1502 en individuos de origen thai y del grupo étnico chino Han está fuertemente asociada con el riesgo de desarrollar síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) al recibir tratamiento con carbamazepina. Por lo tanto, siempre que sea posible se deberá estudiar a los sujetos de origen étnico thai y chino Han para detectar la presencia de este alelo antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados. La presencia del alelo HLA-B*1502 en otras etnias es insignificante. El alelo HLA-B*1502 no está asociado al SSJ en la población caucásica.

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en menos del 1% de los pacientes tratados con Exalief. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, deberán determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, deberá interrumpirse la administración de Exalief.

No se ha estudiado la influencia de Exalief sobre las convulsiones generalizadas primarias. Por lo tanto, no se recomienda el uso en estos pacientes.

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina. Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardíaca), o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR.

Deberán tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, y deberá ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). No se recomienda el uso en pacientes con $CL_{CR} < 30$ ml/min debido a la escasez de datos.

Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y que se carece de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, Exalief deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se han comunicado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un leve incremento del riesgo de conductas e ideación suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para el acetato de eslicarbazepina. En consecuencia, deberá vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas, y deberá considerarse el tratamiento pertinente. Deberá aconsejarse a los pacientes (y a sus cuidadores) que consigan asesoramiento médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina *in vitro* es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La eslicarbazepina *in vivo* mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4. Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con Exalief. La eslicarbazepina *in vivo* puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Exalief, o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice Exalief justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con Exalief. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitorias con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19.

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observó ningún cambio en la exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de Exalief si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4% de los sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4% de los sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7% con carbamazepina concomitante, 2,7% sin carbamazepina

concomitante) y mareos (30,0% con carbamazepina concomitante, 11,5% sin carbamazepina concomitante). No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína dio lugar a una disminución promedio del 31-33% en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y a un aumento promedio del 31-35% en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de Exalief y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la eslicarbazepina como la lamotrigina, y en consecuencia podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter menor (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, y en consecuencia no se requieren ajustes a la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.

Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, sino una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis.

Valproato y levetiracetam

Un análisis farmacocinético de la población en estudios de fase III con pacientes epilépticos adultos indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó a la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Exalief, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.4 y 4.6).

Simvastatina

Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administraba conjuntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

Warfarina

La administración conjunta de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23%) pero estadísticamente significativa en la exposición a S-warfarina. No se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Basándose en la relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general.

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice de aproximadamente 3 % en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en comparación con la monoterapia; por lo tanto, es importante utilizar monoterapia siempre que sea posible. Las mujeres con probabilidades de quedarse embarazadas o en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado. Deberá revisarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedarse embarazada. No deberá suspenderse el tratamiento antiepiléptico de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones intercurrentes con potenciales consecuencias graves tanto para la madre como para el niño.

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Fertilidad). Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, deberá reevaluarse cuidadosamente el uso de Exalief. Deberán administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible deberá preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se deberá asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y deberá dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva deberá administrarse vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo, y al neonato.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

El acetato de eslicarbazepina interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste.

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, deberá suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Exalief.

Fertilidad

Se han evaluado los potenciales efectos adversos sobre la fertilidad de la generación parental y F1 del acetato de eslicarbazepina en ratas y ratones. Un estudio de fertilidad con ratas macho y hembra demostró que el

acetato de eslicarbazepina reduce la fertilidad de las hembras. Otro estudio de fertilidad realizado en ratones observó efectos sobre el desarrollo embrionario; sin embargo los efectos también pueden ser debidos a un menor recuento de cuerpos lúteos, con la consiguiente reducción de la fertilidad. En el ratón aumentó la incidencia global de anormalidades importantes así como la incidencia de anormalidades esqueléticas importantes. En ratas y ratones no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad de la generación F1.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes pueden experimentar mareos, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, deberá advertirse a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas, y que no se les aconseja hacerlo hasta que no se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

4.8 Reacciones adversas

En estudios controlados con placebo en los que participaron 1192 pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial (856 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 336 tratados con placebo), el 45,3% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 24,4% de los pacientes tratados con placebo presentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas fueron por lo general de intensidad leve a moderada, y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

En la siguiente tabla, se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia todas las reacciones adversas, ocurridas con una incidencia mayor que la del placebo, y numéricamente presentes en más de 1 paciente: muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito, disminución del apetito, hiponatremia, desequilibrio electrolítico, caquexia, deshidratación, obesidad	
Trastornos psiquiátricos			Insomnio, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, estrés, trastornos psicóticos	
Trastornos del	Mareo*,	Cefalea,	Deterioro de la memoria,	

sistema nervioso	somnolencia	coordinación anormal*, alteración de la atención, temblores	trastornos del equilibrio, amnesia, hipersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, ataxia cerebelosa, síndrome cerebeloso, convulsión tónico-clónica, neuropatía periférica, alteración del ritmo de las fases del sueño, nistagmo, trastornos del habla, disartria, hipoestesia, ageusia, sensación de ardor	
Trastornos oculares		Diplopía*, visión borrosa	Alteración de la visión, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular, movimiento ocular sacádico, dolor ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Dolor de oídos, hipoacusia, acúfenos	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, bradicardia, bradicardia sinusal	
Trastornos vasculares			Hipertensión, hipotensión, hipotensión ortostática	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disfonía, epistaxis, dolor torácico	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea	Dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, duodenitis, molestias epigástricas, hiperplasia gingival, gingivitis, síndrome de intestino irritable, melena, odinofagia, molestias estomacales, estomatitis, dolor en los dientes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, onicopatía, dermatopatía	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello	
Trastornos renales y urinarios			Nocturia, infección de las vías urinarias	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Menstruaciones irregulares	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, alteración de la marcha	Astenia, malestar, escalofríos, edema periférico, reacción adversa al fármaco, enfriamiento periférico	
Exploraciones complementarias			Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial diastólica disminuida, presión arterial aumentada, presión arterial sistólica disminuida, niveles de sodio disminuido en sangre, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, frecuencia cardíaca aumentada, niveles de transaminasas elevadas, niveles de triglicéridos elevados, niveles de tri-iodotironina (T3) libre disminuida, niveles de tiroxina (T4) libre disminuida	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, lesión articular, envenenamiento, lesión traumática de la piel	

* En los pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo, se notificó con más frecuencia diplopía, coordinación anormal y mareos.

