

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exalief 400 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 400 mg di eslicarbazepina acetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse rotonde bianche biconvesse, con la scritta 'ESL 400' impressa su un lato e un'incisura sull'altro. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Exalief è indicato come terapia aggiuntiva negli adulti con crisi a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Exalief deve essere aggiunto alla terapia anticonvulsivante in atto. La dose iniziale consigliata è 400 mg una volta al giorno, da aumentare a 800 mg una volta al giorno dopo una o due settimane. In base alla risposta individuale si può aumentare la dose fino a 1200 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Anziani (oltre i 65 anni di età)

Procedere con cautela nel trattamento dei pazienti anziani dal momento che le informazioni sulla sicurezza dell'impiego di Exalief in questi pazienti sono limitate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Exalief in bambini al di sotto dei 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con insufficienza renale

Procedere con cautela nel trattamento dei pazienti con insufficienza renale aggiustando così il dosaggio in base alla clearance della creatinina (Cl_{CR}):

- $Cl_{CR} > 60$ ml/min: non sono necessari aggiustamenti posologici
- Cl_{CR} 30-60 ml/min: dose iniziale di 400 mg a giorni alterni per 2 settimane seguita dalla somministrazione giornaliera di 400 mg. È possibile tuttavia incrementare la dose in base alla risposta individuale
- $Cl_{CR} < 30$ ml/min: non disponendo di dati sufficienti se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con insufficienza renale grave.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti posologici. La farmacocinetica di eslicarbazepina non è stata valutata nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) per cui se ne sconsiglia l'uso in questi pazienti.

Modo di somministrazione

Exalief può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della carboxamide (es. carbamazepina, oxcarbazepina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado accertato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Exalief è stato associato ad alcune reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, come capogiro e sonnolenza, che potrebbero aumentare l'incidenza di lesioni accidentali.

Exalief potrebbe ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Quando si utilizza Exalief si raccomanda l'uso aggiuntivo di mezzi contraccettivi non ormonali (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Come per altri medicinali antiepilettici, qualora sia necessario interrompere l'uso di Exalief si raccomanda di sospenderlo in modo graduale per contenere il più possibile il potenziale incremento della frequenza delle convulsioni.

Si sconsiglia l'uso concomitante di Exalief e oxcarbazepina per il pericolo di sovraesposizione ai metaboliti attivi.

Non si ha esperienza a proposito della sospensione dell'uso concomitante di medicinali antiepilettici durante il trattamento con Exalief (passaggio alla monoterapia).

Un'eruzione si è sviluppata come reazione avversa nell'1,1% di tutta la popolazione trattata con Exalief negli studi controllati con placebo sull'uso aggiuntivo in pazienti epilettici. Se compaiono segni o sintomi di ipersensibilità si deve sospendere Exalief.

Non sono stati riportati casi di reazioni cutanee gravi con eslicarbazepina acetato. E' stata dimostrata una stretta associazione tra la presenza dell'allele HLA-B*1502 nei soggetti di origine cinese Han e thailandese e il rischio di sviluppare la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) durante il trattamento con carbamazepina. Nei limiti del possibile quindi, prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o con composti chimicamente correlati si deve effettuare uno screening di questo allele tra i soggetti di origine cinese Han e thailandese. Nelle altre etnie la presenza dell'allele HLA-B*1502 è trascurabile. Nella popolazione caucasica l'allele HLA-B*1502 non è associato alla SSJ.

In meno dell'1% dei pazienti trattati con Exalief è stata riportata iponatremia come reazione avversa. Nella maggior parte dei casi l'iponatremia è asintomatica, tuttavia può essere accompagnata da sintomi clinici come il peggioramento delle crisi, la confusione, la riduzione del livello di coscienza. La frequenza dell'iponatremia è aumentata con l'aumentare della dose di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con preesistente nefropatia che induca iponatremia o in pazienti in trattamento concomitante con medicinali che potrebbero essi stessi indurre iponatremia (es. diuretici, desmopressina), si devono controllare i livelli di sodiemia prima e durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Inoltre gli stessi livelli devono essere valutati qualora insorgano i segni clinici dell'iponatremia. Negli altri casi, i livelli di sodiemia devono essere controllati nell'ambito degli esami di laboratorio di routine. Qualora si sviluppi un'iponatremia clinicamente rilevante è necessario sospendere Exalief.

