

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Exalief 400 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 400 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés ronds, biconvexes, de couleur blanche avec la mention « ESL 400 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Exalief est indiqué en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Exalief doit impérativement être utilisé en association au traitement antiépileptique en cours. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1200 mg une fois par jour (voir rubrique 5.1).

Sujets âgés (âgés de plus de 65 ans)

Compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi d'Exalief chez le sujet âgé, une précaution particulière est nécessaire lors du traitement chez cette population.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Exalief chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Le traitement sera instauré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (CL_{CR}) de la manière suivante :

- $CL_{CR} > 60$ ml/min : aucun ajustement posologique requis
- CL_{CR} 30-60 ml/min : dose initiale de 400 mg une fois tous les deux jours pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée.

La pharmacocinétique de l'eslicarbazépine n'ayant pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2), son utilisation n'est pas recommandée chez ce type de patients.

Mode d'administration

Exalief peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine, oxcarbazépine) ou à l'un des excipients.

Antécédent connu de bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par Exalief a été associé à des effets indésirables du système nerveux central (ex. sensations vertigineuses et somnolence) pouvant augmenter le risque de survenue de blessures accidentelles.

Exalief peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. L'utilisation de formes contraceptives non hormonales supplémentaires est par conséquent recommandée pendant le traitement par Exalief (voir rubrique 4.5 et 4.6).

Comme avec tous les autres antiépileptiques, l'arrêt d'Exalief doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque possible de crises convulsives à l'arrêt du traitement.

L'utilisation concomitante d'Exalief et de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée, car elle peut conduire à une surexposition aux métabolites actifs.

Il n'existe pas de données concernant l'arrêt des antiépileptiques associés au cours d'un traitement par Exalief (passage en monothérapie).

La survenue d'une éruption cutanée (rash) a été décrite chez 1,1 % de la population totale traitée par Exalief au cours d'études contrôlées contre placebo évaluant l'association de plusieurs traitements chez le patient épileptique. En cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre le traitement par Exalief.

Aucun cas de réaction cutanée sévère n'a été rapporté avec l'utilisation d'acétate d'eslicarbazépine. Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine. En conséquence, lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence d'un tel allèle chez les sujets d'origine chinoise (Han) et Thaï avant instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre composé chimiquement apparenté. La présence de l'allèle HLA-B*1502 chez les patients d'autres origines ethniques est négligeable. L'allèle HLA-B*1502 n'est pas associé au SSJ chez la population caucasienne.

Une hyponatrémie a été rapportée chez moins de 1 % des patients traités par Exalief. Celle-ci était asymptomatique dans la plupart des cas, mais pouvait également être accompagnée de symptômes cliniques comme une aggravation des crises, une confusion ou une diminution de la conscience. La fréquence de l'hyponatrémie augmentait avec la dose d'acétate d'eslicarbazépine. Chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante entraînant une hyponatrémie ou chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'entraîner une hyponatrémie (ex. diurétiques, desmopressine), il est recommandé de contrôler le sodium sérique des patients avant et pendant le traitement par acétate d'eslicarbazépine. De plus, le sodium sérique sera surveillé en cas d'apparition de signes d'hyponatrémie. Le sodium sérique sera également surveillé de manière régulière tout au long du traitement. En cas d'hyponatrémie cliniquement significative, le traitement par Exalief devra être interrompu.

L'effet d'Exalief sur l'épilepsie généralisée primaire n'a pas été étudié. Son utilisation chez ce type de patients n'est donc pas recommandée.

Un allongement de l'intervalle PR a été observé au cours d'études cliniques évaluant l'acétate d'eslicarbazépine. Une attention particulière est nécessaire chez les patients présentant certaines pathologies (ex. taux diminués de thyroxine, troubles de la conduction cardiaque) ou chez ceux recevant un médicament concomitant connu pour ses effets sur l'allongement de l'intervalle PR.

Une attention particulière sera recommandée chez l'insuffisant rénal et un ajustement posologique sera effectué en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une $CL_{CR} < 30$ ml/min, l'utilisation d'Exalief n'est pas recommandée compte tenu d'une insuffisance de données.

Les données cliniques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée étant limitées et les données cliniques et pharmacocinétiques n'étant pas disponibles chez l'insuffisant hépatique sévère, Exalief sera prescrit avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance légère à modérée et il ne sera pas utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

La survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires a été rapportée chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse sur des études randomisées contrôlées contre placebo évaluant des antiépileptiques a également indiqué une légère augmentation du risque d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque reste inconnu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine. Les patients traités par ce médicament devront par conséquent être surveillés de manière régulière pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) devront être avertis qu'ils doivent contacter un médecin au plus vite en cas de survenue de tout signe de comportement ou d'idées suicidaires.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'acétate d'eslicarbazépine est largement métabolisé en eslicarbazépine, laquelle est principalement éliminée par glucuronidation. *In vitro*, on observe que l'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et les UDP-glucuronyl-transférases. *In vivo*, l'eslicarbazépine a présenté un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4. Ainsi, une augmentation de la dose des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'Exalief. *In vivo*, l'eslicarbazépine est susceptible d'avoir un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par conjugaison avec les UDP-glucuronyl transférases. Il est donc possible au cours de l'instauration/de l'arrêt du traitement ou d'un changement de posologie qu'une période de 2 à 3 semaines soit nécessaire pour atteindre le nouveau niveau d'activité enzymatique. Ce délai doit impérativement être pris en compte en cas d'utilisation d'Exalief avant ou associé à d'autres traitements nécessitant un ajustement posologique du fait de l'administration concomitante avec Exalief. L'eslicarbazépine a des effets inhibiteurs sur le CYP2C19. De ce fait, des interactions sont possibles en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine à forte dose et de produits fortement métabolisés par le CYP2C19.

Interactions avec d'autres antiépileptiques

Carbamazépine

Au cours d'une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de 400 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution moyenne de 32 % de l'exposition au métabolite actif, l'eslicarbazépine, très probablement à cause d'une induction de la glucuronidation. Aucun changement de l'exposition à la carbamazépine ou à son métabolite, l'époxycarbamazépine, n'a été noté. Selon la réponse individuelle du patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'Exalief en cas d'administration concomitante de carbamazépine. Les

résultats d'études menées chez des patients ont montré qu'un traitement concomitant augmentait le risque de survenue des effets indésirables suivants : diplopie (11,4 % des patients avec traitement concomitant par carbamazépine contre 2,4 % des patients sans traitement concomitant par carbamazépine), coordination anormale (6,7 % avec traitement concomitant par carbamazépine contre 2,7 % sans traitement concomitant par carbamazépine) et sensation vertigineuse (30,0 % avec traitement concomitant par carbamazépine contre 11,5 % sans traitement concomitant par carbamazépine). Une augmentation d'autres effets indésirables spécifiques dus à l'association de carbamazépine et d'acétate d'eslicarbazépine ne peut pas être exclue.

Phénytoïne

Au cours d'une étude sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de phénytoïne a entraîné une diminution moyenne de 31-33 % de l'exposition au métabolite actif, à savoir l'eslicarbazépine, laquelle était très probablement due à une induction de la glucuronidation, et a entraîné une augmentation moyenne de 31-35 % de l'exposition à la phénytoïne très probablement due à une inhibition du CYP2C19. Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'Exalief et de réduire la dose de phénytoïne, en fonction de la réponse individuelle du patient.

Lamotrigine

La glucuronidation constitue la voie métabolique majeure de l'acétate d'eslicarbazépine et de la lamotrigine ; une interaction entre ces deux substances est donc prévisible. Une étude portant sur des sujets sains évaluant l'administration de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour a montré une interaction pharmacocinétique mineure (diminution de 15 % de l'exposition à la lamotrigine) entre l'acétate d'eslicarbazépine et la lamotrigine. De ce fait, aucun ajustement posologique n'est recommandé. Toutefois, étant donné la variabilité inter-individuelle, il est possible d'observer un effet cliniquement significatif chez certains patients.

Topiramate

Au cours d'une étude portant sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et du topiramate n'a montré aucun changement significatif de l'exposition à l'eslicarbazépine, mais a entraîné une diminution de 18 % de l'exposition au topiramate, laquelle était probablement due à une réduction de la biodisponibilité du topiramate. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Valproate et lévétiracétam

Une analyse pharmacocinétique de population d'études de phase III menées chez des patients épileptiques adultes a indiqué que l'administration concomitante de valproate ou de lévétiracétam n'avait pas d'effet sur l'exposition à l'eslicarbazépine, mais ceci n'a pas été vérifié par des études conventionnelles d'interactions médicamenteuses.

Autres médicaments

Contraceptifs oraux

L'administration de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour chez des femmes sous pilule œstroprogestative a montré une diminution moyenne de 37 % et de 42 % de l'exposition systémique au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol respectivement due, très probablement, à une induction du CYP3A4. Par conséquent, les femmes en âge de procréer devront impérativement utiliser un mode de contraception efficace pendant le traitement par Exalief et ce, jusqu'à la fin de leur cycle menstruel en cours une fois le traitement terminé (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Simvastatine

Une étude menée chez des sujets sains a montré que l'administration de simvastatine associée à 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour entraînait une diminution moyenne de 50 % de l'exposition systémique à la simvastatine, très probablement à cause d'une induction de CYP3A4. Une augmentation de la dose de simvastatine peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétate d'eslicarbazépine.

Warfarine

L'administration concomitante de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de warfarine a entraîné une diminution faible (23 %) mais statistiquement significative de l'exposition à la S-warfarine. Aucun effet ni sur la pharmacocinétique de la R-warfarine, ni sur la coagulation n'a été observé. Cependant, étant donné la variabilité inter-individuelle concernant l'interaction médicamenteuse, une attention toute particulière sera portée à l'INR dans les premières semaines de traitement ou en cas d'interruption d'un traitement associant warfarine et acétate d'eslicarbazépine.

Digoxine

Une étude sur des sujets sains n'a montré aucune influence de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour sur la pharmacocinétique de la digoxine, ce qui suggère que l'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur le transporteur P-glycoprotéine.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

En raison d'une relation structurale entre l'acétate d'eslicarbazépine et les antidépresseurs tricycliques, une interaction entre l'acétate d'eslicarbazépine et les IMAO est en théorie possible.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

On a montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Les malformations les plus couramment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. Un traitement à base de plusieurs antiépileptiques peut être associé à un risque accru de malformations congénitales par rapport à une monothérapie. Il est par conséquent important de favoriser la monothérapie autant que possible. Les femmes en âge de procréer ou envisageant une grossesse devront recevoir les conseils avisés d'un spécialiste. La nécessité d'un traitement antiépileptique devra être réévaluée chez les patientes qui envisagent une grossesse. L'arrêt brutal du traitement par antiépileptiques devra être évité, étant donné la possibilité de récurrences de crises susceptibles d'avoir des conséquences délétères à la fois pour la mère et pour l'enfant.

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Fécondité »). En cas de grossesse sous acétate d'eslicarbazépine ou de grossesse envisagée au cours de ce traitement, il convient de réévaluer l'utilisation d'Exalief et de favoriser l'utilisation des doses minimales efficaces. La monothérapie sera privilégiée autant que possible au moins au cours des trois premiers mois de grossesse. Les patientes devront recevoir tous les conseils adéquats concernant la possibilité d'une augmentation du risque de malformations et bénéficier également d'un diagnostic prénatal.

Surveillance et prévention

L'utilisation d'antiépileptiques peut entraîner une insuffisance en acide folique, laquelle peut être à l'origine de malformations fœtales. Une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et au cours de la grossesse. L'efficacité de cette supplémentation n'étant pas prouvée, un diagnostic prénatal spécifique peut être proposé et ce, même chez les femmes bénéficiant d'une supplémentation en acide folique.

Chez le nouveau-né

On a rapporté l'apparition de troubles hémorragiques chez les nouveau-nés issus de mères traitées par antiépileptiques. Il convient par conséquent d'administrer de la vitamine K1 en traitement préventif au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

Femmes en âge de procréer/contraception

Il existe une interaction médicamenteuse entre l'acétate d'eslicarbazépine et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'au terme du cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé.

Allaitement

Le passage de l'acétate d'eslicarbazépine dans le lait maternel n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de l'eslicarbazépine dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne pouvant être exclu, l'allaitement devra être interrompu au cours du traitement par Exalief.

Fécondité

Les effets indésirables potentiels de l'acétate d'eslicarbazépine sur la fécondité de la génération parentale et de la génération F1 ont été évalués chez le rat et la souris. Une étude de fertilité chez des rats mâles et femelles a montré que l'acétate d'eslicarbazépine diminue la fécondité chez les femelles. Dans une étude de fertilité chez les souris, des effets développementaux ont été observés au stade embryonnaire. Cependant, ces effets pourraient également résulter d'une réduction du nombre de corps jaunes et montré ainsi une diminution de la fécondité. Chez la souris, l'incidence globale des malformations majeures et l'incidence de malformations majeures du squelette ont été augmentées. Aucun effet n'a été observé sur les paramètres de fertilité de la génération F1 chez le rat et la souris.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Certains patients sont susceptibles de présenter sensations vertigineuses, somnolence ou troubles visuels, en particulier en début de traitement. Il est donc recommandé d'avertir les patients sur la possibilité d'une diminution de leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines et il leur est conseillé de pas conduire ni d'utiliser de machines tant que leur aptitude n'a pas été clairement établie.