El uso del acetato de eslicarbazepina se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia). No se ha observado bloqueo AV de segundo grado o superior en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, reacciones cutáneas graves (por ejemplo síndrome de Stevens-Johnson), lupus sistémico eritematoso ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se han notificado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su ocurrencia tras el tratamiento con Exalief.

4.9 Sobredosis

Se han observado síntomas del sistema nervioso central tales como vértigo, inestabilidad al caminar y hemiparesia con sobredosis accidentales de Exalief. No existe ningún antídoto específico conocido. Se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda. En caso necesario, los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden ser aclarados en forma efectiva mediante hemodiálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilepticos, derivados de la carboxamida, código ATC: N03AF04

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos de acción precisos del acetato de eslicarbazepina. No obstante, los estudios electrofisiológicos *in vitro* indican que tanto el acetato de eslicarbazepina como sus metabolitos estabilizan el estado inactivado de los canales de sodio activados por voltaje, lo que les impide que vuelvan al estado activado y de tal manera posibiliten el disparo neuronal repetitivo.

Efecto farmacodinámico

El acetato de eslicarbazepina y sus metabolitos activos impidieron el desarrollo de convulsiones en modelos no clínicos predictivos de la eficacia anticonvulsivante en humanos. En humanos, la actividad farmacológica del acetato de eslicarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo eslicarbazepina.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina en tres estudios de fase III, doble ciego y controlados con placebo, en 1049 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con uno a tres medicamentos antiepilépticos concomitantes. En estos estudios no se permitió la administración de oxcarbazepina ni felbamato como medicamentos concomitantes. Se probó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg, 800 mg y 1200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1200 mg una vez al día fueron significativamente más efectivas que el placebo para reducir la frecuencia de las convulsiones en un periodo de mantenimiento de 12 semanas. El porcentaje de sujetos con una reducción del 50% en la frecuencia de las convulsiones en todos los estudios de fase III fue de 19% para placebo, 21% para acetato de eslicarbazepina 400 mg, 34% para acetato de eslicarbazepina 800 mg, y 36% para acetato de eslicarbazepina 1200 mg por día.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El acetato de eslicarbazepina es convertido ampliamente en eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina por lo general permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. El t_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis. Puede asumirse que la biodisponibilidad es elevada, ya que la cantidad de metabolitos recuperados en la orina correspondieron a más del 90% de una dosis de acetato de eslicarbazepina.

Distribución

La unión de la eslicarbazepina a proteínas plasmáticas es relativamente baja (<40%), y es independiente de la concentración. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se afectó de forma relevante por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína ni tolbutamida. La unión de los fármacos warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida no se vio significativamente afectada por la presencia de eslicarbazepina.

Biotransformación

El acetato de eslicarbazepina se biotransforma rápida y ampliamente en su principal metabolito activo eslicarbazepina por metabolismo hidrolítico de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de eslicarbazepina se alcanzan a las 2-3 horas de la dosis, y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 4 o 5 días de la administración una vez al día, lo que es consecuente con una semivida efectiva del orden de las 20-24 horas. En estudios realizados en sujetos sanos y pacientes epilépticos adultos, la semivida aparente de la eslicarbazepina fue de 10-20 horas y 13-20 horas, respectivamente. Los metabolitos menores en plasma son R-licarbazepina y oxcarbazepina, que demostraron ser activos, y los conjugados con ácido glucurónico del acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina y oxcarbazepina.

El acetato de eslicarbazepina no afecta su propio metabolismo ni su eliminación.

En estudios con eslicarbazepina en hepatocitos humanos frescos se observó una leve activación de la glucuronidación mediada por UGT1A1.

Excreción

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, en forma de fármaco inalterado y conjugado glucurónico. En total, la eslicarbazepina y su glucurónico corresponden a más del 90% de los metabolitos totales excretados en orina, aproximadamente dos tercios en la forma inalterada, y un tercio como conjugado glucurónico.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de la eslicarbazepina es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 400-1200 mg, tanto en sujetos sanos como en pacientes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El perfil farmacocinético del acetato de eslicarbazepina no se ve afectado en los pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina >60 ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal. Un estudio en pacientes con insuficiencia renal leve a severa mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Exalief se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

La hemodiálisis elimina los metabolitos del acetato de eslicarbazepina del plasma.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética y el metabolismo del acetato de eslicarbazepina en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada tras múltiples dosis por vía oral. La insuficiencia hepática moderada no afectó la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2).

No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

Los estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes mostraron que la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se veía afectada por el sexo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos adversos observados en estudios en animales se presentaron a niveles de exposición apreciablemente inferiores a los niveles clínicos de exposición a la eslicarbazepina (el metabolito principal y farmacológicamente activo del acetato de eslicarbazepina). En consecuencia no se han establecido los márgenes de seguridad en función de la exposición comparativa.

Se ha observado evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, pero no así en estudios en ratones ni perros, y es consistente con una exacerbación de nefropatía crónica progresiva espontánea en esta especie.