Non è stato studiato l'effetto di Exalief sulle crisi primarie generalizzate. Pertanto se ne sconsiglia l'uso in questi pazienti.

Negli studi clinici con eslicarbazepina acetato sono stati osservati allungamenti dell'intervallo PR. È necessario procedere con cautela nei pazienti con condizioni cliniche (es. bassi livelli di tiroxina, anomalie della conduzione cardiaca) o che assumono medicinali concomitanti, di cui sia nota l'associazione con l'allungamento dell'intervallo PR.

È necessario procedere con cautela nel trattamento dei pazienti con insufficienza renale, regolando la dose in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Non disponendo di dati sufficienti se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con $CL_{CR} < 30$ ml/min.

I dati clinici nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata sono limitati e mancano del tutto i dati clinici e di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza grave; per questo Exalief deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata mentre se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con insufficienza epatica grave.

Ideazione e comportamento suicidario sono stati riportati in pazienti trattati con principi attivi antiepilettici in diverse indicazioni. Inoltre una metanalisi di studi controllati con placebo su medicinali antiepilettici ha mostrato un piccolo incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un maggior rischio per l'eslicarbazepina acetato. Quindi si devono tenere sotto controllo i pazienti alla ricerca di segni di ideazione e comportamenti suicidari e si deve prendere in considerazione un trattamento appropriato. Si devono avvertire i pazienti (e coloro che li assistono) di consultare un medico qualora comparissero segni di ideazione o comportamento suicidario.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina, eliminata principalmente attraverso la glucuronidazione. *In vitro* eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e della UDP-glucuronil transferasi. *In vivo* eslicarbazepina ha mostrato un effetto inducente sul metabolismo dei medicinali eliminati prevalentemente dopo essere stati metabolizzati per mezzo del CYP3A4. Pertanto può essere necessario un aumento del dosaggio dei medicinali metabolizzati principalmente per mezzo del CYP3A4, se usati in concomitanza con Exalief. L'eslicarbazepina *in vivo* può avere un effetto inducente sul metabolismo di medicinali eliminati prevalentemente per mezzo di coniugazione tramite la UDP-glucuronil transferasi. Quando si inizia o si interrompe il trattamento con Exalief, o quando si modifica la dose, possono essere necessarie 2 o 3 settimane per raggiungere il nuovo livello di attività enzimatica. Quando si utilizza Exalief appena prima o in associazione ad altri medicinali che richiedono una correzione del dosaggio se somministrati con Exalief, si deve tenere conto di questo lasso di tempo. Eslicarbazepina possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19. Di conseguenza in caso di somministrazione concomitante di dosi elevate di eslicarbazepina acetato e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C19 possono verificarsi delle interazioni.

Interazioni con altri medicinali antiepilettici

Carbamazepina

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno e di carbamazepina 400 mg due volte al giorno ha evidenziato un decremento medio del 32% nell'esposizione al metabolita attivo eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto all'induzione della glucuronidazione. Non sono state rilevate variazioni nell'esposizione alla carbamazepina o al suo metabolita carbamazepina eposside. In base alla risposta individuale, può essere necessario un aumento del dosaggio di Exalief se usato in concomitanza con carbamazepina. I risultati degli studi sui pazienti hanno mostrato che il trattamento concomitante ha aumentato il rischio delle seguenti reazioni avverse: diplopia (11,4% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,4% dei soggetti senza assunzione concomitante di

carbamazepina), coordinazione anormale (6,7% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,7% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), e capogiro (30,0% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 11,5% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina). Non si può escludere il rischio di un aumento di altre reazioni avverse specifiche provocate dalla somministrazione concomitante di carbamazepina e eslicarbazepina acetato.

Fenitoina

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1200 mg una volta al giorno, e di fenitoina ha comportato un decremento medio del 31-33% nell'esposizione al metabolita attivo, eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto a un'induzione della glucuronidazione, e un incremento medio del 31-35% nell'esposizione alla fenitoina, molto probabilmente dovuto a un'inibizione del CYP2C19. In base alla risposta individuale potrebbe essere necessario aumentare il dosaggio di Exalief e ridurre quello della fenitoina.