4.8 Effets indésirables

Les études contrôlées contre placebo ayant inclus 1 192 patients adultes souffrant de crises partielles (856 patients ayant été traités par acétate d'eslicarbazépine et 336 ayant reçu le placebo) ont montré que 45,3 % des patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 24,4 % des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables observés étaient généralement d'intensité légère à modéré et sont apparus majoritairement au cours des premières semaines de traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables survenus avec une incidence supérieure à celle observée avec le placebo (et observés chez plus de 1 patient) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$, $< 1/100$, peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Thrombopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit augmenté, appétit diminué, hyponatrémie, déséquilibre électrolytique, cachexie, déshydratation, obésité	

Affections psychiatriques			Insomnie, apathie, dépression, nervosité, agitation, irritabilité, déficit de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, troubles de l'humeur, pleurs, retard psychomoteur, stress, trouble psychotique	
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse*, somnolence	Céphalée, troubles de la coordination*, perturbation de l'attention, tremblement	Troubles de la mémoire, trouble de l'équilibre, amnésie, hypersomnie, sédation, aphasie, dysesthésie, dystonie, léthargie, parosmie, troubles du système neurovégétatif, ataxie cérébelleuse, syndrome cérébelleux, grand mal épileptique, neuropathie périphérique, trouble du rythme des phases de sommeil, nystagmus, trouble du langage, dysarthrie, hypo-esthésie, agueusie, sensation de brûlure	
Affections oculaires		Diplopie*, vision trouble	Troubles visuels, oscillopsie, anomalie des mouvements conjugués des yeux, hyperhémie oculaire, mouvement oculaire saccadé, douleur oculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	Douleur auriculaire, hypo-acousie, acouphènes	
Affections cardiaques			Palpitations, bradycardie, bradycardie sinusale	
Affections vasculaires			Hypertension, hypotension, hypotension orthostatique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dysphonie, épistaxis, douleur à la poitrine	
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissement, diarrhée	Dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, bouche sèche, gêne abdominale, distension abdominale, duodénite, gêne épigastrique, hyperplasie gingivale, gingivite, syndrome du côlon irritable, méléna, odynophagie, gêne gastrique, stomatite, douleur dentaire	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Troubles hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Alopécie, sécheresse cutanée, hyperhidrose, érythème, trouble unguéal, trouble de la peau	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie, dorsalgie, cervicalgie	

Affections du rein et des voies urinaires			Nycturie, infection des voies urinaires	
Affections des organes de reproduction et du sein			Règles irrégulières	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, troubles de la marche	Asthénie, malaise, frissons, œdèmes périphériques, réaction indésirable à un médicament, froideur des extrémités	
Investigations			Pression artérielle diminuée, poids abaissé, pression artérielle diastolique diminuée, pression artérielle augmentée, pression artérielle systolique diminuée, natrémie diminuée, hémocrite diminué, hémoglobine diminuée, fréquence cardiaque augmentée, augmentation des transaminases, augmentation des triglycérides, triiodothyronine (T3) libre diminuée, thyroxine (T4) libre diminuée	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Toxicité médicamenteuse, chute, lésion articulaire, intoxication, blessure de la peau	

*La diplopie, les troubles de la coordination et la sensation vertigineuse étaient plus fréquentes chez les patients traités à la fois par carbamazépine et acétate d'eslicarbazépine au cours des études contrôlées contre placebo.

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine est associée à un allongement de l'intervalle PR. L'apparition d'effets indésirables liés à l'allongement de l'intervalle PR (ex. bloc AV, syncope, bradycardie) est possible. Aucun bloc AV du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré n'a été observé avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine.

Aucun effet indésirable rare, comme une myélosuppression, des réactions anaphylactiques, des réactions cutanées sévères (ex. syndrome de Stevens-Johnson), un lupus érythémateux disséminé ou une arythmie cardiaque grave n'a été observé au cours des études contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans l'épilepsie. Ils ont en revanche été rapportés avec l'usage de l'oxcarbazépine. Leur apparition suite à un traitement par Exalief n'est donc pas exclue.

4.9 Surdosage

Des altérations du système nerveux central, comme l'apparition de vertiges, de troubles de la marche et d'une hémiparésie ont été observées lors de surdosages accidentels avec Exalief. Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique assurant le maintien des fonctions vitales à poursuivre aussi longtemps que nécessaire. Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine peuvent être éliminés efficacement par hémodialyse, si nécessaire (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, Dérivés des carboxamides, code ATC: N03AF04

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact de l'acétate d'eslicarbazépine est inconnu. Des études électrophysiologiques *in vitro* indiquent néanmoins que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites stabilisent l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant ainsi leur retour à un état activé et maintenant de ce fait les décharges neuronales répétées

Effet pharmacodynamique

Il a été démontré que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites actifs ont limité l'apparition de crises chez plusieurs modèles non cliniques, ce qui constitue un élément prédictif d'une efficacité anticonvulsivante chez l'homme. Chez l'être humain, l'activité pharmacologique de l'acétate d'eslicarbazépine s'exerce principalement par le biais de son métabolite actif l'eslicarbazépine.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine ont été démontrées au cours de trois études de phase III contrôlées contre placebo en double insu portant sur 1049 patients adultes présentant une épilepsie partielle réfractaire à un traitement associant entre un et trois antiépileptiques concomitants. Dans ces études l'association à l'oxcarbazépine et au felbamate n'était pas autorisée. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses quotidiennes uniques de 400 mg, 800 mg et 1200 mg. Les doses d'acétate d'eslicarbazépine 800 mg une fois par jour et 1200 mg une fois par jour étaient significativement plus efficaces que le placebo dans la réduction de la fréquence des crises sur une période d'entretien de 12 semaines. Le pourcentage de sujets ayant montré une réduction de 50 % de la fréquence des crises dans l'ensemble des études de phase III était de 19 % pour le placebo, de 21 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 400 mg, de 34 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 800 mg et de 36 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 1200 mg une fois par jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La t_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose. On présume une biodisponibilité élevée, car la quantité de métabolites récupérés dans les urines correspondait à plus de 90 % d'une dose d'acétate d'eslicarbazépine.

Distribution

La liaison de l'eslicarbazépine aux protéines plasmatiques est relativement faible (< 40 %) et indépendante de sa concentration. Les études *in vitro* ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques n'était pas significativement modifiée par la présence de warfarine, de diazépam, de digoxine, de phénytoïne ou de tolbutamide. La liaison de la warfarine, du diazépam, de la digoxine, de la phénytoïne et du tolbutamide n'était pas significativement modifiée par la présence d'eslicarbazépine.

Métabolisme

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement et rapidement transformé en son métabolite actif majeur l'eslicarbazépine par métabolisme de premier passage hydrolytique. Le pic plasmatique (C_{max}) de l'eslicarbazépine est atteint en 2-3 heures après administration de la dose et l'état d'équilibre plasmatique est obtenu après 4 à 5 jours de doses uniques quotidiennes, ce qui corrèle avec une demi-vie effective de l'ordre de 20-24 h. Les études portant sur des sujets sains et des patients épileptiques adultes ont montré une demi-vie apparente de l'eslicarbazépine de 10-20 h et de 13-20 h, respectivement. Les métabolites plasmatiques mineurs sont la R-licarbazépine et l'oxcarbazépine, qui se sont révélés actifs, et les conjugués avec l'acide glucuronique de l'acétate d'eslicarbazépine, de l'eslicarbazépine, de la R-licarbazépine et de l'oxcarbazépine.

L'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur son propre métabolisme ou sa propre clairance.

Les études évaluant l'effet de l'eslicarbazépine sur des hépatocytes humains frais ont montré une légère activation de la glucuronidation médiée par UGT1A1.

Élimination

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systématique par excrétion rénale à la fois sous forme inchangée et sous forme d'un conjugué glucuronide. Au total, l'eslicarbazépine et son glucuronide représentent plus de 90 % des métabolites totaux excrétés par voie urinaire, avec environ deux tiers sous forme inchangée et un tiers sous forme du conjugué glucuronide.

Linéarité/non linéarité

La pharmacocinétique de l'eslicarbazépine est linéaire et proportionnelle à la dose entre 400 mg et 1200 mg à la fois chez le sujet sain et chez le patient.

Sujet âgé (âgé de plus de 65 ans)

Le profil pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine reste inchangé chez le sujet âgé, avec une clairance de la créatinine > 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale. Une étude incluant des patients atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère a montré que la clairance est dépendante de la fonction rénale. Un ajustement posologique est recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

L'hémodialyse permet l'élimination des métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine du plasma.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique et le métabolisme de l'acétate d'eslicarbazépine ont été évalués chez le sujet sain et le patient insuffisant hépatique modéré après administration per os de doses répétées. En cas d'insuffisance hépatique modérée, la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas modifiée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de l'eslicarbazépine n'a pas été évaluée chez l'insuffisant hépatique sévère.

Sexe

Les études sur le sujet sain et sur les patients ont montré que la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine ne diffère pas en fonction du sexe.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables observés chez l'animal sont survenus à des taux d'exposition sensiblement inférieurs aux taux d'exposition en clinique (exposition à l'eslicarbazépine, métabolite principal et pharmacologiquement actif de l'acétate d'eslicarbazépine). De ce fait, aucune valeur limite basée sur une exposition comparative n'a été établie.

Des signes de néphrotoxicité ont été observés au cours des études de toxicologie en administration répétée chez le rat, mais ils n'ont été observés ni chez la souris, ni chez le chien, ce qui corrèle avec une exacerbation d'une néphropathie chronique évolutive apparaissant spontanément chez cette espèce.

Une hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques a été observée au cours d'études de toxicité évaluant l'administration de doses répétées chez la souris et le rat et une augmentation de la fréquence d'apparition de tumeurs hépatiques a été observée au cours d'une étude de cancérogénèse chez la souris. Ces résultats sont en relation avec une induction des enzymes microsomaux hépatiques, un effet non observé chez les patients recevant l'acétate d'eslicarbazépine.

Les études de génotoxicité concernant l'acétate d'eslicarbazépine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone K 29/32
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Exalief 400 mg sont disponibles sous la forme de plaquettes thermoformées ALU/ALU ou ALU/PVC dans des boîtes de 7, 14 ou 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/520/001-006

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21.04.2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Exalief 600 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 600 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs de forme oblongue portant la mention « ESL 600 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Exalief est indiqué en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Exalief doit impérativement être utilisé en association au traitement antiépileptique en cours. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1200 mg une fois par jour (voir rubrique 5.1).

Sujets âgés (âgés de plus de 65 ans)

Compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi d'Exalief chez le sujet âgé, une précaution particulière est nécessaire lors du traitement chez cette population.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Exalief chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Le traitement sera instauré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (CL_{CR}) de la manière suivante :

- $CL_{CR} > 60$ ml/min : aucun ajustement posologique requis
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min : dose initiale de 400 mg une fois tous les deux jours pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée.

La pharmacocinétique de l'eslicarbazépine n'ayant pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2), son utilisation n'est pas recommandée chez ce type de patients.

Mode d'administration

Exalief peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine, oxcarbazépine) ou à l'un des excipients.

Antécédent connu de bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par Exalief a été associé à des effets indésirables du système nerveux central (ex. sensations vertigineuses et somnolence) pouvant augmenter le risque de survenue de blessures accidentelles.

Exalief peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. L'utilisation de formes contraceptives non hormonales supplémentaires est par conséquent recommandée pendant le traitement par Exalief (voir rubrique 4.5 et 4.6).

Comme avec tous les autres antiépileptiques, l'arrêt d'Exalief doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque possible de crises convulsives à l'arrêt du traitement.

L'utilisation concomitante d'Exalief et de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée, car elle peut conduire à une surexposition aux métabolites actifs.

Il n'existe pas de données concernant l'arrêt des antiépileptiques associés au cours d'un traitement par Exalief (passage en monothérapie).

La survenue d'une éruption cutanée (rash) a été décrite chez 1,1 % de la population totale traitée par Exalief au cours d'études contrôlées contre placebo évaluant l'association de plusieurs traitements chez le patient épileptique. En cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre le traitement par Exalief.

Aucun cas de réaction cutanée sévère n'a été rapporté avec l'utilisation d'acétate d'eslicarbazépine. Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine. En conséquence, lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence d'un tel allèle chez les sujets d'origine chinoise (Han) et Thaï avant instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre composé chimiquement apparenté. La présence de l'allèle HLA-B*1502 chez les patients d'autres origines ethniques est négligeable. L'allèle HLA-B*1502 n'est pas associé au SSJ chez la population caucasienne.

Une hyponatrémie a été rapportée chez moins de 1 % des patients traités par Exalief. Celle-ci était asymptomatique dans la plupart des cas, mais pouvait également être accompagnée de symptômes cliniques comme une aggravation des crises, une confusion ou une diminution de la conscience. La fréquence de l'hyponatrémie augmentait avec la dose d'acétate d'eslicarbazépine. Chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante entraînant une hyponatrémie ou chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'entraîner une hyponatrémie (ex. diurétiques, desmopressine), il est recommandé de contrôler le sodium sérique des patients avant et pendant le traitement par acétate d'eslicarbazépine. De plus, le sodium sérique sera surveillé en cas d'apparition de signes d'hyponatrémie. Le sodium sérique sera également surveillé de manière régulière tout au long du traitement. En cas d'hyponatrémie cliniquement significative, le traitement par Exalief devra être interrompu.

L'effet d'Exalief sur l'épilepsie généralisée primaire n'a pas été étudié. Son utilisation chez ce type de patients n'est donc pas recommandée.

Un allongement de l'intervalle PR a été observé au cours d'études cliniques évaluant l'acétate d'eslicarbazépine. Une attention particulière est nécessaire chez les patients présentant certaines pathologies (ex. taux diminués de thyroxine, troubles de la conduction cardiaque) ou chez ceux recevant un médicament concomitant connu pour ses effets sur l'allongement de l'intervalle PR.