Se ha observado hipertrofia hepática centrolobulillar en estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratones y ratas, y un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en el estudio de carcinogénesis en ratones; estos resultados son coherentes con una inducción de enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

Los estudios de genotoxicidad con acetato de eslicarbazepina no indican riesgos especiales para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona K 29/32
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.7 Naturaleza y contenido del envase

Exalief 800 mg comprimidos se envasa en blísters de ALU/ALU o ALU/PVC, embalados en cajas de cartón de 20, 30, 60 o 90 comprimidos.

Exalief 800 mg comprimidos se envasa en frascos de HDPE con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, embalados en cajas de cartón de 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/520/012-020

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21.04.2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes.

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluido en el Módulo 1.8.1 de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 4.0 del Plan de Gestión de Riesgos el (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 7, 14 o 28 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exalief 400 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 400 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 comprimidos
14 comprimidos
28 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/520/001	7 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/520/002	14 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/520/003	28 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/520/004	7 comprimidos - Blíster de PVC/ALU
EU/1/09/520/005	14 comprimidos - Blíster de PVC/ALU
EU/1/09/520/006	28 comprimidos - Blíster de PVC/ALU

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Exalief 400 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS**Blíster de ALU/ALU****Blíster de PVC/ALU****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exalief 400 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 30 o 60 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exalief 600 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 600 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos
60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/520/007 30 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/520/008 60 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/520/009 30 comprimidos - Blíster de PVC/ALU
EU/1/09/520/010 60 comprimidos - Blíster de PVC/ALU

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Exalief 600 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS**Blíster de ALU/ALU****Blíster de PVC/ALU****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exalief 600 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Caja de frascos de HDPE y frascos de HDPE de 90 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exalief 600 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 600 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/520/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Exalief 600 mg

(únicamente en el envase exterior)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 20, 30, 60 o 90 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exalief 800 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

20 comprimidos
30 comprimidos
60 comprimidos
90 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/520/012	20 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/520/013	30 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/520/014	60 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/520/015	90 comprimidos - Blíster de ALU/ALU
EU/1/09/520/016	20 comprimidos - Blíster de PVC/ALU
EU/1/09/520/017	30 comprimidos - Blíster de PVC/ALU
EU/1/09/520/018	60 comprimidos - Blíster de PVC/ALU
EU/1/09/520/019	90 comprimidos - Blíster de PVC/ALU

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Exalief 800 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS**Blíster de ALU/ALU****Blíster de PVC/ALU****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Exalief 800 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIAL

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Caja de frascos de HDPE y frascos de HDPE de 90 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exalief 800 mg comprimidos
Acetato de eslicarbazepina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/520/020

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Exalief 800 mg

(únicamente en el envase exterior)

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Exalief 400 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Exalief y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Exalief
3. Cómo tomar Exalief
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Exalief
6. Información adicional

1. QUÉ ES EXALIEF Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Exalief pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiepilépticos, utilizados para tratar la epilepsia, una enfermedad donde la persona afectada tiene convulsiones o crisis convulsivas repetidas.

Exalief se utiliza en pacientes adultos que ya están tomando otros medicamentos antiepilépticos, y aún así sufren convulsiones que afectan a una parte del cerebro (convulsiones parciales). A estas convulsiones puede seguir o no una convulsión que afecte a la totalidad del cerebro (generalización secundaria).

Su médico le ha indicado Exalief para reducir el número de convulsiones.

2. ANTES DE TOMAR EXALIEF

No tome Exalief si:

- es alérgico (hipersensible) al principio activo (acetato de eslicarbazepina), a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina u oxcarbazepina, medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia), o a cualquiera de los demás componentes de Exalief
- sufre un tipo determinado de trastorno del ritmo cardíaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado)

Tenga especial cuidado con Exalief

Informe a su médico de inmediato si:

- presenta erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón en los labios, rostro, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica
- sufre confusión, empeoramiento de las convulsiones o disminución de la conciencia, que podrían ser signos de bajos niveles sanguíneos de sales

Informe a su médico si:

- tiene problemas renales. Es posible que su médico deba ajustar la dosis. Exalief no se recomienda en pacientes con enfermedad renal grave
- tiene problemas hepáticos. Exalief no se recomienda en pacientes con problemas hepáticos graves

- usa cualquier medicamento que pueda provocar una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento del intervalo PR. Si no está seguro de que los medicamentos que está utilizando puedan provocar este efecto, coméntelo con su médico
- sufre alguna enfermedad del corazón como insuficiencia cardíaca o ataque cardíaco
- sufre convulsiones que comienzan con una descarga eléctrica extendida que afecta a ambos lados del cerebro

Exalief puede hacer que se sienta mareado y/o aturdido, particularmente al inicio del tratamiento. Tenga especial cuidado mientras esté tomando Exalief a fin de evitar lesiones accidentales (caídas).

Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos han tenido pensamientos de autolesión o suicidas. Si esto le ocurre mientras toma Exalief, comuníquese de inmediato con su médico.

Niños

Exalief no debe administrarse a niños ni adolescentes.

Uso de otros medicamentos

- Informe a su médico si está tomando fenitoína (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que deba ajustar la dosis.
- Informe a su médico si está tomando carbamazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis, y los siguientes efectos secundarios de Exalief pueden ocurrir con mayor frecuencia: visión doble, coordinación anormal y mareos.
- Informe a su médico si está tomando simvastatina (un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis.
- Informe a su médico si está tomando el anticoagulante warfarina.
- Informe a su médico si está tomando antidepresivos tricíclicos, por ejemplo amitriptilina.
- Informe a su médico si está tomando anticonceptivos orales/hormonales. Exalief puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales tales como la píldora anticonceptiva. Por lo tanto, se le recomienda utilizar otras formas de anticoncepción segura y efectiva mientras tome Exalief, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la suspensión del tratamiento.
- No tome oxcarbazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia) junto con Exalief, ya que se desconoce si es seguro tomar estos dos medicamentos juntos.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esta recomendación es para el caso de que alguno de ellos interfiera con el modo en que actúa Exalief, o de que Exalief interfiera con el efecto de tales medicamentos.