Lamotrigina

La glucuronidazione è la principale via metabolica sia per l'eslicarbazepina sia per la lamotrigina, per cui ci si potrebbe attendere un'interazione. Uno studio su soggetti sani con 1200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato ha evidenziato una interazione farmacocinetica mediamente trascurabile (riduzione del 15% dell'esposizione alla lamotrigina) tra eslicarbazepina acetato e lamotrigina e quindi non è necessario alcun aggiustamento posologico. A causa della variabilità interindividuale tuttavia, in alcuni individui l'effetto potrebbe essere clinicamente rilevante.

Topiramato

In uno studio su soggetti sani la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1200 mg una volta al giorno, e di topiramato non ha evidenziato variazioni significative nell'esposizione a eslicarbazepina, ma un decremento del 18% nell'esposizione al topiramato, molto probabilmente dovuto a una ridotta biodisponibilità del topiramato. Non è necessario alcun aggiustamento posologico.

Valproato e levetiracetam

Un'analisi della farmacocinetica di popolazione degli studi di fase III in pazienti epilettici adulti ha indicato che la somministrazione concomitante con valproato o levetiracetam non ha influito sull'esposizione alla eslicarbazepina ma ciò non è stato verificato in studi convenzionali sull'interazione.

Altri medicinali

Contraccettivi orali

La somministrazione di eslicarbazepina 1200 mg una volta al giorno a donne che assumevano un contraccettivo orale combinato ha mostrato un decremento medio del 37% e del 42% dell'esposizione sistemica rispettivamente a levonorgestrel ed etinilestradiolo, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Quindi le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo adeguato durante il trattamento con Exalief e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Simvastatina

Uno studio su soggetti sani ha evidenziato un decremento medio del 50% nell'esposizione sistemica alla simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Può essere necessario un aumento del dosaggio di simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato.

Warfarin

La somministrazione concomitante di 1200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina con warfarin ha evidenziato un decremento limitato (23%) ma statisticamente significativo nell'esposizione all'S-warfarin. Non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica dell'R-warfarin o sulla coagulazione. Tuttavia, a causa della variabilità interindividuale dell'interazione è necessario un monitoraggio particolarmente attento del tempo dell'INR nelle prime settimane dopo l'inizio o la conclusione del trattamento concomitante di warfarin ed eslicarbazepina acetato.

Digossina

Uno studio su soggetti sani non ha mostrato alcun effetto di eslicarbazepina acetato alla dose di 1200 mg una volta al giorno sulla farmacocinetica della digossina, suggerendo che eslicarbazepina acetato non abbia alcun effetto sulla proteina trasportatrice glicoproteina-P.

Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO)

Sulla base della correlazione strutturale di eslicarbazepina acetato con gli antidepressivi triciclici, in via teorica è possibile un'interazione tra eslicarbazepina acetato e gli inibitori delle MAO.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Rischio correlato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia la prevalenza delle malformazioni è da due a tre volte superiore rispetto al tasso del 3% circa nella popolazione generale. Quelle riportate con maggiore frequenza sono il labbro leporino, le malformazioni cardiache e i difetti del tubo neurale. La terapia con più medicinali antiepilettici potrebbe essere associata a un rischio di malformazioni congenite più elevato rispetto alla monoterapia, per cui è importante attenersi alla monoterapia ogni qualvolta sia possibile. Alle donne che è probabile rimangano incinte o che sono in età fertile si deve fornire una consulenza specialistica. Quando una donna programma una gravidanza si deve riesaminare l'esigenza della terapia antiepilettica. Non si deve interrompere improvvisamente la terapia antiepilettica in quanto ciò potrebbe scatenare delle crisi, con serie conseguenze sia per la madre, sia per il bambino.

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di eslicarbazepina acetato in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere Fertilità). Se una donna in trattamento con eslicarbazepina acetato rimane incinta o programma una gravidanza, si deve rivalutare attentamente l'uso di Exalief. Si devono somministrare i dosaggi minimi efficaci e nei limiti del possibile si deve preferire la monoterapia, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza. Alle pazienti si deve fornire una consulenza circa la possibilità di un più elevato rischio di malformazioni e l'opportunità di uno screening prenatale.

Monitoraggio e prevenzione

I medicinali antiepilettici potrebbero concorrere al deficit di acido folico, una delle possibili cause concomitanti di anomalie del feto. Si raccomanda l'integrazione di acido folico prima e durante la gravidanza. Non essendo dimostrata l'efficacia di tale integrazione, si può offrire una diagnosi prenatale specifica anche alle donne trattate con un'integrazione di acido folico.