Une attention particulière sera recommandée chez l'insuffisant rénal et un ajustement posologique sera effectué en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une $CL_{CR} < 30$ ml/min, l'utilisation d'Exalief n'est pas recommandée compte tenu d'une insuffisance de données.

Les données cliniques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée étant limitées et les données cliniques et pharmacocinétiques n'étant pas disponibles chez l'insuffisant hépatique sévère, Exalief sera prescrit avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance légère à modérée et il ne sera pas utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

La survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires a été rapportée chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse sur des études randomisées contrôlées contre placebo évaluant des antiépileptiques a également indiqué une légère augmentation du risque d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque reste inconnu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine. Les patients traités par ce médicament devront par conséquent être surveillés de manière régulière pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) devront être avertis qu'ils doivent contacter un médecin au plus vite en cas de survenue de tout signe de comportement ou d'idées suicidaires.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'acétate d'eslicarbazépine est largement métabolisé en eslicarbazépine, laquelle est principalement éliminée par glucuronidation. *In vitro*, on observe que l'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et les UDP-glucuronyl-transférases. *In vivo*, l'eslicarbazépine a présenté un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4. Ainsi, une augmentation de la dose des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'Exalief. *In vivo*, l'eslicarbazépine est susceptible d'avoir un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par conjugaison avec les UDP-glucuronyl transférases. Il est donc possible au cours de l'instauration/de l'arrêt du traitement ou d'un changement de posologie qu'une période de 2 à 3 semaines soit nécessaire pour atteindre le nouveau niveau d'activité enzymatique. Ce délai doit impérativement être pris en compte en cas d'utilisation d'Exalief avant ou associé à d'autres traitements nécessitant un ajustement posologique du fait de l'administration concomitante avec Exalief. L'eslicarbazépine a des effets inhibiteurs sur le CYP2C19. De ce fait, des interactions sont possibles en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine à forte dose et de produits fortement métabolisés par le CYP2C19.

Interactions avec d'autres antiépileptiques

Carbamazépine

Au cours d'une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de 400 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution moyenne de 32 % de l'exposition au métabolite actif, l'eslicarbazépine, très probablement à cause d'une induction de la glucuronidation. Aucun changement de l'exposition à la carbamazépine ou à son métabolite, l'époxycarbamazépine, n'a été noté. Selon la réponse individuelle du patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'Exalief en cas d'administration concomitante de carbamazépine. Les résultats d'études menées chez des patients ont montré qu'un traitement concomitant augmentait le risque de

survenue des effets indésirables suivants : diplopie (11,4 % des patients avec traitement concomitant par carbamazépine contre 2,4 % des patients sans traitement concomitant par carbamazépine), coordination anormale (6,7 % avec traitement concomitant par carbamazépine contre 2,7 % sans traitement concomitant par carbamazépine) et sensation vertigineuse (30,0 % avec traitement concomitant par carbamazépine contre 11,5 % sans traitement concomitant par carbamazépine). Une augmentation d'autres effets indésirables spécifiques dus à l'association de carbamazépine et d'acétate d'eslicarbazépine ne peut pas être exclue.

Phénytoïne

Au cours d'une étude sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de phénytoïne a entraîné une diminution moyenne de 31-33 % de l'exposition au métabolite actif, à savoir l'eslicarbazépine, laquelle était très probablement due à une induction de la glucuronidation, et a entraîné une augmentation moyenne de 31-35 % de l'exposition à la phénytoïne très probablement due à une inhibition du CYP2C19. Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'Exalief et de réduire la dose de phénytoïne, en fonction de la réponse individuelle du patient.

Lamotrigine

La glucuronidation constitue la voie métabolique majeure de l'acétate d'eslicarbazépine et de la lamotrigine ; une interaction entre ces deux substances est donc prévisible. Une étude portant sur des sujets sains évaluant l'administration de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour a montré une interaction pharmacocinétique mineure (diminution de 15 % de l'exposition à la lamotrigine) entre l'acétate d'eslicarbazépine et la lamotrigine. De ce fait, aucun ajustement posologique n'est recommandé. Toutefois, étant donné la variabilité inter-individuelle, il est possible d'observer un effet cliniquement significatif chez certains patients.

Topiramate

Au cours d'une étude portant sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et du topiramate n'a montré aucun changement significatif de l'exposition à l'eslicarbazépine, mais a entraîné une diminution de 18 % de l'exposition au topiramate, laquelle était probablement due à une réduction de la biodisponibilité du topiramate. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Valproate et lévétiracétam

Une analyse pharmacocinétique de population d'études de phase III menées chez des patients épileptiques adultes a indiqué que l'administration concomitante de valproate ou de lévétiracétam n'avait pas d'effet sur l'exposition à l'eslicarbazépine, mais ceci n'a pas été vérifié par des études conventionnelles d'interactions médicamenteuses.

Autres médicaments

Contraceptifs oraux

L'administration de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour chez des femmes sous pilule œstroprogestative a montré une diminution moyenne de 37 % et de 42 % de l'exposition systémique au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol respectivement due, très probablement, à une induction du CYP3A4. Par conséquent, les femmes en âge de procréer devront impérativement utiliser un mode de contraception efficace pendant le traitement par Exalief et ce, jusqu'à la fin de leur cycle menstruel en cours une fois le traitement terminé (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Simvastatine

Une étude menée chez des sujets sains a montré que l'administration de simvastatine associée à 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour entraînait une diminution moyenne de 50 % de l'exposition systémique à la simvastatine, très probablement à cause d'une induction de CYP3A4. Une augmentation de la dose de simvastatine peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétate d'eslicarbazépine.

Warfarine

L'administration concomitante de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de warfarine a entraîné une diminution faible (23 %) mais statistiquement significative de l'exposition à la S-warfarine.

Aucun effet ni sur la pharmacocinétique de la R-warfarine, ni sur la coagulation n'a été observé. Cependant, étant donné la variabilité inter-individuelle concernant l'interaction médicamenteuse, une attention toute particulière sera portée à l'INR dans les premières semaines de traitement ou en cas d'interruption d'un traitement associant warfarine et acétate d'eslicarbazépine.

Digoxine

Une étude sur des sujets sains n'a montré aucune influence de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour sur la pharmacocinétique de la digoxine, ce qui suggère que l'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur le transporteur P-glycoprotéine.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

En raison d'une relation structurale entre l'acétate d'eslicarbazépine et les antidépresseurs tricycliques, une interaction entre l'acétate d'eslicarbazépine et les IMAO est en théorie possible.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

On a montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Les malformations les plus couramment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. Un traitement à base de plusieurs antiépileptiques peut être associé à un risque accru de malformations congénitales par rapport à une monothérapie. Il est par conséquent important de favoriser la monothérapie autant que possible. Les femmes en âge de procréer ou envisageant une grossesse devront recevoir les conseils avisés d'un spécialiste. La nécessité d'un traitement antiépileptique devra être réévaluée chez les patientes qui envisagent une grossesse. L'arrêt brutal du traitement par antiépileptiques devra être évité, étant donné la possibilité de récurrences de crises susceptibles d'avoir des conséquences délétères à la fois pour la mère et pour l'enfant.

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Fécondité »). En cas de grossesse sous acétate d'eslicarbazépine ou de grossesse envisagée au cours de ce traitement, il convient de réévaluer l'utilisation d'Exalief et de favoriser l'utilisation des doses minimales efficaces. La monothérapie sera privilégiée autant que possible au moins au cours des trois premiers mois de grossesse. Les patientes devront recevoir tous les conseils adéquats concernant la possibilité d'une augmentation du risque de malformations et bénéficier également d'un diagnostic prénatal.

Surveillance et prévention

L'utilisation d'antiépileptiques peut entraîner une insuffisance en acide folique, laquelle peut être à l'origine de malformations fœtales. Une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et au cours de la grossesse. L'efficacité de cette supplémentation n'étant pas prouvée, un diagnostic prénatal spécifique peut être proposé et ce, même chez les femmes bénéficiant d'une supplémentation en acide folique.

Chez le nouveau-né

On a rapporté l'apparition de troubles hémorragiques chez les nouveau-nés issus de mères traitées par antiépileptiques. Il convient par conséquent d'administrer de la vitamine K1 en traitement préventif au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

Femmes en âge de procréer/contraception

Il existe une interaction médicamenteuse entre l'acétate d'eslicarbazépine et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'au terme du cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé.

Allaitement

Le passage de l'acétate d'eslicarbazépine dans le lait maternel n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de l'eslicarbazépine dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne pouvant être exclu, l'allaitement devra être interrompu au cours du traitement par Exalief.

Fécondité

Les effets indésirables potentiels de l'acétate d'eslicarbazépine sur la fécondité de la génération parentale et de la génération F1 ont été évalués chez le rat et la souris. Une étude de fertilité chez des rats mâles et femelles a montré que l'acétate d'eslicarbazépine diminue la fécondité chez les femelles. Dans une étude de fertilité chez les souris, des effets développementaux ont été observés au stade embryonnaire. Cependant, ces effets pourraient également résulter d'une réduction du nombre de corps jaunes et montré ainsi une diminution de la fécondité. Chez la souris, l'incidence globale des malformations majeures et l'incidence de malformations majeures du squelette ont été augmentées. Aucun effet n'a été observé sur les paramètres de fertilité de la génération F1 chez le rat et la souris.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Certains patients sont susceptibles de présenter sensations vertigineuses, somnolence ou troubles visuels, en particulier en début de traitement. Il est donc recommandé d'avertir les patients sur la possibilité d'une diminution de leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines et il leur est conseillé de pas conduire ni d'utiliser de machines tant que leur aptitude n'a pas été clairement établie.

4.8 Effets indésirables

Les études contrôlées contre placebo ayant inclus 1 192 patients adultes souffrant de crises partielles (856 patients ayant été traités par acétate d'eslicarbazépine et 336 ayant reçu le placebo) ont montré que 45,3 % des patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 24,4 % des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables observés étaient généralement d'intensité légère à modéré et sont apparus majoritairement au cours des premières semaines de traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables survenus avec une incidence supérieure à celle observée avec le placebo (et observés chez plus de 1 patient) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$, peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Thrombopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit augmenté, appétit diminué, hyponatrémie, déséquilibre électrolytique, cachexie, déshydratation, obésité	

Affections psychiatriques			Insomnie, apathie, dépression, nervosité, agitation, irritabilité, déficit de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, troubles de l'humeur, pleurs, retard psychomoteur, stress, trouble psychotique	
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse*, somnolence	Céphalée, troubles de la coordination*, perturbation de l'attention, tremblement	Troubles de la mémoire, trouble de l'équilibre, amnésie, hypersomnie, sédation, aphasie, dysesthésie, dystonie, léthargie, parosmie, troubles du système neurovégétatif, ataxie cérébelleuse, syndrome cérébelleux, grand mal épileptique, neuropathie périphérique, trouble du rythme des phases de sommeil, nystagmus, trouble du langage, dysarthrie, hypo-esthésie, agueusie, sensation de brûlure	
Affections oculaires		Diplopie*, vision trouble	Troubles visuels, oscillopsie, anomalie des mouvements conjugués des yeux, hyperhémie oculaire, mouvement oculaire saccadé, douleur oculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	Douleur auriculaire, hypo-acousie, acouphènes	
Affections cardiaques			Palpitations, bradycardie, bradycardie sinusale	
Affections vasculaires			Hypertension, hypotension, hypotension orthostatique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dysphonie, épistaxis, douleur à la poitrine	
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissement, diarrhée	Dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, bouche sèche, gêne abdominale, distension abdominale, duodénite, gêne épigastrique, hyperplasie gingivale, gingivite, syndrome du côlon irritable, méléna, odynophagie, gêne gastrique, stomatite, douleur dentaire	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Troubles hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Alopécie, sécheresse cutanée, hyperhidrose, érythème, trouble unguéal, trouble de la peau	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie, dorsalgie, cervicalgie	

Affections du rein et des voies urinaires			Nycturie, infection des voies urinaires	
Affections des organes de reproduction et du sein			Règles irrégulières	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, troubles de la marche	Asthénie, malaise, frissons, œdèmes périphériques, réaction indésirable à un médicament, froideur des extrémités	
Investigations			Pression artérielle diminuée, poids abaissé, pression artérielle diastolique diminuée, pression artérielle augmentée, pression artérielle systolique diminuée, natrémie diminuée, hématoците diminué, hémoglobine diminuée, fréquence cardiaque augmentée, augmentation des transaminases, augmentation des triglycérides, triiodothyronine (T3) libre diminuée, thyroxine (T4) libre diminuée	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Toxicité médicamenteuse, chute, lésion articulaire, intoxication, blessure de la peau	

*La diplopie, les troubles de la coordination et la sensation vertigineuse étaient plus fréquentes chez les patients traités à la fois par carbamazépine et acétate d'eslicarbazépine au cours des études contrôlées contre placebo.

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine est associée à un allongement de l'intervalle PR. L'apparition d'effets indésirables liés à l'allongement de l'intervalle PR (ex. bloc AV, syncope, bradycardie) est possible. Aucun bloc AV du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré n'a été observé avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine.

Aucun effet indésirable rare, comme une myélosuppression, des réactions anaphylactiques, des réactions cutanées sévères (ex. syndrome de Stevens-Johnson), un lupus érythémateux disséminé ou une arythmie cardiaque grave n'a été observé au cours des études contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans l'épilepsie. Ils ont en revanche été rapportés avec l'usage de l'oxcarbazépine. Leur apparition suite à un traitement par Exalief n'est donc pas exclue.