Uso de Exalief con los alimentos y bebidas

Exalief puede administrarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Hable con su médico de inmediato si está embarazada o piensa quedarse embarazada. Sólo deberá tomar Exalief durante el embarazo si su médico se lo indica.

Las investigaciones han mostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos en los hijos de mujeres que toman medicamentos antiepilépticos. Por otra parte, la terapia antiepiléptica efectiva no debe interrumpirse, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el niño en gestación.

No dé el pecho mientras esté tomando Exalief. Se desconoce si el fármaco pasa a la leche materna.

Ver la sección “Uso de otros medicamentos” para obtener recomendaciones sobre anticoncepción.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Exalief puede provocarle mareos, aturdimiento y afectar su visión, en particular al inicio del tratamiento. Si esto le ocurriera, no conduzca ni utilice ninguna herramienta ni máquina.

3. CÓMO TOMAR EXALIEF

Siga exactamente las instrucciones de administración de Exalief indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Adultos

Hay dos regímenes de administración para adultos:

Dosis al inicio del tratamiento

Dosis de 400 mg una vez por día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento. Su médico decidirá si se le administra esta dosis durante una o dos semanas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento habitual es de 800 mg una vez por día.

En función del modo en que responda a Exalief, la dosis puede incrementarse a 1200 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Si es una persona de edad avanzada su médico decidirá la dosis adecuada para usted.

Pacientes con problemas renales

Si tiene problemas renales por lo general se le administrará una dosis menor de Exalief. Su médico determinará la dosis correcta para usted. No se recomienda Exalief si tiene problemas renales graves.

Pacientes con problemas hepáticos

La dosis es la misma que para los adultos. Sin embargo, no se recomienda Exalief si tiene problemas hepáticos graves. Hable con su médico si tiene dudas con respecto a la dosis que debe tomar.

Método y vía de administración

Trague el comprimido con un vaso de agua.

Si toma más Exalief del que debiera

Si accidentalmente toma más Exalief del que debiera, comuníquese con un médico o vaya de inmediato al departamento de emergencias de un hospital. Lleve el envase del medicamento con usted, para que el médico sepa qué ha tomado.

Si olvidó tomar Exalief

Si olvida tomar un comprimido, tómelo en cuanto lo recuerde y continúe de la manera habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Exalief

No suspenda súbitamente la administración de los comprimidos. Si lo hace, corre el riesgo de sufrir más convulsiones. Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe tomar Exalief. Si su médico decide suspenderle el tratamiento con Exalief, por lo general se le reducirá gradualmente la dosis. Es importante que complete el tratamiento conforme a las instrucciones de su médico; en caso contrario, sus síntomas podrían empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Exalief puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden ser muy graves. Si aparecen, suspenda la administración de Exalief e infórmele a un médico o vaya a un hospital de inmediato, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:

- Erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón de los labios, rostro, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica.

La frecuencia de los posibles efectos secundarios que aparecen a continuación se define sobre la base de la siguiente convención:

muy frecuente (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuente (afecta entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuente (afecta entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes)

raro (afecta entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy raro (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Los efectos adversos **muy frecuentes** son:

- Mareo o somnolencia

Los efectos adversos **frecuentes** son:

- Sensación de inestabilidad, o de estar girando o flotando
- Náuseas o vómitos
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Visión doble o borrosa
- Dificultad para concentrarse
- Sensación de cansancio o disminución de la energía
- Temblor
- Torpeza de movimientos
- Erupción cutánea
- Entumecimiento y hormigueo en manos y pies

Los efectos adversos **poco frecuentes** son:

- Hipersensibilidad
- Empeoramiento de las convulsiones
- Glándula tiroides hipoactiva. Los síntomas incluyen intolerancia al frío, aumento del tamaño de la lengua, uñas o cabello finos y quebradizos, y baja temperatura corporal
- Aumento de los niveles de lípidos sanguíneos en circulación
- Dificultad para dormir
- Problemas hepáticos
- Presión arterial alta o baja, o presión arterial disminuida al ponerse de pie
- Análisis de sangre que muestran niveles bajos de sales o sodio, o una reducción en la cantidad de glóbulos rojos
- Deshidratación
- Cambios en los movimientos oculares, visión difusa, ojos rojos o dolor ocular
- Sufrir caídas
- Mala memoria u olvidos
- Llanto, sensación de depresión, nerviosismo o confusión, falta de interés o de emociones
- Incapacidad de hablar, escribir o entender el lenguaje hablado o escrito
- Agitación
- Irritabilidad
- Cambios del estado de ánimo o alucinaciones
- Dificultad para hablar
- Hemorragias nasales

- Dolor en el pecho
- Pérdida de peso y mala salud general (caquexia)
- Sensación de entumecimiento en cualquier parte del cuerpo
- Ardor
- Alteraciones del olfato y/o el gusto
- Dolor o zumbidos en los oídos
- Hinchazón de piernas y brazos
- Acidez, malestar de estómago, dolor abdominal, hinchazón y molestia abdominal o boca seca
- Sangre en las heces
- Inflamación de encías, inflamación de la boca o dolor en los dientes
- Dolor al tragar
- Sudoración o piel seca
- Cambios en las uñas o la piel (por ejemplo enrojecimiento de la piel)
- Pérdida del cabello
- Periodos menstruales irregulares
- Aumento de la producción de orina durante la noche
- Infección urinaria
- Malestar general o escalofríos
- Aumento o apetito disminuido
- Pérdida de peso, o aumento extremo de peso
- Dolor muscular
- Dolor de espalda o de cuello
- Frío en las extremidades
- Latidos del corazón más rápidos, más lentos o irregulares
- Somnolencia
- Alteración neurológica motora donde los músculos se contraen, provocando torsiones y movimientos repetitivos o posturas anormales. Entre los síntomas se incluyen temblores, dolor y calambres
- Síndrome de intestino irritable (SII). Entre los síntomas se incluyen calambres abdominales crónicos y diarrea o constipación