Nel neonato

Nel neonato sono stati riportati disturbi emorragici causati da medicinali antiepilettici. Per precauzione si deve somministrare vitamina K come misura preventiva durante le ultime settimane di gravidanza e al neonato.

Donne in età fertile/contraccezione

Eslicarbazepina acetato interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Pertanto, durante il trattamento e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento deve essere usato un altro metodo anticoncezionale efficace e sicuro.

Allattamento

Non si sa se eslicarbazepina acetato sia escreto nel latte materno umano. Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di eslicarbazepina nel latte materno. Dal momento che non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno, durante il trattamento con Exalief si deve interrompere l'allattamento al seno.

Fertilità

I potenziali effetti avversi di eslicarbazepina acetato sulla fertilità della generazione parentale e F1 sono stati valutati su ratti e topi. Uno studio sulla fertilità condotto su ratti maschi e femmine ha evidenziato una

compromissione della fertilità femminile dovuta alla somministrazione di eslicarbazepina acetato. In uno studio sulla fertilità condotto sui topi si sono riscontrati effetti sullo sviluppo degli embrioni; tuttavia, tali effetti potevano essere riconducibili anche al ridotto numero di corpi lutei e pertanto evidenziare una compromissione della fertilità. Nel topo aumentava l'incidenza complessiva di anomalie maggiori e l'incidenza di anomalie maggiori a carico dello scheletro. Non si sono osservati effetti sui parametri della fertilità F1 in ratti e topi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. In alcuni pazienti potrebbero insorgere capogiro, sonnolenza o disturbi visivi, soprattutto all'inizio del trattamento. Pertanto si devono avvisare i pazienti di una possibile compromissione delle capacità fisiche e/o mentali necessarie all'uso di macchinari o alla guida di veicoli e si deve consigliare loro di non svolgere tali attività fino a quando non venga accertata l'assenza di effetti sulle suddette capacità.

4.8 Effetti indesiderati

In studi controllati con placebo che hanno coinvolto 1192 pazienti adulti con crisi a esordio parziale (856 pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e 336 trattati con placebo), il 45,3% dei pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e il 24,4% dei pazienti trattati con placebo ha sviluppato reazioni avverse.

Le reazioni avverse sono state in genere di intensità lieve o moderata e sono insorte prevalentemente durante le prime settimane di trattamento con eslicarbazepina acetato.

Nella tabella qui sotto sono elencate, per sistemi e organi e per frequenza, tutte le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza maggiore che con il placebo e presenti numericamente in più di 1 paziente: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie endocrini			Ipotiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito aumentato, Appetito ridotto, iponatremia, squilibrio elettrolitico, cachessia, disidratazione, obesità	
Disturbi psichiatrici			Insomnia, apatia, depressione, nervosismo, agitazione, irritabilità, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, stato confusionale, sbalzi di umore, pianto, ritardo psicomotorio, stress, disturbo psicotico	

Patologie del sistema nervoso	Capogiro*, sonnolenza.	Cefalea, coordinazione anormale* alterazione dell'attenzione, tremore	Compromissione della memoria, disturbo dell'equilibrio, amnesia, ipersonnia, sedazione, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, squilibrio del sistema nervoso autonomo, atassia cerebellare, sindrome cerebellare, convulsione da grande male, neuropatia periferica, disturbo del ritmo delle fasi del sonno, nistagmo, disturbo del linguaggio, disartria, ipoestesia, ageusia, sensazione di bruciore	
Patologie dell'occhio		Diplopia*, visione offuscata	Disturbo visivo, oscillopsia, disturbo del movimento binoculare dell'occhio, iperemia oculare, movimento saccadico oculare, dolore oculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	Otalgia, ipoacusia, tinnito	
Patologie cardiache			Palpitazioni, bradicardia, bradicardia sinusale	
Patologie vascolari			Iperensione, ipotensione, ipotensione ortostatica	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Disfonia, epistassi, dolore toracico	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito, diarrea	Dispepsia, gastrite, dolore addominale, bocca secca, fastidio addominale, distensione dell'addome, duodenite, fastidio epigastrico, iperplasia gengivale, gengivite, sindrome dell'intestino irritabile, melena, odinofagia, fastidio allo stomaco, stomatite, mal di denti	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Patologia epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Alopecia, cute secca, iperidrosi, eritema, patologia delle unghie, patologia della cute	