4.9 Surdosage

Des altérations du système nerveux central, comme l'apparition de vertiges, de troubles de la marche et d'une hémiparésie ont été observées lors de surdosages accidentels avec Exalief. Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique assurant le maintien des fonctions vitales à poursuivre aussi longtemps que nécessaire. Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine peuvent être éliminés efficacement par hémodialyse, si nécessaire (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, Dérivés des carboxamides, code ATC: N03AF04

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact de l'acétate d'eslicarbazépine est inconnu. Des études électrophysiologiques *in vitro* indiquent néanmoins que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites stabilisent l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant ainsi leur retour à un état activé et maintenant de ce fait les décharges neuronales répétées

Effet pharmacodynamique

Il a été démontré que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites actifs ont limité l'apparition de crises chez plusieurs modèles non cliniques, ce qui constitue un élément prédictif d'une efficacité anticonvulsivante chez l'homme. Chez l'être humain, l'activité pharmacologique de l'acétate d'eslicarbazépine s'exerce principalement par le biais de son métabolite actif l'eslicarbazépine.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine ont été démontrées au cours de trois études de phase III contrôlées contre placebo en double insu portant sur 1049 patients adultes présentant une épilepsie partielle réfractaire à un traitement associant entre un et trois antiépileptiques concomitants. Dans ces études l'association à l'oxcarbazépine et au felbamate n'était pas autorisée. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses quotidiennes uniques de 400 mg, 800 mg et 1200 mg. Les doses d'acétate d'eslicarbazépine 800 mg une fois par jour et 1200 mg une fois par jour étaient significativement plus efficaces que le placebo dans la réduction de la fréquence des crises sur une période d'entretien de 12 semaines. Le pourcentage de sujets ayant montré une réduction de 50 % de la fréquence des crises dans l'ensemble des études de phase III était de 19 % pour le placebo, de 21 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 400 mg, de 34 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 800 mg et de 36 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 1200 mg une fois par jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La t_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose. On présume une biodisponibilité élevée, car la quantité de métabolites récupérés dans les urines correspondait à plus de 90 % d'une dose d'acétate d'eslicarbazépine.

Distribution

La liaison de l'eslicarbazépine aux protéines plasmatiques est relativement faible (< 40 %) et indépendante de sa concentration. Les études *in vitro* ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques n'était pas significativement modifiée par la présence de warfarine, de diazépam, de digoxine, de phénytoïne ou de tolbutamide. La liaison de la warfarine, du diazépam, de la digoxine, de la phénytoïne et du tolbutamide n'était pas significativement modifiée par la présence d'eslicarbazépine.

Métabolisme

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement et rapidement transformé en son métabolite actif majeur l'eslicarbazépine par métabolisme de premier passage hydrolytique. Le pic plasmatique (C_{max}) de l'eslicarbazépine est atteint en 2-3 heures après administration de la dose et l'état d'équilibre plasmatique est obtenu après 4 à 5 jours de doses uniques quotidiennes, ce qui corrèle avec une demi-vie effective de l'ordre de 20-24 h. Les études portant sur des sujets sains et des patients épileptiques adultes ont montré une demi-vie apparente de l'eslicarbazépine de 10-20 h et de 13-20 h, respectivement. Les métabolites plasmatiques mineurs sont la R-licarbazépine et l'oxcarbazépine, qui se sont révélés actifs, et les conjugués avec l'acide glucuronique de l'acétate d'eslicarbazépine, de l'eslicarbazépine, de la R-licarbazépine et de l'oxcarbazépine.

L'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur son propre métabolisme ou sa propre clairance.

Les études évaluant l'effet de l'eslicarbazépine sur des hépatocytes humains frais ont montré une légère activation de la glucuronidation médiée par UGT1A1.

Élimination

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale à la fois sous forme inchangée et sous forme d'un conjugué glucuronide. Au total, l'eslicarbazépine et son glucuronide représentent plus de 90 % des métabolites totaux excrétés par voie urinaire, avec environ deux tiers sous forme inchangée et un tiers sous forme du conjugué glucuronide.

Linéarité/non linéarité

La pharmacocinétique de l'eslicarbazépine est linéaire et proportionnelle à la dose entre 400 mg et 1200 mg à la fois chez le sujet sain et chez le patient.

Sujet âgé (âgé de plus de 65 ans)

Le profil pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine reste inchangé chez le sujet âgé, avec une clairance de la créatinine > 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale. Une étude incluant des patients atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère a montré que la clairance est dépendante de la fonction rénale. Un ajustement posologique est recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

L'hémodialyse permet l'élimination des métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine du plasma.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique et le métabolisme de l'acétate d'eslicarbazépine ont été évalués chez le sujet sain et le patient insuffisant hépatique modéré après administration per os de doses répétées. En cas d'insuffisance hépatique modérée, la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas modifiée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de l'eslicarbazépine n'a pas été évaluée chez l'insuffisant hépatique sévère.

Sexe

Les études sur le sujet sain et sur les patients ont montré que la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine ne diffère pas en fonction du sexe.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables observés chez l'animal sont survenus à des taux d'exposition sensiblement inférieurs aux taux d'exposition en clinique (exposition à l'eslicarbazépine, métabolite principal et pharmacologiquement actif de l'acétate d'eslicarbazépine). De ce fait, aucune valeur limite basée sur une exposition comparative n'a été établie.

Des signes de néphrotoxicité ont été observés au cours des études de toxicologie en administration répétée chez le rat, mais ils n'ont été observés ni chez la souris, ni chez le chien, ce qui corrèle avec une exacerbation d'une néphropathie chronique évolutive apparaissant spontanément chez cette espèce.

Une hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques a été observée au cours d'études de toxicité évaluant l'administration de doses répétées chez la souris et le rat et une augmentation de la fréquence d'apparition de tumeurs hépatiques a été observée au cours d'une étude de cancérogénèse chez la souris. Ces résultats sont en relation avec une induction des enzymes microsomaux hépatiques, un effet non observé chez les patients recevant l'acétate d'eslicarbazépine.

Les études de génotoxicité concernant l'acétate d'eslicarbazépine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone K 29/32
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Exalief 600 mg sont disponibles sous la forme de plaquettes thermoformées ALU/ALU ou ALU/PVC dans des boîtes de 30 ou 60 comprimés.

Les comprimés d'Exalief 600 mg sont disponibles dans des flacons HDPE avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène dans des boîtes de 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/520/007-011

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21.04.2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Exalief 800 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs de forme oblongue portant la mention « ESL 800 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Exalief est indiqué en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Exalief doit impérativement être utilisé en association au traitement antiépileptique en cours. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1200 mg une fois par jour (voir rubrique 5.1).

Sujets âgés (âgés de plus de 65 ans)

Compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi d'Exalief chez le sujet âgé, une précaution particulière est nécessaire lors du traitement chez cette population.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Exalief chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Le traitement sera instauré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (CL_{CR}) de la manière suivante :

- $CL_{CR} > 60$ ml/min : aucun ajustement posologique requis
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min : dose initiale de 400 mg une fois tous les deux jours pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée.

La pharmacocinétique de l'eslicarbazépine n'ayant pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2), son utilisation n'est pas recommandée chez ce type de patients.

Mode d'administration

Exalief peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine, oxcarbazépine) ou à l'un des excipients.

Antécédent connu de bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par Exalief a été associé à des effets indésirables du système nerveux central (ex. sensations vertigineuses et somnolence) pouvant augmenter le risque de survenue de blessures accidentelles.

Exalief peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. L'utilisation de formes contraceptives non hormonales supplémentaires est par conséquent recommandée pendant le traitement par Exalief (voir rubrique 4.5 et 4.6).

Comme avec tous les autres antiépileptiques, l'arrêt d'Exalief doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque possible de crises convulsives à l'arrêt du traitement.

L'utilisation concomitante d'Exalief et de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée, car elle peut conduire à une surexposition aux métabolites actifs.

Il n'existe pas de données concernant l'arrêt des antiépileptiques associés au cours d'un traitement par Exalief (passage en monothérapie).

La survenue d'une éruption cutanée (rash) a été décrite chez 1,1 % de la population totale traitée par Exalief au cours d'études contrôlées contre placebo évaluant l'association de plusieurs traitements chez le patient épileptique. En cas de signes ou de symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre le traitement par Exalief.

Aucun cas de réaction cutanée sévère n'a été rapporté avec l'utilisation d'acétate d'eslicarbazépine. Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine. En conséquence, lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence d'un tel allèle chez les sujets d'origine chinoise (Han) et Thaï avant instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre composé chimiquement apparenté. La présence de l'allèle HLA-B*1502 chez les patients d'autres origines ethniques est négligeable. L'allèle HLA-B*1502 n'est pas associé au SSJ chez la population caucasienne.

Une hyponatrémie a été rapportée chez moins de 1 % des patients traités par Exalief. Celle-ci était asymptomatique dans la plupart des cas, mais pouvait également être accompagnée de symptômes cliniques comme une aggravation des crises, une confusion ou une diminution de la conscience. La fréquence de l'hyponatrémie augmentait avec la dose d'acétate d'eslicarbazépine. Chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante entraînant une hyponatrémie ou chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'entraîner une hyponatrémie (ex. diurétiques, desmopressine), il est recommandé de contrôler le sodium sérique des patients avant et pendant le traitement par acétate d'eslicarbazépine. De plus, le sodium sérique sera surveillé en cas d'apparition de signes d'hyponatrémie. Le sodium sérique sera également surveillé de manière régulière tout au long du traitement. En cas d'hyponatrémie cliniquement significative, le traitement par Exalief devra être interrompu.

L'effet d'Exalief sur l'épilepsie généralisée primaire n'a pas été étudié. Son utilisation chez ce type de patients n'est donc pas recommandée.

Un allongement de l'intervalle PR a été observé au cours d'études cliniques évaluant l'acétate d'eslicarbazépine. Une attention particulière est nécessaire chez les patients présentant certaines pathologies (ex. taux diminués de thyroxine, troubles de la conduction cardiaque) ou chez ceux recevant un médicament concomitant connu pour ses effets sur l'allongement de l'intervalle PR.

Une attention particulière sera recommandée chez l'insuffisant rénal et un ajustement posologique sera effectué en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Chez les patients présentant une $CL_{CR} < 30$ ml/min, l'utilisation d'Exalief n'est pas recommandée compte tenu d'une insuffisance de données.

Les données cliniques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée étant limitées et les données cliniques et pharmacocinétiques n'étant pas disponibles chez l'insuffisant hépatique sévère, Exalief sera prescrit avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance légère à modérée et il ne sera pas utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

La survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires a été rapportée chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse sur des études randomisées contrôlées contre placebo évaluant des antiépileptiques a également indiqué une légère augmentation du risque d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque reste inconnu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine. Les patients traités par ce médicament devront par conséquent être surveillés de manière régulière pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) devront être avertis qu'ils doivent contacter un médecin au plus vite en cas de survenue de tout signe de comportement ou d'idées suicidaires.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'acétate d'eslicarbazépine est largement métabolisé en eslicarbazépine, laquelle est principalement éliminée par glucuronidation. *In vitro*, on observe que l'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et les UDP-glucuronyl-transférases. *In vivo*, l'eslicarbazépine a présenté un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4. Ainsi, une augmentation de la dose des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 peut être nécessaire en cas d'administration concomitante d'Exalief. *In vivo*, l'eslicarbazépine est susceptible d'avoir un effet inducteur sur le métabolisme de médicaments qui sont principalement métabolisés par conjugaison avec les UDP-glucuronyl transférases. Il est donc possible au cours de l'instauration/de l'arrêt du traitement ou d'un changement de posologie qu'une période de 2 à 3 semaines soit nécessaire pour atteindre le nouveau niveau d'activité enzymatique. Ce délai doit impérativement être pris en compte en cas d'utilisation d'Exalief avant ou associé à d'autres traitements nécessitant un ajustement posologique du fait de l'administration concomitante avec Exalief. L'eslicarbazépine a des effets inhibiteurs sur le CYP2C19. De ce fait, des interactions sont possibles en cas d'administration concomitante d'acétate d'eslicarbazépine à forte dose et de produits fortement métabolisés par le CYP2C19.

Interactions avec d'autres antiépileptiques

Carbamazépine

Au cours d'une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de 400 mg de carbamazépine deux fois par jour a entraîné une diminution moyenne de 32 % de l'exposition au métabolite actif, l'eslicarbazépine, très probablement à cause d'une induction de la glucuronidation. Aucun changement de l'exposition à la carbamazépine ou à son métabolite, l'époxycarbamazépine, n'a été noté. Selon la réponse individuelle du patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'Exalief en cas d'administration concomitante de carbamazépine. Les résultats d'études menées chez des patients ont montré qu'un traitement concomitant augmentait le risque de

survenue des effets indésirables suivants : diplopie (11,4 % des patients avec traitement concomitant par carbamazépine contre 2,4 % des patients sans traitement concomitant par carbamazépine), coordination anormale (6,7 % avec traitement concomitant par carbamazépine contre 2,7 % sans traitement concomitant par carbamazépine) et sensation vertigineuse (30,0 % avec traitement concomitant par carbamazépine contre 11,5 % sans traitement concomitant par carbamazépine). Une augmentation d'autres effets indésirables spécifiques dus à l'association de carbamazépine et d'acétate d'eslicarbazépine ne peut pas être exclue.

Phénytoïne

Au cours d'une étude sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de phénytoïne a entraîné une diminution moyenne de 31-33 % de l'exposition au métabolite actif, à savoir l'eslicarbazépine, laquelle était très probablement due à une induction de la glucuronidation, et a entraîné une augmentation moyenne de 31-35 % de l'exposition à la phénytoïne très probablement due à une inhibition du CYP2C19. Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'Exalief et de réduire la dose de phénytoïne, en fonction de la réponse individuelle du patient.