Los efectos adversos **raros** son:

- Reducción de la cantidad de plaquetas, lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematomas
- Dolor intenso en la espalda y el estómago
- Reducción de la cantidad de glóbulos blancos, lo que aumenta la probabilidad de infecciones

El uso de Exalief se asocia con una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento en el intervalo PR. Pueden producirse efectos adversos asociados con esta anomalía del ECG (por ejemplo, desvanecimiento y ralentización de los latidos del corazón).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE EXALIEF

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Exalief después de la fecha de caducidad que aparece en el envase de blísters y en la caja después de las letras CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Exalief

- El principio activo es acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contiene 400 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Los demás componentes son povidona K29/32, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Exalief 400 mg son blancos, circulares y biconvexos. Los comprimidos tienen la leyenda “ESL 400” grabada en una de las caras, y están ranurados en el lado opuesto. La ranura sirve únicamente para ayudar a fraccionar el comprimido en dos partes y facilitar la deglución, pero no lo divide en dos dosis iguales.

Los comprimidos vienen envasados en blísters, en cajas de cartón de 7, 14 y 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al titular de la autorización de comercialización.

Este prospecto ha sido aprobado en {MMM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Exalief 600 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Exalief y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Exalief
3. Cómo tomar Exalief
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Exalief
6. Información adicional

1. QUÉ ES EXALIEF Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Exalief pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiepilépticos, utilizados para tratar la epilepsia, una enfermedad donde la persona afectada tiene convulsiones o crisis convulsivas repetidas.

Exalief se utiliza en pacientes adultos que ya están tomando otros medicamentos antiepilépticos, y aún así sufren convulsiones que afectan a una parte del cerebro (convulsiones parciales). A estas convulsiones puede seguir o no una convulsión que afecte a la totalidad del cerebro (generalización secundaria).

Su médico le ha indicado Exalief para reducir el número de convulsiones.

2. ANTES DE TOMAR EXALIEF

No tome Exalief si:

- es alérgico (hipersensible) al principio activo (acetato de eslicarbazepina), a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina u oxcarbazepina, medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia), o a cualquiera de los demás componentes de Exalief
- sufre un tipo determinado de trastorno del ritmo cardíaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado)

Tenga especial cuidado con Exalief

Informe a su médico de inmediato si:

- presenta erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón en los labios, rostro, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica
- sufre confusión, empeoramiento de las convulsiones o disminución de la conciencia, que podrían ser signos de bajos niveles sanguíneos de sales

Informe a su médico si:

- tiene problemas renales. Es posible que su médico deba ajustar la dosis. Exalief no se recomienda en pacientes con enfermedad renal grave
- tiene problemas hepáticos. Exalief no se recomienda en pacientes con problemas hepáticos graves

- usa cualquier medicamento que pueda provocar una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento del intervalo PR. Si no está seguro de que los medicamentos que está utilizando puedan provocar este efecto, coméntelo con su médico
- sufre alguna enfermedad del corazón como insuficiencia cardíaca o ataque cardíaco
- sufre convulsiones que comienzan con una descarga eléctrica extendida que afecta a ambos lados del cerebro

Exalief puede hacer que se sienta mareado y/o aturdido, particularmente al inicio del tratamiento. Tenga especial cuidado mientras esté tomando Exalief a fin de evitar lesiones accidentales (caídas).

Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos han tenido pensamientos de autolesión o suicidas. Si esto le ocurre mientras toma Exalief, comuníquese de inmediato con su médico.

Niños

Exalief no debe administrarse a niños ni adolescentes.

Uso de otros medicamentos

- Informe a su médico si está tomando fenitoína (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que deba ajustar la dosis.
- Informe a su médico si está tomando carbamazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis, y los siguientes efectos secundarios de Exalief pueden ocurrir con mayor frecuencia: visión doble, coordinación anormal y mareos.
- Informe a su médico si está tomando simvastatina (un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis.
- Informe a su médico si está tomando el anticoagulante warfarina.
- Informe a su médico si está tomando antidepresivos tricíclicos, por ejemplo amitriptilina.
- Informe a su médico si está tomando anticonceptivos orales/hormonales. Exalief puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales tales como la píldora anticonceptiva. Por lo tanto, se le recomienda utilizar otras formas de anticoncepción segura y efectiva mientras tome Exalief, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la suspensión del tratamiento.
- No tome oxcarbazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia) junto con Exalief, ya que se desconoce si es seguro tomar estos dos medicamentos juntos.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esta recomendación es para el caso de que alguno de ellos interfiera con el modo en que actúa Exalief, o de que Exalief interfiera con el efecto de tales medicamentos.

Uso de Exalief con los alimentos y bebidas

Exalief puede administrarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Hable con su médico de inmediato si está embarazada o piensa quedarse embarazada. Sólo deberá tomar Exalief durante el embarazo si su médico se lo indica.

Las investigaciones han mostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos en los hijos de mujeres que toman medicamentos antiepilépticos. Por otra parte, la terapia antiepiléptica efectiva no debe interrumpirse, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el niño en gestación.

No dé el pecho mientras esté tomando Exalief. Se desconoce si el fármaco pasa a la leche materna.

Ver la sección “Uso de otros medicamentos” para obtener recomendaciones sobre anticoncepción.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Exalief puede provocarle mareos, aturdimiento y afectar su visión, en particular al inicio del tratamiento. Si esto le ocurriera, no conduzca ni utilice ninguna herramienta ni máquina.