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia, dolore dorsale, dolore al collo	
Patologie renali e urinarie			Nicturia, infezione delle vie urinarie	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Mestruazioni irregolari	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, alterazione dell'andatura	Astenia, malessere, brividi, edema periferico, reazione avversa da farmaci, sensazione di freddo alle estremità	
Esami diagnostici			Riduzione della pressione arteriosa, riduzione del peso, riduzione della pressione arteriosa diastolica, aumento della pressione arteriosa, riduzione della pressione arteriosa sistolica, riduzione della sodiemia, riduzione dell'ematocrito, riduzione dell'emoglobina, aumento della frequenza cardiaca, aumento delle transaminasi, aumento dei trigliceridi, riduzione della triiodotironina libera (T3), riduzione della tiroxina libera (T4)	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Tossicità da farmaci, caduta, traumatismo articolare, avvelenamento, traumatismo della cute	

* In pazienti trattati contemporaneamente con carbamazepina ed eslicarbazepina acetato in studi controllati con placebo, la diplopia, la coordinazione anormale e i capogiro sono stati riportati con maggiore frequenza.

L'uso di eslicarbazepina acetato si associa all'incremento dell'intervallo PR. Possono verificarsi le reazioni avverse che si associano all'allungamento dell'intervallo PR (es. blocco AV, sincope, bradicardia). Nei pazienti trattati con eslicarbazepina acetato non è mai stato osservato blocco AV di secondo grado (o più).

Nel corso degli studi controllati con placebo del programma sull'epilessia con eslicarbazepina acetato non si sono verificate reazioni avverse rare quali depressione midollare, reazioni anafilattiche, gravi reazioni cutanee (es. sindrome di Stevens-Johnson), lupus eritematoso sistemico o gravi aritmie cardiache. Tuttavia tali reazioni sono state riportate con oxcarbazepina, per cui non si può escludere che si verifichino in seguito al trattamento con Exalief.

4.9 Sovradosaggio

In casi di sovradosaggio accidentale con Exalief sono stati osservati sintomi a carico del sistema nervoso centrale come vertigini, instabilità nella deambulazione ed emiparesi. Non si conoscono antidoti specifici. A seconda delle necessità si deve somministrare un trattamento sintomatico e di supporto. Se necessario è

possibile eliminare efficacemente i metaboliti di eslicarbazepina acetato con l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbossamide, codice ATC: N03AF04

Meccanismo d'azione

I meccanismi d'azione di eslicarbazepina acetato non sono noti con esattezza. Tuttavia studi elettrofisiologici *in vitro* indicano che eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti stabilizzano lo stato inattivato dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, impedendone il ritorno allo stato attivato e quindi mantenendo al firing neuronale ripetitivo.

Effetto farmacodinamico

Eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti attivi hanno impedito lo sviluppo di crisi in modelli non clinici predittivi dell'efficacia anticonvulsivante nell'uomo. Nell'uomo l'attività farmacologica di eslicarbazepina acetato si esplica prevalentemente attraverso il metabolita attivo eslicarbazepina.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di eslicarbazepina acetato sono state dimostrate in tre studi di fase III in doppio cieco controllati con placebo in 1049 pazienti adulti con epilessia parziale refrattaria al trattamento con 1-3 medicinali antiepilettici concomitanti. In questi studi, tra i medicinali concomitanti non erano ammessi oxcarbazepina e felbamato. Eslicarbazepina acetato è stato studiato alle dosi di 400 mg, 800 mg e 1200 mg, una volta al giorno. Eslicarbazepina acetato alla dose di 800 mg e 1200 mg una volta al giorno è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza delle crisi nell'arco di un periodo di mantenimento di 12 settimane.

In tutti gli studi di fase III, la percentuale dei soggetti con una riduzione del 50% della frequenza delle crisi è stata del 19% per il placebo, del 21% per eslicarbazepina acetato 400 mg, del 34% per eslicarbazepina acetato 800 mg e del 36% per eslicarbazepina acetato 1200 mg al giorno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato di solito rimangono al di sotto del limite di quantificazione. Il T_{max} di eslicarbazepina si raggiunge 2 o 3 ore dopo la somministrazione. La quantità dei metaboliti recuperati nelle urine corrisponde a oltre il 90% di una dose di eslicarbazepina acetato, dal che si può dedurre che la biodisponibilità sia elevata.