Lamotrigine

La glucuronidation constitue la voie métabolique majeure de l'acétate d'eslicarbazépine et de la lamotrigine ; une interaction entre ces deux substances est donc prévisible. Une étude portant sur des sujets sains évaluant l'administration de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour a montré une interaction pharmacocinétique mineure (diminution de 15 % de l'exposition à la lamotrigine) entre l'acétate d'eslicarbazépine et la lamotrigine. De ce fait, aucun ajustement posologique n'est recommandé. Toutefois, étant donné la variabilité inter-individuelle, il est possible d'observer un effet cliniquement significatif chez certains patients.

Topiramate

Au cours d'une étude portant sur des sujets sains, l'administration concomitante de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et du topiramate n'a montré aucun changement significatif de l'exposition à l'eslicarbazépine, mais a entraîné une diminution de 18 % de l'exposition au topiramate, laquelle était probablement due à une réduction de la biodisponibilité du topiramate. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Valproate et lévétiracétam

Une analyse pharmacocinétique de population d'études de phase III menées chez des patients épileptiques adultes a indiqué que l'administration concomitante de valproate ou de lévétiracétam n'avait pas d'effet sur l'exposition à l'eslicarbazépine, mais ceci n'a pas été vérifié par des études conventionnelles d'interactions médicamenteuses.

Autres médicaments

Contraceptifs oraux

L'administration de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour chez des femmes sous pilule œstroprogestative a montré une diminution moyenne de 37 % et de 42 % de l'exposition systémique au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol respectivement due, très probablement, à une induction du CYP3A4. Par conséquent, les femmes en âge de procréer devront impérativement utiliser un mode de contraception efficace pendant le traitement par Exalief et ce, jusqu'à la fin de leur cycle menstruel en cours une fois le traitement terminé (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Simvastatine

Une étude menée chez des sujets sains a montré que l'administration de simvastatine associée à 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour entraînait une diminution moyenne de 50 % de l'exposition systémique à la simvastatine, très probablement à cause d'une induction de CYP3A4. Une augmentation de la dose de simvastatine peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'acétate d'eslicarbazépine.

Warfarine

L'administration concomitante de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour et de warfarine a entraîné une diminution faible (23 %) mais statistiquement significative de l'exposition à la S-warfarine.

Aucun effet ni sur la pharmacocinétique de la R-warfarine, ni sur la coagulation n'a été observé. Cependant, étant donné la variabilité inter-individuelle concernant l'interaction médicamenteuse, une attention toute particulière sera portée à l'INR dans les premières semaines de traitement ou en cas d'interruption d'un traitement associant warfarine et acétate d'eslicarbazépine.

Digoxine

Une étude sur des sujets sains n'a montré aucune influence de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour sur la pharmacocinétique de la digoxine, ce qui suggère que l'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur le transporteur P-glycoprotéine.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

En raison d'une relation structurale entre l'acétate d'eslicarbazépine et les antidépresseurs tricycliques, une interaction entre l'acétate d'eslicarbazépine et les IMAO est en théorie possible.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

On a montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Les malformations les plus couramment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. Un traitement à base de plusieurs antiépileptiques peut être associé à un risque accru de malformations congénitales par rapport à une monothérapie. Il est par conséquent important de favoriser la monothérapie autant que possible. Les femmes en âge de procréer ou envisageant une grossesse devront recevoir les conseils avisés d'un spécialiste. La nécessité d'un traitement antiépileptique devra être réévaluée chez les patientes qui envisagent une grossesse. L'arrêt brutal du traitement par antiépileptiques devra être évité, étant donné la possibilité de récurrences de crises susceptibles d'avoir des conséquences délétères à la fois pour la mère et pour l'enfant.

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Fécondité »). En cas de grossesse sous acétate d'eslicarbazépine ou de grossesse envisagée au cours de ce traitement, il convient de réévaluer l'utilisation d'Exalief et de favoriser l'utilisation des doses minimales efficaces. La monothérapie sera privilégiée autant que possible au moins au cours des trois premiers mois de grossesse. Les patientes devront recevoir tous les conseils adéquats concernant la possibilité d'une augmentation du risque de malformations et bénéficier également d'un diagnostic prénatal.

Surveillance et prévention

L'utilisation d'antiépileptiques peut entraîner une insuffisance en acide folique, laquelle peut être à l'origine de malformations fœtales. Une supplémentation en acide folique est donc recommandée avant et au cours de la grossesse. L'efficacité de cette supplémentation n'étant pas prouvée, un diagnostic prénatal spécifique peut être proposé et ce, même chez les femmes bénéficiant d'une supplémentation en acide folique.

Chez le nouveau-né

On a rapporté l'apparition de troubles hémorragiques chez les nouveau-nés issus de mères traitées par antiépileptiques. Il convient par conséquent d'administrer de la vitamine K1 en traitement préventif au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

Femmes en âge de procréer/contraception

Il existe une interaction médicamenteuse entre l'acétate d'eslicarbazépine et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'au terme du cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé.

Allaitement

Le passage de l'acétate d'eslicarbazépine dans le lait maternel n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré l'existence d'une excrétion de l'eslicarbazépine dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne pouvant être exclu, l'allaitement devra être interrompu au cours du traitement par Exalief.

Fécondité

Les effets indésirables potentiels de l'acétate d'eslicarbazépine sur la fécondité de la génération parentale et de la génération F1 ont été évalués chez le rat et la souris. Une étude de fertilité chez des rats mâles et femelles a montré que l'acétate d'eslicarbazépine diminue la fécondité chez les femelles. Dans une étude de fertilité chez les souris, des effets développementaux ont été observés au stade embryonnaire. Cependant, ces effets pourraient également résulter d'une réduction du nombre de corps jaunes et montré ainsi une diminution de la fécondité. Chez la souris, l'incidence globale des malformations majeures et l'incidence de malformations majeures du squelette ont été augmentées. Aucun effet n'a été observé sur les paramètres de fertilité de la génération F1 chez le rat et la souris.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Certains patients sont susceptibles de présenter sensations vertigineuses, somnolence ou troubles visuels, en particulier en début de traitement. Il est donc recommandé d'avertir les patients sur la possibilité d'une diminution de leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines et il leur est conseillé de pas conduire ni d'utiliser de machines tant que leur aptitude n'a pas été clairement établie.

4.8 Effets indésirables

Les études contrôlées contre placebo ayant inclus 1 192 patients adultes souffrant de crises partielles (856 patients ayant été traités par acétate d'eslicarbazépine et 336 ayant reçu le placebo) ont montré que 45,3 % des patients traités par acétate d'eslicarbazépine et 24,4 % des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables observés étaient généralement d'intensité légère à modéré et sont apparus majoritairement au cours des premières semaines de traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables survenus avec une incidence supérieure à celle observée avec le placebo (et observés chez plus de 1 patient) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$, peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Thrombopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit augmenté, appétit diminué, hyponatrémie, déséquilibre électrolytique, cachexie, déshydratation, obésité	

Affections psychiatriques			Insomnie, apathie, dépression, nervosité, agitation, irritabilité, déficit de l'attention/hyperactivité, état confusionnel, troubles de l'humeur, pleurs, retard psychomoteur, stress, trouble psychotique	
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse*, somnolence	Céphalée, troubles de la coordination*, perturbation de l'attention, tremblement	Troubles de la mémoire, trouble de l'équilibre, amnésie, hypersomnie, sédation, aphasie, dysesthésie, dystonie, léthargie, parosmie, troubles du système neurovégétatif, ataxie cérébelleuse, syndrome cérébelleux, grand mal épileptique, neuropathie périphérique, trouble du rythme des phases de sommeil, nystagmus, trouble du langage, dysarthrie, hypo-esthésie, agueusie, sensation de brûlure	
Affections oculaires		Diplopie*, vision trouble	Troubles visuels, oscillopsie, anomalie des mouvements conjugués des yeux, hyperhémie oculaire, mouvement oculaire saccadé, douleur oculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	Douleur auriculaire, hypo-acousie, acouphènes	
Affections cardiaques			Palpitations, bradycardie, bradycardie sinusale	
Affections vasculaires			Hypertension, hypotension, hypotension orthostatique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dysphonie, épistaxis, douleur à la poitrine	
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissement, diarrhée	Dyspepsie, gastrite, douleur abdominale, bouche sèche, gêne abdominale, distension abdominale, duodénite, gêne épigastrique, hyperplasie gingivale, gingivite, syndrome du côlon irritable, méléna, odynophagie, gêne gastrique, stomatite, douleur dentaire	Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Troubles hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Alopécie, sécheresse cutanée, hyperhidrose, érythème, trouble unguéal, trouble de la peau	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie, dorsalgie, cervicalgie	

Affections du rein et des voies urinaires			Nycturie, infection des voies urinaires	
Affections des organes de reproduction et du sein			Règles irrégulières	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, troubles de la marche	Asthénie, malaise, frissons, œdèmes périphériques, réaction indésirable à un médicament, froideur des extrémités	
Investigations			Pression artérielle diminuée, poids abaissé, pression artérielle diastolique diminuée, pression artérielle augmentée, pression artérielle systolique diminuée, natrémie diminuée, hématoците diminué, hémoglobine diminuée, fréquence cardiaque augmentée, augmentation des transaminases, augmentation des triglycérides, triiodothyronine (T3) libre diminuée, thyroxine (T4) libre diminuée	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Toxicité médicamenteuse, chute, lésion articulaire, intoxication, blessure de la peau	

*La diplopie, les troubles de la coordination et la sensation vertigineuse étaient plus fréquentes chez les patients traités à la fois par carbamazépine et acétate d'eslicarbazépine au cours des études contrôlées contre placebo.

L'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine est associée à un allongement de l'intervalle PR. L'apparition d'effets indésirables liés à l'allongement de l'intervalle PR (ex. bloc AV, syncope, bradycardie) est possible. Aucun bloc AV du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré n'a été observé avec l'utilisation de l'acétate d'eslicarbazépine.

Aucun effet indésirable rare, comme une myélosuppression, des réactions anaphylactiques, des réactions cutanées sévères (ex. syndrome de Stevens-Johnson), un lupus érythémateux disséminé ou une arythmie cardiaque grave n'a été observé au cours des études contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine dans l'épilepsie. Ils ont en revanche été rapportés avec l'usage de l'oxcarbazépine. Leur apparition suite à un traitement par Exalief n'est donc pas exclue.

4.9 Surdosage

Des altérations du système nerveux central, comme l'apparition de vertiges, de troubles de la marche et d'une hémiparésie ont été observées lors de surdosages accidentels avec Exalief. Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique assurant le maintien des fonctions vitales à poursuivre aussi longtemps que nécessaire. Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine peuvent être éliminés efficacement par hémodialyse, si nécessaire (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, Dérivés des carboxamides, code ATC: N03AF04

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact de l'acétate d'eslicarbazépine est inconnu. Des études électrophysiologiques *in vitro* indiquent néanmoins que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites stabilisent l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant ainsi leur retour à un état activé et maintenant de ce fait les décharges neuronales répétées

Effet pharmacodynamique

Il a été démontré que l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites actifs ont limité l'apparition de crises chez plusieurs modèles non cliniques, ce qui constitue un élément prédictif d'une efficacité anticonvulsivante chez l'homme. Chez l'être humain, l'activité pharmacologique de l'acétate d'eslicarbazépine s'exerce principalement par le biais de son métabolite actif l'eslicarbazépine.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de l'acétate d'eslicarbazépine ont été démontrées au cours de trois études de phase III contrôlées contre placebo en double insu portant sur 1049 patients adultes présentant une épilepsie partielle réfractaire à un traitement associant entre un et trois antiépileptiques concomitants. Dans ces études l'association à l'oxcarbazépine et au felbamate n'était pas autorisée. L'acétate d'eslicarbazépine a été testé à des doses quotidiennes uniques de 400 mg, 800 mg et 1200 mg. Les doses d'acétate d'eslicarbazépine 800 mg une fois par jour et 1200 mg une fois par jour étaient significativement plus efficaces que le placebo dans la réduction de la fréquence des crises sur une période d'entretien de 12 semaines. Le pourcentage de sujets ayant montré une réduction de 50 % de la fréquence des crises dans l'ensemble des études de phase III était de 19 % pour le placebo, de 21 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 400 mg, de 34 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 800 mg et de 36 % pour l'acétate d'eslicarbazépine 1200 mg une fois par jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. Les taux plasmatiques de l'acétate d'eslicarbazépine administré per os restent généralement inférieurs à la limite de quantification. La t_{max} de l'eslicarbazépine est atteinte en 2 à 3 heures après administration de la dose. On présume une biodisponibilité élevée, car la quantité de métabolites récupérés dans les urines correspondait à plus de 90 % d'une dose d'acétate d'eslicarbazépine.

Distribution

La liaison de l'eslicarbazépine aux protéines plasmatiques est relativement faible (< 40 %) et indépendante de sa concentration. Les études *in vitro* ont montré que la liaison aux protéines plasmatiques n'était pas significativement modifiée par la présence de warfarine, de diazépam, de digoxine, de phénytoïne ou de tolbutamide. La liaison de la warfarine, du diazépam, de la digoxine, de la phénytoïne et du tolbutamide n'était pas significativement modifiée par la présence d'eslicarbazépine.