3. CÓMO TOMAR EXALIEF

Siga exactamente las instrucciones de administración de Exalief indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Adultos

Hay dos regímenes de administración para adultos:

Dosis al inicio del tratamiento

Dosis de 400 mg una vez por día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento. Su médico decidirá si se le administra esta dosis durante una o dos semanas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento habitual es de 800 mg una vez por día.

En función del modo en que responda a Exalief, la dosis puede incrementarse a 1200 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Si es una persona de edad avanzada su médico decidirá la dosis adecuada para usted.

Pacientes con problemas renales

Si tiene problemas renales por lo general se le administrará una dosis menor de Exalief. Su médico determinará la dosis correcta para usted. No se recomienda Exalief si tiene problemas renales graves.

Pacientes con problemas hepáticos

La dosis es la misma que para los adultos. Sin embargo, no se recomienda Exalief si tiene problemas hepáticos graves. Hable con su médico si tiene dudas con respecto a la dosis que debe tomar.

Método y vía de administración

Trague el comprimido con un vaso de agua.

Si toma más Exalief del que debiera

Si accidentalmente toma más Exalief del que debiera, comuníquese con un médico o vaya de inmediato al departamento de emergencias de un hospital. Lleve el envase del medicamento con usted, para que el médico sepa qué ha tomado.

Si olvidó tomar Exalief

Si olvida tomar un comprimido, tómelo en cuanto lo recuerde y continúe de la manera habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Exalief

No suspenda súbitamente la administración de los comprimidos. Si lo hace, corre el riesgo de sufrir más convulsiones. Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe tomar Exalief. Si su médico decide suspenderle el tratamiento con Exalief, por lo general se le reducirá gradualmente la dosis. Es importante que complete el tratamiento conforme a las instrucciones de su médico; en caso contrario, sus síntomas podrían empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Exalief puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden ser muy graves. Si aparecen, suspenda la administración de Exalief e infórmele a un médico o vaya a un hospital de inmediato, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:

- Erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón de los labios, rostro, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica.

La frecuencia de los posibles efectos secundarios que aparecen a continuación se define sobre la base de la siguiente convención:

muy frecuente (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuente (afecta entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuente (afecta entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes)

raro (afecta entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy raro (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Los efectos adversos **muy frecuentes** son:

- Mareo o somnolencia

Los efectos adversos **frecuentes** son:

- Sensación de inestabilidad, o de estar girando o flotando
- Náuseas o vómitos
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Visión doble o borrosa
- Dificultad para concentrarse
- Sensación de cansancio o disminución de la energía
- Temblor
- Torpeza de movimientos
- Erupción cutánea
- Entumecimiento y hormigueo en manos y pies

Los efectos adversos **poco frecuentes** son:

- Hipersensibilidad
- Empeoramiento de las convulsiones
- Glándula tiroides hipoactiva. Los síntomas incluyen intolerancia al frío, aumento del tamaño de la lengua, uñas o cabello finos y quebradizos, y baja temperatura corporal
- Aumento de los niveles de lípidos sanguíneos en circulación
- Dificultad para dormir
- Problemas hepáticos
- Presión arterial alta o baja, o presión arterial disminuida al ponerse de pie
- Análisis de sangre que muestran niveles bajos de sales o sodio, o una reducción en la cantidad de glóbulos rojos
- Deshidratación
- Cambios en los movimientos oculares, visión difusa, ojos rojos o dolor ocular
- Sufrir caídas
- Mala memoria u olvidos
- Llanto, sensación de depresión, nerviosismo o confusión, falta de interés o de emociones
- Incapacidad de hablar, escribir o entender el lenguaje hablado o escrito
- Agitación
- Irritabilidad
- Cambios del estado de ánimo o alucinaciones
- Dificultad para hablar
- Hemorragias nasales

- Dolor en el pecho
- Pérdida de peso y mala salud general (caquexia)
- Sensación de entumecimiento en cualquier parte del cuerpo
- Ardor
- Alteraciones del olfato y/o el gusto
- Dolor o zumbidos en los oídos
- Hinchazón de piernas y brazos
- Acidez, malestar de estómago, dolor abdominal, hinchazón y molestia abdominal o boca seca
- Sangre en las heces
- Inflamación de encías, inflamación de la boca o dolor en los dientes
- Dolor al tragar
- Sudoración o piel seca
- Cambios en las uñas o la piel (por ejemplo enrojecimiento de la piel)
- Pérdida del cabello
- Periodos menstruales irregulares
- Aumento de la producción de orina durante la noche
- Infección urinaria
- Malestar general o escalofríos
- Aumento o apetito disminuido
- Pérdida de peso, o aumento extremo de peso
- Dolor muscular
- Dolor de espalda o de cuello
- Frío en las extremidades
- Latidos del corazón más rápidos, más lentos o irregulares
- Somnolencia
- Alteración neurológica motora donde los músculos se contraen, provocando torsiones y movimientos repetitivos o posturas anormales. Entre los síntomas se incluyen temblores, dolor y calambres
- Síndrome de intestino irritable (SII). Entre los síntomas se incluyen calambres abdominales crónicos y diarrea o constipación

Los efectos adversos **raros** son:

- Reducción de la cantidad de plaquetas, lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematomas
- Dolor intenso en la espalda y el estómago
- Reducción de la cantidad de glóbulos blancos, lo que aumenta la probabilidad de infecciones

El uso de Exalief se asocia con una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento en el intervalo PR. Pueden producirse efectos adversos asociados con esta anomalía del ECG (por ejemplo, desvanecimiento y ralentización de los latidos del corazón).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE EXALIEF

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Exalief después de la fecha de caducidad que aparece en el envase de blísters, el frasco y en la caja después de las letras CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Exalief

- El principio activo es acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contiene 600 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Los demás componentes son povidona K29/32, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Exalief 600 mg son blancos y oblongos. Los comprimidos tienen la leyenda “ESL 600” grabada en una de las caras y están ranurados en el lado opuesto, lo que permite dividirlos en mitades.