Métabolisme

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement et rapidement transformé en son métabolite actif majeur l'eslicarbazépine par métabolisme de premier passage hydrolytique. Le pic plasmatique (C_{max}) de l'eslicarbazépine est atteint en 2-3 heures après administration de la dose et l'état d'équilibre plasmatique est obtenu après 4 à 5 jours de doses uniques quotidiennes, ce qui corrèle avec une demi-vie effective de l'ordre de 20-24 h. Les études portant sur des sujets sains et des patients épileptiques adultes ont montré une demi-vie apparente de l'eslicarbazépine de 10-20 h et de 13-20 h, respectivement. Les métabolites plasmatiques mineurs sont la R-licarbazépine et l'oxcarbazépine, qui se sont révélés actifs, et les conjugués avec l'acide glucuronique de l'acétate d'eslicarbazépine, de l'eslicarbazépine, de la R-licarbazépine et de l'oxcarbazépine.

L'acétate d'eslicarbazépine n'a aucun effet sur son propre métabolisme ou sa propre clairance.

Les études évaluant l'effet de l'eslicarbazépine sur des hépatocytes humains frais ont montré une légère activation de la glucuronidation médiée par UGT1A1.

Élimination

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale à la fois sous forme inchangée et sous forme d'un conjugué glucuronide. Au total, l'eslicarbazépine et son glucuronide représentent plus de 90 % des métabolites totaux excrétés par voie urinaire, avec environ deux tiers sous forme inchangée et un tiers sous forme du conjugué glucuronide.

Linéarité/non linéarité

La pharmacocinétique de l'eslicarbazépine est linéaire et proportionnelle à la dose entre 400 mg et 1200 mg à la fois chez le sujet sain et chez le patient.

Sujet âgé (âgé de plus de 65 ans)

Le profil pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine reste inchangé chez le sujet âgé, avec une clairance de la créatinine > 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine sont principalement éliminés de la circulation systémique par excrétion rénale. Une étude incluant des patients atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère a montré que la clairance est dépendante de la fonction rénale. Un ajustement posologique est recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 60 ml/min (voir rubrique 4.2).

L'hémodialyse permet l'élimination des métabolites de l'acétate d'eslicarbazépine du plasma.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique et le métabolisme de l'acétate d'eslicarbazépine ont été évalués chez le sujet sain et le patient insuffisant hépatique modéré après administration per os de doses répétées. En cas d'insuffisance hépatique modérée, la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'est pas modifiée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de l'eslicarbazépine n'a pas été évaluée chez l'insuffisant hépatique sévère.

Sexe

Les études sur le sujet sain et sur les patients ont montré que la pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine ne diffère pas en fonction du sexe.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables observés chez l'animal sont survenus à des taux d'exposition sensiblement inférieurs aux taux d'exposition en clinique (exposition à l'eslicarbazépine, métabolite principal et pharmacologiquement actif de l'acétate d'eslicarbazépine). De ce fait, aucune valeur limite basée sur une exposition comparative n'a été établie.

Des signes de néphrotoxicité ont été observés au cours des études de toxicologie en administration répétée chez le rat, mais ils n'ont été observés ni chez la souris, ni chez le chien, ce qui corrèle avec une exacerbation d'une néphropathie chronique évolutive apparaissant spontanément chez cette espèce.

Une hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques a été observée au cours d'études de toxicité évaluant l'administration de doses répétées chez la souris et le rat et une augmentation de la fréquence d'apparition de tumeurs hépatiques a été observée au cours d'une étude de cancérogénèse chez la souris. Ces résultats sont en relation avec une induction des enzymes microsomales hépatiques, un effet non observé chez les patients recevant l'acétate d'eslicarbazépine.

Les études de génotoxicité concernant l'acétate d'eslicarbazépine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone K 29/32
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Exalief 800 mg sont disponibles sous la forme de plaquettes thermoformées ALU/ALU ou ALU/PVC dans des boîtes de 20, 30, 60 ou 90 comprimés.

Les comprimés d'Exalief 800 mg sont disponibles dans des flacons HDPE avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène dans des boîtes de 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/520/012-020

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21.04.2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

• AUTRES CONDITIONS

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présentée dans le Module 1.8.1. de l'autorisation de mise sur le marché est en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites en détail dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 4.0 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2. de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte de 7, 14 ou 28 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Exalief 400 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 400 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés
14 comprimés
28 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/520/001 7 comprimés - Plaquette thermoformée ALU/ALU
EU/1/09/520/002 14 comprimés - Plaquette thermoformée ALU/ALU
EU/1/09/520/003 28 comprimés - Plaquette thermoformée ALU/ALU
EU/1/09/520/004 7 comprimés - Plaquette thermoformée PVC/ALU
EU/1/09/520/005 14 comprimés - Plaquette thermoformée PVC/ALU
EU/1/09/520/006 28 comprimés - Plaquette thermoformée PVC/ALU

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exalief 400 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES**

Plaquette thermoformée ALU/ALU

Plaquette thermoformée PVC/ALU

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Exalief 400 mg comprimés

Acétate d'eslicarbazépine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIAL

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte de 30 ou 60 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Exalief 600 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 600 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés
60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/520/007 30 comprimés - Plaquette thermoformée ALU/ALU
EU/1/09/520/008 60 comprimés - Plaquette thermoformée ALU/ALU
EU/1/09/520/009 30 comprimés - Plaquette thermoformée PVC/ALU
EU/1/09/520/010 60 comprimés - Plaquette thermoformée PVC/ALU

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exalief 600 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES**

Plaquette thermoformée ALU/ALU

Plaquette thermoformée PVC/ALU

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Exalief 600 mg comprimés

Acétate d'eslicarbazépine

**2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

BIAL

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Boîte de flacons HDPE et flacons HDPE de 90 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Exalief 600 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 600 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/520/011

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exalief 600 mg

(emballage extérieur uniquement)

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte de 20, 30, 60 ou 90 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Exalief 800 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

20 comprimés
30 comprimés
60 comprimés
90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/520/012 20 comprimés - Plaquette thermoformée ALU/ALU
EU/1/09/520/013 30 comprimés - Plaquette thermoformée ALU/ALU
EU/1/09/520/014 60 comprimés - Plaquette thermoformée ALU/ALU
EU/1/09/520/015 90 comprimés - Plaquette thermoformée ALU/ALU
EU/1/09/520/016 20 comprimés - Plaquette thermoformée PVC/ALU
EU/1/09/520/017 30 comprimés - Plaquette thermoformée PVC/ALU
EU/1/09/520/018 60 comprimés - Plaquette thermoformée PVC/ALU
EU/1/09/520/019 90 comprimés - Plaquette thermoformée PVC/ALU

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Exalief 800 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES**

Plaquette thermoformée ALU/ALU

Plaquette thermoformée PVC/ALU

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Exalief 800 mg comprimés

Acétate d'eslicarbazépine

**2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

BIAL

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Boîte de flacons HDPE et flacons HDPE de 90 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Exalief 800 mg comprimés
Acétate d'eslicarbazépine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/520/020

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Exalief 800 mg

(emballage extérieur uniquement)

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Exalief 400 mg comprimés

Acétate d'eslicarbazépine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Exalief et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exalief
3. Comment prendre Exalief
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Exalief
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE EXALIEF ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Exalief appartient à la famille des médicaments antiépileptiques, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, une maladie au cours de laquelle la personne souffre de convulsions ou de « crises » à répétition.

Exalief est indiqué chez les patients adultes qui prennent déjà un autre médicament antiépileptique et qui continuent pourtant à présenter des crises touchant une partie de leur cerveau (crises partielles). Ce type de crises peut être suivi ou non d'un autre type de crises touchant la totalité du cerveau (généralisation secondaire).

Exalief vous a été prescrit par votre médecin afin de réduire le nombre de crises.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT DE PRENDRE EXALIEF

Ne prenez jamais Exalief :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active (acétate d'eslicarbazépine) ou à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine ou oxcarbazépine, médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie) ou à l'un des autres composants contenus dans Exalief
- si vous souffrez d'un certain type de troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire (AV) du 2^{ème} ou 3^{ème} degré)

Faites attention avec Exalief

Contactez immédiatement votre médecin :

- en cas d'éruption cutanée, d'une difficulté à avaler ou à respirer, d'un gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.
- si vous souffrez de confusion mentale, d'une aggravation des crises ou d'une diminution de votre état de conscience, car ces symptômes peuvent être le signe d'une hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang).

Parlez-en avec votre médecin :

- si vous avez des problèmes de reins, car votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose d'Exalief. Notez qu'Exalief ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale sévère.
- si vous avez des problèmes de foie. Exalief ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant de problèmes hépatiques sévères.
- si vous prenez un médicament susceptible d'entraîner une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Si vous avez un doute à ce sujet, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.
- si vous souffrez/avez souffert d'une maladie du cœur comme l'insuffisance cardiaque ou la crise cardiaque.
- si vous souffrez de crises débutant par une décharge électrique diffuse touchant les deux côtés du cerveau

Il est possible qu'Exalief entraîne l'apparition de vertiges et/ou de somnolence, en particulier en début de traitement. La prise d'Exalief exige donc une prudence toute particulière afin d'éviter l'apparition de chutes accidentelles.

Un petit nombre de personnes ayant pris des antiépileptiques ont eu des pensées d'automutilation ou suicidaires. Si vous avez ces pensées au cours de votre traitement par Exalief, contactez votre médecin immédiatement.

Enfants

Exalief ne doit être prescrit ni chez l'enfant, ni chez l'adolescent.

Prise d'autres médicaments

- Indiquez à votre médecin si vous prenez de la phénytoïne (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car il est possible qu'il doive en ajuster la dose.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez de la carbamazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car votre dose peut devoir être ajustée et les effets secondaires suivants d'Exalief peuvent survenir plus fréquemment : vision double, coordination anormale et vertiges.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez de la simvastatine (une substance utilisée pour abaisser le niveau de cholestérol) car votre dose peut devoir être ajustée.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez un anticoagulant appelé warfarine.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez des antidépresseurs tricycliques, comme l'amitriptyline.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez des contraceptifs hormonaux/oraux. Exalief a un effet sur les contraceptifs hormonaux comme la pilule et peut en diminuer l'efficacité. Il est par conséquent recommandé d'utiliser d'autres formes de contraception sûres et efficaces pendant tout le traitement par Exalief et jusqu'à la fin de votre cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé.
- Ne prenez jamais d'oxcarbazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie) avec Exalief, car la sécurité d'emploi de leur association n'est pas établie.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci au cas où l'un d'entre eux aurait un effet sur l'action d'Exalief ou si Exalief aurait un quelconque effet sur leur action.

Aliments et boissons

Les comprimés d'Exalief peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, parlez-en immédiatement avec votre médecin. Vous ne devez prendre Exalief pendant la grossesse que si votre médecin vous l'a prescrit.

Les études menées ont montré une augmentation du risque de malformations congénitales (malformations chez le nouveau-né) chez les enfants dont la mère était traitée par antiépileptiques. En revanche, vous ne devez pas interrompre un traitement antiépileptique efficace, étant donné que l'aggravation des symptômes pourrait s'avérer préjudiciable à la fois pour la mère et pour le fœtus.

Vous ne devez jamais allaiter au cours d'un traitement avec Exalief. Le passage d'Exalief dans le lait maternel n'est pas connu.

Voir la rubrique « Prise d'autres médicaments » pour plus d'informations sur la contraception.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible qu'Exalief entraîne l'apparition de vertiges, de somnolence ou d'une vision trouble, en particulier en début de traitement. Si vous ressentez ce type de symptômes, ne conduisez, ni n'utilisez aucune machine.

3. COMMENT PRENDRE EXALIEF

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Chez l'adulte

Il existe deux posologies différentes pour l'adulte :

Dose en début de traitement

400 mg une fois par jour pendant une ou deux semaines, puis augmentation de la dose jusqu'à la dose d'entretien. Votre médecin décidera si vous devez prendre cette dose pendant une ou deux semaines.

Dose d'entretien

La dose d'entretien habituelle est de 800 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse à Exalief, il est possible d'augmenter votre dose jusqu'à 1200 mg une fois par jour.

Sujet âgé (âgé de plus de 65 ans)

Si vous avez plus de 65 ans, votre médecin décidera de la dose qui convient le mieux.

Troubles rénaux

Si vous avez des problèmes de reins, vous recevrez généralement une dose moins forte d'Exalief. Votre médecin décidera de la dose qui vous convient le mieux. Exalief ne doit pas être utilisé si vous souffrez de problèmes sévères des reins.

Troubles hépatiques

La dose est la même que chez l'adulte. Notez toutefois qu'Exalief ne doit pas être utilisé en cas de problèmes hépatiques sévères. Demandez plus d'informations à votre médecin si vous avez des doutes sur la dose qui vous convient le mieux.

Mode et voie d'administration

Comprimé à avaler avec un verre d'eau.

Si vous avez pris plus d'Exalief que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus d'Exalief que vous n'auriez dû, contactez un médecin immédiatement ou dirigez-vous immédiatement au service des urgences d'un hôpital. Prenez votre boîte de médicament avec vous. Ainsi, le médecin qui vous examinera saura exactement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Exalief

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le aussitôt que vous vous en apercevez et continuez votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Exalief

N'arrêtez jamais votre traitement brutalement, ou vous pourriez voir la fréquence de vos crises augmenter. Seul votre médecin peut décider de la durée de votre traitement par Exalief. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement par Exalief, il en diminuera la dose progressivement. Il est important de bien suivre ses instructions afin d'éviter que vos symptômes ne s'aggravent.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Exalief peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent s'avérer très graves. Si vous ressentez ce type de symptômes, arrêtez de prendre Exalief et contactez un médecin immédiatement ou allez directement à l'hôpital, car il est possible que vous deviez prendre un traitement d'urgence :

- Éruption cutanée, problèmes pour respirer ou déglutir (avaler), gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue. Ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.