Los comprimidos vienen envasados en blísters, en cajas de cartón de 30 o 60 comprimidos, y en frascos de HDPE con cierre de seguridad a prueba de niños, en cajas de cartón de 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al titular de la autorización de comercialización.

Este prospecto ha sido aprobado en {MMM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Exalief 800 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Exalief y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Exalief
3. Cómo tomar Exalief
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Exalief
6. Información adicional

1. QUÉ ES EXALIEF Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Exalief pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiepilépticos, utilizados para tratar la epilepsia, una enfermedad donde la persona afectada tiene convulsiones o crisis convulsivas repetidas.

Exalief se utiliza en pacientes adultos que ya están tomando otros medicamentos antiepilépticos, y aún así sufren convulsiones que afectan a una parte del cerebro (convulsiones parciales). A estas convulsiones puede seguir o no una convulsión que afecte a la totalidad del cerebro (generalización secundaria).

Su médico le ha indicado Exalief para reducir el número de convulsiones.

2. ANTES DE TOMAR EXALIEF

No tome Exalief si:

- es alérgico (hipersensible) al principio activo (acetato de eslicarbazepina), a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina u oxcarbazepina, medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia), o a cualquiera de los demás componentes de Exalief
- sufre un tipo determinado de trastorno del ritmo cardíaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado)

Tenga especial cuidado con Exalief

Informe a su médico de inmediato si:

- presenta erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón en los labios, rostro, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica
- sufre confusión, empeoramiento de las convulsiones o disminución de la conciencia, que podrían ser signos de bajos niveles sanguíneos de sales

Informe a su médico si:

- tiene problemas renales. Es posible que su médico deba ajustar la dosis. Exalief no se recomienda en pacientes con enfermedad renal grave
- tiene problemas hepáticos. Exalief no se recomienda en pacientes con problemas hepáticos graves

- usa cualquier medicamento que pueda provocar una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento del intervalo PR. Si no está seguro de que los medicamentos que está utilizando puedan provocar este efecto, coméntelo con su médico
- sufre alguna enfermedad del corazón como insuficiencia cardíaca o ataque cardíaco
- sufre convulsiones que comienzan con una descarga eléctrica extendida que afecta a ambos lados del cerebro

Exalief puede hacer que se sienta mareado y/o aturdido, particularmente al inicio del tratamiento. Tenga especial cuidado mientras esté tomando Exalief a fin de evitar lesiones accidentales (caídas).

Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos han tenido pensamientos de autolesión o suicidas. Si esto le ocurre mientras toma Exalief, comuníquese de inmediato con su médico.

Niños

Exalief no debe administrarse a niños ni adolescentes.

Uso de otros medicamentos

- Informe a su médico si está tomando fenitoína (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que deba ajustar la dosis.
- Informe a su médico si está tomando carbamazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis, y los siguientes efectos secundarios de Exalief pueden ocurrir con mayor frecuencia: visión doble, coordinación anormal y mareos.
- Informe a su médico si está tomando simvastatina (un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol), ya que es posible que le tenga que ajustar la dosis.
- Informe a su médico si está tomando el anticoagulante warfarina.
- Informe a su médico si está tomando antidepresivos tricíclicos, por ejemplo amitriptilina.
- Informe a su médico si está tomando anticonceptivos orales/hormonales. Exalief puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales tales como la píldora anticonceptiva. Por lo tanto, se le recomienda utilizar otras formas de anticoncepción segura y efectiva mientras tome Exalief, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la suspensión del tratamiento.
- No tome oxcarbazepina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia) junto con Exalief, ya que se desconoce si es seguro tomar estos dos medicamentos juntos.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esta recomendación es para el caso de que alguno de ellos interfiera con el modo en que actúa Exalief, o de que Exalief interfiera con el efecto de tales medicamentos.

Uso de Exalief con los alimentos y bebidas

Exalief puede administrarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Hable con su médico de inmediato si está embarazada o piensa quedarse embarazada. Sólo deberá tomar Exalief durante el embarazo si su médico se lo indica.

Las investigaciones han mostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos en los hijos de mujeres que toman medicamentos antiepilépticos. Por otra parte, la terapia antiepiléptica efectiva no debe interrumpirse, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el niño en gestación.

No dé el pecho mientras esté tomando Exalief. Se desconoce si el fármaco pasa a la leche materna.

Ver la sección “Uso de otros medicamentos” para obtener recomendaciones sobre anticoncepción.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Exalief puede provocarle mareos, aturdimiento y afectar su visión, en particular al inicio del tratamiento. Si esto le ocurriera, no conduzca ni utilice ninguna herramienta ni máquina.

3. CÓMO TOMAR EXALIEF

Siga exactamente las instrucciones de administración de Exalief indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Adultos

Hay dos regímenes de administración para adultos:

Dosis al inicio del tratamiento

Dosis de 400 mg una vez por día durante una o dos semanas, antes de aumentar a la dosis de mantenimiento. Su médico decidirá si se le administra esta dosis durante una o dos semanas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento habitual es de 800 mg una vez por día.

En función del modo en que responda a Exalief, la dosis puede incrementarse a 1200 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Si es una persona de edad avanzada su médico decidirá la dosis adecuada para usted.

Pacientes con problemas renales

Si tiene problemas renales por lo general se le administrará una dosis menor de Exalief. Su médico determinará la dosis correcta para usted. No se recomienda Exalief si tiene problemas renales graves.