Les effets indésirables possibles sont classés par fréquence, selon la convention suivante :

Très fréquents (touchent plus d'1 patient sur 10)

Fréquents (touchent entre 1 et 10 patients sur 100)

Peu fréquents (touchent entre 1 et 10 patients sur 1000)

Rares (touchent entre 1 et 10 patients sur 10 000)

Très rares (touchent moins de 1 patient sur 10 000)

Les effets indésirables **très fréquents** sont :

- Tête qui tourne ou envie de dormir

Les effets indésirables **fréquents** sont :

- Manque d'équilibre ou sensation que le sol tourne ou flotte
- Nausées ou vomissements
- Maux de tête
- Diarrhée
- Vision double ou floue
- Difficulté à se concentrer
- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Tremblements
- Maladresse
- Éruption cutanée
- Fourmillement et picotements dans les mains et les pieds

Les effets indésirables **peu fréquents** sont :

- Allergies
- Aggravation des crises
- Hypothyroïdie (les symptômes incluent une intolérance au froid, un épaissement de la langue, des ongles ou des cheveux fins et cassants et une faible température corporelle).
- Augmentation du taux de graisses circulant dans le sang
- Troubles du sommeil
- Problèmes de foie
- Hypo ou hypertension ou chute de la pression artérielle au passage de la position assise à la position debout
- Analyses sanguines montrant un faible taux de sodium ou une baisse du nombre de globules rouges

- Déshydratation
- Mouvements involontaires des yeux, vision floue, yeux rouges ou douleurs au niveau des yeux
- Chutes
- Troubles de la mémoire ou oublis
- Pleurs, dépression, nervosité ou confusion, manque d'intérêt ou d'émotion pour les choses
- Incapacité à parler ou à écrire ou à comprendre le langage parlé ou écrit
- Agitation
- Irritabilité
- Troubles de l'humeur ou hallucinations
- Difficulté à parler
- Saignements de nez
- Douleur à la poitrine
- Perte de poids et mauvais état général (cachexie)
- Engourdissement dans une quelconque partie du corps
- Sensations de brûlure
- Troubles de l'odeur et/ou du goût
- Douleurs ou tintements dans les oreilles (acouphènes)
- Gonflement des jambes et des bras
- Brûlures d'estomac, troubles gastriques, douleurs abdominales, gaz et gêne abdominale ou bouche sèche
- Sang dans les selles
- Inflammation des gencives, de la bouche ou mal aux dents
- Déglutition (action d'avaler) douloureuse
- Sueurs ou sécheresse de la peau
- Modification de l'apparence des ongles ou de la peau (ex. peau rougeâtre)
- Perte des cheveux
- Règles irrégulières
- Augmentation de la production d'urine au cours de la nuit
- Infection des voies urinaires
- Sensation générale de mal-être ou frissons
- Augmentation ou diminution de l'appétit
- Perte de poids ou augmentation importante du poids
- Douleurs musculaires
- Douleurs dans le dos ou dans le cou
- Extrémités froides
- Rythme cardiaque plus rapide, plus lent ou irrégulier
- Somnolence (envie de dormir)
- Troubles du mouvement d'origine neurologique entraînant la contraction des muscles et l'apparition de mouvements involontaires et répétitifs ou de postures anormales (les symptômes incluent des tremblements, des douleurs et des crampes).
- Syndrome du côlon irritable (SCI) (les symptômes incluent la présence de crampes intestinales chroniques et une diarrhée ou une constipation).

Les effets indésirables **rare**s sont :

- Une baisse du nombre de plaquettes dans le sang conduisant à un risque accru de saignements ou d'ecchymoses (bleus)
- Douleurs sévères dans le dos et l'estomac
- Baisse du nombre de globules blancs avec augmentation du risque d'infections

L'utilisation d'Exalief est associée à une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Des effets indésirables liés à cette anomalie de l'ECG (ex. évanouissement et ralentissement du rythme cardiaque) peuvent survenir.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER EXALIEF

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Exalief après la date de péremption mentionnée sur les plaquettes et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de conditions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Exalief

- La substance active est l'acétate d'eslicarbazépine. Chaque comprimé contient 400 mg d'acétate d'eslicarbazépine.
- Les autres composants sont : povidone K29/32, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Exalief et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Exalief 400 mg sont ronds et biconvexes et de couleur blanche. Ils portent la mention « ESL 400 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

Les comprimés sont disponibles en plaquettes dans des boîtes de 7, 14 ou 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Exalief 600 mg comprimés

Acétate d'eslicarbazépine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Exalief et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exalief
3. Comment prendre Exalief
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Exalief
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE EXALIEF ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Exalief appartient à la famille des médicaments antiépileptiques, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, une maladie au cours de laquelle la personne souffre de convulsions ou de « crises » à répétition.

Exalief est indiqué chez les patients adultes qui prennent déjà un autre médicament antiépileptique et qui continuent pourtant à présenter des crises touchant une partie de leur cerveau (crises partielles). Ce type de crises peut être suivi ou non d'un autre type de crises touchant la totalité du cerveau (généralisation secondaire).

Exalief vous a été prescrit par votre médecin afin de réduire le nombre de crises.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT DE PRENDRE EXALIEF

Ne prenez jamais Exalief :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active (acétate d'eslicarbazépine) ou à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine ou oxcarbazépine, médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie) ou à l'un des autres composants contenus dans Exalief
- si vous souffrez d'un certain type de troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire (AV) du 2^{ème} ou 3^{ème} degré)

Faites attention avec Exalief

Contactez immédiatement votre médecin :

- en cas d'éruption cutanée, d'une difficulté à avaler ou à respirer, d'un gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.
- si vous souffrez de confusion mentale, d'une aggravation des crises ou d'une diminution de votre état de conscience, car ces symptômes peuvent être le signe d'une hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang).

Parlez-en avec votre médecin :

- si vous avez des problèmes de reins, car votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose d'Exalief. Notez qu'Exalief ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale sévère.
- si vous avez des problèmes de foie. Exalief ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant de problèmes hépatiques sévères.
- si vous prenez un médicament susceptible d'entraîner une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Si vous avez un doute à ce sujet, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.
- si vous souffrez/avez souffert d'une maladie du cœur comme l'insuffisance cardiaque ou la crise cardiaque.
- si vous souffrez de crises débutant par une décharge électrique diffuse touchant les deux côtés du cerveau

Il est possible qu'Exalief entraîne l'apparition de vertiges et/ou de somnolence, en particulier en début de traitement. La prise d'Exalief exige donc une prudence toute particulière afin d'éviter l'apparition de chutes accidentelles.

Un petit nombre de personnes ayant pris des antiépileptiques ont eu des pensées d'automutilation ou suicidaires. Si vous avez ces pensées au cours de votre traitement par Exalief, contactez votre médecin immédiatement.

Enfants

Exalief ne doit être prescrit ni chez l'enfant, ni chez l'adolescent.

Prise d'autres médicaments

- Indiquez à votre médecin si vous prenez de la phénytoïne (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car il est possible qu'il doive en ajuster la dose.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez de la carbamazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car votre dose peut devoir être ajustée et les effets secondaires suivants d'Exalief peuvent survenir plus fréquemment : vision double, coordination anormale et vertiges.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez de la simvastatine (une substance utilisée pour abaisser le niveau de cholestérol) car votre dose peut devoir être ajustée.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez un anticoagulant appelé warfarine.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez des antidépresseurs tricycliques, comme l'amitriptyline.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez des contraceptifs hormonaux/oraux. Exalief a un effet sur les contraceptifs hormonaux comme la pilule et peut en diminuer l'efficacité. Il est par conséquent recommandé d'utiliser d'autres formes de contraception sûres et efficaces pendant tout le traitement par Exalief et jusqu'à la fin de votre cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé.
- Ne prenez jamais d'oxcarbazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie) avec Exalief, car la sécurité d'emploi de leur association n'est pas établie.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci au cas où l'un d'entre eux aurait un effet sur l'action d'Exalief ou si Exalief aurait un quelconque effet sur leur action.

Aliments et boissons

Les comprimés d'Exalief peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, parlez-en immédiatement avec votre médecin. Vous ne devez prendre Exalief pendant la grossesse que si votre médecin vous l'a prescrit.

Les études menées ont montré une augmentation du risque de malformations congénitales (malformations chez le nouveau-né) chez les enfants dont la mère était traitée par antiépileptiques. En revanche, vous ne devez pas interrompre un traitement antiépileptique efficace, étant donné que l'aggravation des symptômes pourrait s'avérer préjudiciable à la fois pour la mère et pour le fœtus.

Vous ne devez jamais allaiter au cours d'un traitement avec Exalief. Le passage d'Exalief dans le lait maternel n'est pas connu.

Voir la rubrique « Prise d'autres médicaments » pour plus d'informations sur la contraception.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible qu'Exalief entraîne l'apparition de vertiges, de somnolence ou d'une vision trouble, en particulier en début de traitement. Si vous ressentez ce type de symptômes, ne conduisez, ni n'utilisez aucune machine.

3. COMMENT PRENDRE EXALIEF

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Chez l'adulte

Il existe deux posologies différentes pour l'adulte :

Dose en début de traitement

400 mg une fois par jour pendant une ou deux semaines, puis augmentation de la dose jusqu'à la dose d'entretien. Votre médecin décidera si vous devez prendre cette dose pendant une ou deux semaines.

Dose d'entretien

La dose d'entretien habituelle est de 800 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse à Exalief, il est possible d'augmenter votre dose jusqu'à 1200 mg une fois par jour.

Sujet âgé (âgé de plus de 65 ans)

Si vous avez plus de 65 ans, votre médecin décidera de la dose qui convient le mieux.

Troubles rénaux

Si vous avez des problèmes de reins, vous recevrez généralement une dose moins forte d'Exalief. Votre médecin décidera de la dose qui vous convient le mieux. Exalief ne doit pas être utilisé si vous souffrez de problèmes sévères des reins.

Troubles hépatiques

La dose est la même que chez l'adulte. Notez toutefois qu'Exalief ne doit pas être utilisé en cas de problèmes hépatiques sévères. Demandez plus d'informations à votre médecin si vous avez des doutes sur la dose qui vous convient le mieux.

Mode et voie d'administration

Comprimé à avaler avec un verre d'eau.

Si vous avez pris plus d'Exalief que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus d'Exalief que vous n'auriez dû, contactez un médecin immédiatement ou dirigez-vous immédiatement au service des urgences d'un hôpital. Prenez votre boîte de médicament avec vous. Ainsi, le médecin qui vous examinera saura exactement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Exalief

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le aussitôt que vous vous en apercevez et continuez votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Exalief

N'arrêtez jamais votre traitement brutalement, ou vous pourriez voir la fréquence de vos crises augmenter. Seul votre médecin peut décider de la durée de votre traitement par Exalief. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement par Exalief, il en diminuera la dose progressivement. Il est important de bien suivre ses instructions afin d'éviter que vos symptômes ne s'aggravent.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Exalief peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent s'avérer très graves. Si vous ressentez ce type de symptômes, arrêtez de prendre Exalief et contactez un médecin immédiatement ou allez directement à l'hôpital, car il est possible que vous deviez prendre un traitement d'urgence :

- Éruption cutanée, problèmes pour respirer ou déglutir (avaler), gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue. Ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.

Les effets indésirables possibles sont classés par fréquence, selon la convention suivante :

Très fréquents (touchent plus d'1 patient sur 10)

Fréquents (touchent entre 1 et 10 patients sur 100)

Peu fréquents (touchent entre 1 et 10 patients sur 1000)

Rares (touchent entre 1 et 10 patients sur 10 000)

Très rares (touchent moins de 1 patient sur 10 000)

Les effets indésirables **très fréquents** sont :

- Tête qui tourne ou envie de dormir

Les effets indésirables **fréquents** sont :

- Manque d'équilibre ou sensation que le sol tourne ou flotte
- Nausées ou vomissements
- Maux de tête
- Diarrhée
- Vision double ou floue
- Difficulté à se concentrer
- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Tremblements
- Maladresse
- Éruption cutanée
- Fourmillement et picotements dans les mains et les pieds

Les effets indésirables **peu fréquents** sont :

- Allergies
- Aggravation des crises
- Hypothyroïdie (les symptômes incluent une intolérance au froid, un épaissement de la langue, des ongles ou des cheveux fins et cassants et une faible température corporelle).
- Augmentation du taux de graisses circulant dans le sang
- Troubles du sommeil
- Problèmes de foie
- Hypo ou hypertension ou chute de la pression artérielle au passage de la position assise à la position debout
- Analyses sanguines montrant un faible taux de sodium ou une baisse du nombre de globules rouges

- Déshydratation
- Mouvements involontaires des yeux, vision floue, yeux rouges ou douleurs au niveau des yeux
- Chutes
- Troubles de la mémoire ou oublis
- Pleurs, dépression, nervosité ou confusion, manque d'intérêt ou d'émotion pour les choses
- Incapacité à parler ou à écrire ou à comprendre le langage parlé ou écrit
- Agitation
- Irritabilité
- Troubles de l'humeur ou hallucinations
- Difficulté à parler
- Saignements de nez
- Douleur à la poitrine
- Perte de poids et mauvais état général (cachexie)
- Engourdissement dans une quelconque partie du corps
- Sensations de brûlure
- Troubles de l'odeur et/ou du goût
- Douleurs ou tintements dans les oreilles (acouphènes)
- Gonflement des jambes et des bras
- Brûlures d'estomac, troubles gastriques, douleurs abdominales, gaz et gêne abdominale ou bouche sèche
- Sang dans les selles
- Inflammation des gencives, de la bouche ou mal aux dents
- Déglutition (action d'avaler) douloureuse
- Sueurs ou sécheresse de la peau
- Modification de l'apparence des ongles ou de la peau (ex. peau rougeâtre)
- Perte des cheveux
- Règles irrégulières
- Augmentation de la production d'urine au cours de la nuit
- Infection des voies urinaires
- Sensation générale de mal-être ou frissons
- Augmentation ou diminution de l'appétit
- Perte de poids ou augmentation importante du poids
- Douleurs musculaires
- Douleurs dans le dos ou dans le cou
- Extrémités froides
- Rythme cardiaque plus rapide, plus lent ou irrégulier
- Somnolence (envie de dormir)
- Troubles du mouvement d'origine neurologique entraînant la contraction des muscles et l'apparition de mouvements involontaires et répétitifs ou de postures anormales (les symptômes incluent des tremblements, des douleurs et des crampes).
- Syndrome du côlon irritable (SCI) (les symptômes incluent la présence de crampes intestinales chroniques et une diarrhée ou une constipation).