Pacientes con problemas hepáticos

La dosis es la misma que para los adultos. Sin embargo, no se recomienda Exalief si tiene problemas hepáticos graves. Hable con su médico si tiene dudas con respecto a la dosis que debe tomar.

Método y vía de administración

Trague el comprimido con un vaso de agua.

Si toma más Exalief del que debiera

Si accidentalmente toma más Exalief del que debiera, comuníquese con un médico o vaya de inmediato al departamento de emergencias de un hospital. Lleve el envase del medicamento con usted, para que el médico sepa qué ha tomado.

Si olvidó tomar Exalief

Si olvida tomar un comprimido, tómelo en cuanto lo recuerde y continúe de la manera habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Exalief

No suspenda súbitamente la administración de los comprimidos. Si lo hace, corre el riesgo de sufrir más convulsiones. Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe tomar Exalief. Si su médico decide suspenderle el tratamiento con Exalief, por lo general se le reducirá gradualmente la dosis. Es importante que complete el tratamiento conforme a las instrucciones de su médico; en caso contrario, sus síntomas podrían empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Exalief puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden ser muy graves. Si aparecen, suspenda la administración de Exalief e infórmele a un médico o vaya a un hospital de inmediato, ya que podría necesitar tratamiento médico urgente:

- Erupción, problemas para tragar o para respirar, hinchazón de los labios, rostro, garganta o lengua. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica.

La frecuencia de los posibles efectos secundarios que aparecen a continuación se define sobre la base de la siguiente convención:

muy frecuente (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuente (afecta entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuente (afecta entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes)

raro (afecta entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy raro (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Los efectos adversos **muy frecuentes** son:

- Mareo o somnolencia

Los efectos adversos **frecuentes** son:

- Sensación de inestabilidad, o de estar girando o flotando
- Náuseas o vómitos
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Visión doble o borrosa
- Dificultad para concentrarse
- Sensación de cansancio o disminución de la energía
- Temblor
- Torpeza de movimientos
- Erupción cutánea
- Entumecimiento y hormigueo en manos y pies

Los efectos adversos **poco frecuentes** son:

- Hipersensibilidad
- Empeoramiento de las convulsiones
- Glándula tiroides hipoactiva. Los síntomas incluyen intolerancia al frío, aumento del tamaño de la lengua, uñas o cabello finos y quebradizos, y baja temperatura corporal
- Aumento de los niveles de lípidos sanguíneos en circulación
- Dificultad para dormir
- Problemas hepáticos
- Presión arterial alta o baja, o presión arterial disminuida al ponerse de pie
- Análisis de sangre que muestran niveles bajos de sales o sodio, o una reducción en la cantidad de glóbulos rojos
- Deshidratación
- Cambios en los movimientos oculares, visión difusa, ojos rojos o dolor ocular
- Sufrir caídas
- Mala memoria u olvidos
- Llanto, sensación de depresión, nerviosismo o confusión, falta de interés o de emociones
- Incapacidad de hablar, escribir o entender el lenguaje hablado o escrito
- Agitación
- Irritabilidad
- Cambios del estado de ánimo o alucinaciones
- Dificultad para hablar
- Hemorragias nasales

- Dolor en el pecho
- Pérdida de peso y mala salud general (caquexia)
- Sensación de entumecimiento en cualquier parte del cuerpo
- Ardor
- Alteraciones del olfato y/o el gusto
- Dolor o zumbidos en los oídos
- Hinchazón de piernas y brazos
- Acidez, malestar de estómago, dolor abdominal, hinchazón y molestia abdominal o boca seca
- Sangre en las heces
- Inflamación de encías, inflamación de la boca o dolor en los dientes
- Dolor al tragar
- Sudoración o piel seca
- Cambios en las uñas o la piel (por ejemplo enrojecimiento de la piel)
- Pérdida del cabello
- Periodos menstruales irregulares
- Aumento de la producción de orina durante la noche
- Infección urinaria
- Malestar general o escalofríos
- Aumento o apetito disminuido
- Pérdida de peso, o aumento extremo de peso
- Dolor muscular
- Dolor de espalda o de cuello
- Frío en las extremidades
- Latidos del corazón más rápidos, más lentos o irregulares
- Somnolencia
- Alteración neurológica motora donde los músculos se contraen, provocando torsiones y movimientos repetitivos o posturas anormales. Entre los síntomas se incluyen temblores, dolor y calambres
- Síndrome de intestino irritable (SII). Entre los síntomas se incluyen calambres abdominales crónicos y diarrea o constipación

Los efectos adversos **raros** son:

- Reducción de la cantidad de plaquetas, lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematomas
- Dolor intenso en la espalda y el estómago
- Reducción de la cantidad de glóbulos blancos, lo que aumenta la probabilidad de infecciones

El uso de Exalief se asocia con una anomalía en el ECG (electrocardiograma) denominada aumento en el intervalo PR. Pueden producirse efectos adversos asociados con esta anomalía del ECG (por ejemplo, desvanecimiento y ralentización de los latidos del corazón).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE EXALIEF

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Exalief después de la fecha de caducidad que aparece en el envase de blísters, el frasco y en la caja después de las letras CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Exalief

- El principio activo es acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Los demás componentes son povidona K29/32, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Exalief 800 mg son blancos y oblongos. Los comprimidos tienen la leyenda “ESL 800” grabada en una de las caras y están ranurados en el lado opuesto, lo que permite dividirlos en mitades.

Los comprimidos vienen envasados en blísters, en cajas de cartón de 20, 30, 60 ó 90 comprimidos, y en frascos de HDPE con cierre de seguridad a prueba de niños, en cajas de cartón de 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al titular de la autorización de comercialización.

Este prospecto ha sido aprobado en {MMM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.