Les effets indésirables **rare**s sont :

- Une baisse du nombre de plaquettes dans le sang conduisant à un risque accru de saignements ou d'ecchymoses (bleus)
- Douleurs sévères dans le dos et l'estomac
- Baisse du nombre de globules blancs avec augmentation du risque d'infections

L'utilisation d'Exalief est associée à une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Des effets indésirables liés à cette anomalie de l'ECG (ex. évanouissement et ralentissement du rythme cardiaque) peuvent survenir.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER EXALIEF

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Exalief après la date de péremption mentionnée sur les plaquettes, le flacon et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de conditions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Exalief

- La substance active est l'acétate d'eslicarbazépine. Chaque comprimé contient 600 mg d'acétate d'eslicarbazépine.
- Les autres composants sont : povidone K29/32, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Exalief et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Exalief 600 mg sont blancs et de forme oblongue. Ils portent la mention « ESL 600 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face permettant de diviser le comprimé en deux demi-doses égales.

Les comprimés sont disponibles en plaquettes dans des boîtes de 30 ou 60 comprimés, ainsi qu'en flacons (HDPE) munis d'une fermeture de sécurité enfant dans des boîtes de 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Exalief 800 mg comprimés

Acétate d'eslicarbazépine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Exalief et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exalief
3. Comment prendre Exalief
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Exalief
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE EXALIEF ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Exalief appartient à la famille des médicaments antiépileptiques, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, une maladie au cours de laquelle la personne souffre de convulsions ou de « crises » à répétition.

Exalief est indiqué chez les patients adultes qui prennent déjà un autre médicament antiépileptique et qui continuent pourtant à présenter des crises touchant une partie de leur cerveau (crises partielles). Ce type de crises peut être suivi ou non d'un autre type de crises touchant la totalité du cerveau (généralisation secondaire).

Exalief vous a été prescrit par votre médecin afin de réduire le nombre de crises.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT DE PRENDRE EXALIEF

Ne prenez jamais Exalief :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active (acétate d'eslicarbazépine) ou à d'autres dérivés des carboxamides (ex. carbamazépine ou oxcarbazépine, médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie) ou à l'un des autres composants contenus dans Exalief
- si vous souffrez d'un certain type de troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire (AV) du 2^{ème} ou 3^{ème} degré)

Faites attention avec Exalief

Contactez immédiatement votre médecin :

- en cas d'éruption cutanée, d'une difficulté à avaler ou à respirer, d'un gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.
- si vous souffrez de confusion mentale, d'une aggravation des crises ou d'une diminution de votre état de conscience, car ces symptômes peuvent être le signe d'une hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang).

Parlez-en avec votre médecin :

- si vous avez des problèmes de reins, car votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose d'Exalief. Notez qu'Exalief ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale sévère.
- si vous avez des problèmes de foie. Exalief ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant de problèmes hépatiques sévères.
- si vous prenez un médicament susceptible d'entraîner une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Si vous avez un doute à ce sujet, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.
- si vous souffrez/avez souffert d'une maladie du cœur comme l'insuffisance cardiaque ou la crise cardiaque.
- si vous souffrez de crises débutant par une décharge électrique diffuse touchant les deux côtés du cerveau

Il est possible qu'Exalief entraîne l'apparition de vertiges et/ou de somnolence, en particulier en début de traitement. La prise d'Exalief exige donc une prudence toute particulière afin d'éviter l'apparition de chutes accidentelles.

Un petit nombre de personnes ayant pris des antiépileptiques ont eu des pensées d'automutilation ou suicidaires. Si vous avez ces pensées au cours de votre traitement par Exalief, contactez votre médecin immédiatement.

Enfants

Exalief ne doit être prescrit ni chez l'enfant, ni chez l'adolescent.

Prise d'autres médicaments

- Indiquez à votre médecin si vous prenez de la phénytoïne (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car il est possible qu'il doive en ajuster la dose.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez de la carbamazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie), car votre dose peut devoir être ajustée et les effets secondaires suivants d'Exalief peuvent survenir plus fréquemment : vision double, coordination anormale et vertiges.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez de la simvastatine (une substance utilisée pour abaisser le niveau de cholestérol) car votre dose peut devoir être ajustée.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez un anticoagulant appelé warfarine.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez des antidépresseurs tricycliques, comme l'amitriptyline.
- Indiquez à votre médecin si vous prenez des contraceptifs hormonaux/oraux. Exalief a un effet sur les contraceptifs hormonaux comme la pilule et peut en diminuer l'efficacité. Il est par conséquent recommandé d'utiliser d'autres formes de contraception sûres et efficaces pendant tout le traitement par Exalief et jusqu'à la fin de votre cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé.
- Ne prenez jamais d'oxcarbazépine (une substance utilisée dans le traitement de l'épilepsie) avec Exalief, car la sécurité d'emploi de leur association n'est pas établie.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci au cas où l'un d'entre eux aurait un effet sur l'action d'Exalief ou si Exalief aurait un quelconque effet sur leur action.

Aliments et boissons

Les comprimés d'Exalief peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, parlez-en immédiatement avec votre médecin. Vous ne devez prendre Exalief pendant la grossesse que si votre médecin vous l'a prescrit.

Les études menées ont montré une augmentation du risque de malformations congénitales (malformations chez le nouveau-né) chez les enfants dont la mère était traitée par antiépileptiques. En revanche, vous ne devez pas interrompre un traitement antiépileptique efficace, étant donné que l'aggravation des symptômes pourrait s'avérer préjudiciable à la fois pour la mère et pour le fœtus.

Vous ne devez jamais allaiter au cours d'un traitement avec Exalief. Le passage d'Exalief dans le lait maternel n'est pas connu.

Voir la rubrique « Prise d'autres médicaments » pour plus d'informations sur la contraception.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible qu'Exalief entraîne l'apparition de vertiges, de somnolence ou d'une vision trouble, en particulier en début de traitement. Si vous ressentez ce type de symptômes, ne conduisez, ni n'utilisez aucune machine.

3. COMMENT PRENDRE EXALIEF

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Chez l'adulte

Il existe deux posologies différentes pour l'adulte :

Dose en début de traitement

400 mg une fois par jour pendant une ou deux semaines, puis augmentation de la dose jusqu'à la dose d'entretien. Votre médecin décidera si vous devez prendre cette dose pendant une ou deux semaines.

Dose d'entretien

La dose d'entretien habituelle est de 800 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse à Exalief, il est possible d'augmenter votre dose jusqu'à 1200 mg une fois par jour.

Sujet âgé (âgé de plus de 65 ans)

Si vous avez plus de 65 ans, votre médecin décidera de la dose qui convient le mieux.

Troubles rénaux

Si vous avez des problèmes de reins, vous recevrez généralement une dose moins forte d'Exalief. Votre médecin décidera de la dose qui vous convient le mieux. Exalief ne doit pas être utilisé si vous souffrez de problèmes sévères des reins.

Troubles hépatiques

La dose est la même que chez l'adulte. Notez toutefois qu'Exalief ne doit pas être utilisé en cas de problèmes hépatiques sévères. Demandez plus d'informations à votre médecin si vous avez des doutes sur la dose qui vous convient le mieux.

Mode et voie d'administration

Comprimé à avaler avec un verre d'eau.

Si vous avez pris plus d'Exalief que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus d'Exalief que vous n'auriez dû, contactez un médecin immédiatement ou dirigez-vous immédiatement au service des urgences d'un hôpital. Prenez votre boîte de médicament avec vous. Ainsi, le médecin qui vous examinera saura exactement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Exalief

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le aussitôt que vous vous en apercevez et continuez votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Exalief

N'arrêtez jamais votre traitement brutalement, ou vous pourriez voir la fréquence de vos crises augmenter. Seul votre médecin peut décider de la durée de votre traitement par Exalief. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement par Exalief, il en diminuera la dose progressivement. Il est important de bien suivre ses instructions afin d'éviter que vos symptômes ne s'aggravent.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Exalief peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent s'avérer très graves. Si vous ressentez ce type de symptômes, arrêtez de prendre Exalief et contactez un médecin immédiatement ou allez directement à l'hôpital, car il est possible que vous deviez prendre un traitement d'urgence :

- Éruption cutanée, problèmes pour respirer ou déglutir (avaler), gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue. Ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique.

Les effets indésirables possibles sont classés par fréquence, selon la convention suivante :

Très fréquents (touchent plus d'1 patient sur 10)

Fréquents (touchent entre 1 et 10 patients sur 100)

Peu fréquents (touchent entre 1 et 10 patients sur 1000)

Rares (touchent entre 1 et 10 patients sur 10 000)

Très rares (touchent moins de 1 patient sur 10 000)

Les effets indésirables **très fréquents** sont :

- Tête qui tourne ou envie de dormir

Les effets indésirables **fréquents** sont :

- Manque d'équilibre ou sensation que le sol tourne ou flotte
- Nausées ou vomissements
- Maux de tête
- Diarrhée
- Vision double ou floue
- Difficulté à se concentrer
- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Tremblements
- Maladresse
- Éruption cutanée
- Fourmillement et picotements dans les mains et les pieds

Les effets indésirables **peu fréquents** sont :

- Allergies
- Aggravation des crises
- Hypothyroïdie (les symptômes incluent une intolérance au froid, un épaissement de la langue, des ongles ou des cheveux fins et cassants et une faible température corporelle).
- Augmentation du taux de graisses circulant dans le sang
- Troubles du sommeil
- Problèmes de foie
- Hypo ou hypertension ou chute de la pression artérielle au passage de la position assise à la position debout
- Analyses sanguines montrant un faible taux de sodium ou une baisse du nombre de globules rouges

- Déshydratation
- Mouvements involontaires des yeux, vision floue, yeux rouges ou douleurs au niveau des yeux
- Chutes
- Troubles de la mémoire ou oublis
- Pleurs, dépression, nervosité ou confusion, manque d'intérêt ou d'émotion pour les choses
- Incapacité à parler ou à écrire ou à comprendre le langage parlé ou écrit
- Agitation
- Irritabilité
- Troubles de l'humeur ou hallucinations
- Difficulté à parler
- Saignements de nez
- Douleur à la poitrine
- Perte de poids et mauvais état général (cachexie)
- Engourdissement dans une quelconque partie du corps
- Sensations de brûlure
- Troubles de l'odeur et/ou du goût
- Douleurs ou tintements dans les oreilles (acouphènes)
- Gonflement des jambes et des bras
- Brûlures d'estomac, troubles gastriques, douleurs abdominales, gaz et gêne abdominale ou bouche sèche
- Sang dans les selles
- Inflammation des gencives, de la bouche ou mal aux dents
- Déglutition (action d'avaler) douloureuse
- Sueurs ou sécheresse de la peau
- Modification de l'apparence des ongles ou de la peau (ex. peau rougeâtre)
- Perte des cheveux
- Règles irrégulières
- Augmentation de la production d'urine au cours de la nuit
- Infection des voies urinaires
- Sensation générale de mal-être ou frissons
- Augmentation ou diminution de l'appétit
- Perte de poids ou augmentation importante du poids
- Douleurs musculaires
- Douleurs dans le dos ou dans le cou
- Extrémités froides
- Rythme cardiaque plus rapide, plus lent ou irrégulier
- Somnolence (envie de dormir)
- Troubles du mouvement d'origine neurologique entraînant la contraction des muscles et l'apparition de mouvements involontaires et répétitifs ou de postures anormales (les symptômes incluent des tremblements, des douleurs et des crampes).
- Syndrome du côlon irritable (SCI) (les symptômes incluent la présence de crampes intestinales chroniques et une diarrhée ou une constipation).

Les effets indésirables **rare**s sont :

- Une baisse du nombre de plaquettes dans le sang conduisant à un risque accru de saignements ou d'ecchymoses (bleus)
- Douleurs sévères dans le dos et l'estomac
- Baisse du nombre de globules blancs avec augmentation du risque d'infections

L'utilisation d'Exalief est associée à une anomalie de l'ECG (électrocardiogramme) appelée « allongement de l'intervalle PR ». Des effets indésirables liés à cette anomalie de l'ECG (ex. évanouissement et ralentissement du rythme cardiaque) peuvent survenir.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER EXALIEF

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Exalief après la date de péremption mentionnée sur les plaquettes, le flacon et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de conditions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Exalief

- La substance active est l'acétate d'eslicarbazépine. Chaque comprimé contient 800 mg d'acétate d'eslicarbazépine.
- Les autres composants sont : povidone K29/32, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Exalief et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés d'Exalief 800 mg sont blancs et de forme oblongue. Ils portent la mention « ESL 800 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face permettant de diviser le comprimé en deux demi-doses égales.

Les comprimés sont disponibles en plaquettes dans des boîtes de 20, 30, 60 ou 90 comprimés, ainsi qu'en flacons (HDPE) munis d'une fermeture de sécurité enfant dans des boîtes de 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.