Distribuzione

Il legame di eslicarbazepina con le proteine plasmatiche è piuttosto basso (<40%) e indipendente dalla concentrazione. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che la presenza di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide non influisce in modo rilevante sul legame con le proteine plasmatiche. La presenza di eslicarbazepina non ha influito significativamente sul legame di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide.

Biotrasformazione

Eslicarbazepina acetato viene biotrasformato rapidamente e in grande quantità nel suo principale metabolita attivo eslicarbazepina attraverso il metabolismo idrolitico di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) di eslicarbazepina si raggiungono 2-3 ore dopo la somministrazione e quelle dello stato stazionario dopo 4 o 5 giorni di somministrazione una volta al giorno; questo dato è compatibile con un'emivita effettiva nell'ordine di 20-24 ore. Negli studi su soggetti sani e su pazienti epilettici adulti, l'emivita apparente di eslicarbazepina è stata rispettivamente di 10-20 ore e 13-20 ore. I metaboliti secondari

nel plasma sono R-licarbazepina e oxcarbazepina, risultati attivi, e i glucuronoconiugati di eslicarbazepina acetato, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

Eslicarbazepina acetato non influisce sul proprio metabolismo o sulla propria clearance.

Negli studi con eslicarbazepina su epatociti umani freschi è stata osservata una modesta attivazione della glucuronidazione mediata da UGT1A1.

Escrezione

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale, nella forma immodificata e in quella glucuronoconiugata. Complessivamente, eslicarbazepina e il suo glucuronide corrispondono a più del 90% dei metaboliti totali escreti nelle urine, per due terzi circa nella forma immodificata e per un terzo circa come glucuronoconiugato.

Linearità/non linearità

Nell'intervallo compreso tra 400 e 1200 mg la farmacocinetica di eslicarbazepina è lineare e proporzionale alla dose sia nei soggetti sani, sia nei pazienti.

Anziani (oltre i 65 anni di età)

Il profilo farmacocinetico di eslicarbazepina acetato non subisce variazioni nei pazienti anziani con clearance della creatinina >60 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale. Uno studio su pazienti con insufficienza renale da lieve a grave ha dimostrato che la clearance dipende dalla funzione renale. Durante il trattamento con Exalief si consiglia di modificare il dosaggio nei pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

L'emodialisi rimuove dal plasma i metaboliti di eslicarbazepina acetato.

Insufficienza epatica

La farmacocinetica e il metabolismo di eslicarbazepina acetato sono stati valutati in soggetti sani e in pazienti con insufficienza epatica moderata, dopo somministrazione orale di dosi multiple. L'insufficienza epatica moderata non ha modificato la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata non sono consigliati aggiustamenti posologici (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica di eslicarbazepina non è stata valutata in pazienti con grave insufficienza epatica.

Sesso

Studi su soggetti sani e su pazienti hanno dimostrato che il sesso non incide sulla farmacocinetica di eslicarbazepina acetato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti avversi soltanto a esposizioni considerate significativamente inferiori ai livelli clinici di esposizione a eslicarbazepina (il principale metabolita farmacologicamente attivo di eslicarbazepina acetato). Pertanto non sono stati definiti margini di sicurezza basati su esposizioni comparative.

Segni di nefrotossicità sono stati osservati in studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto, ma non negli studi nel topo o nel cane e sono compatibili con un aggravamento della nefropatia cronica progressiva spontanea in questa specie.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel topo e nel ratto è stata osservata ipertrofia epatica centrolobulare mentre nello studio di cancerogenesi nel topo è stato osservato un aumento dell'incidenza dei tumori del fegato. Questi risultati sono compatibili con un'induzione degli enzimi epatici microsomiali, effetto non osservato nei pazienti in trattamento con eslicarbazepina acetato.

Gli studi di genotossicità con eslicarbazepina acetato non indicano alcun rischio particolare nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K 29/32
Sodio croscarmellosio
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse da 400 mg di Exalief sono confezionate in blister in alluminio/alluminio o in alluminio/PVC all'interno di scatole di cartone contenenti 7, 14 o 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/520/001-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21.04.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exalief 600 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 600 mg di eslicarbazepina acetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse oblunghe bianche, con la scritta 'ESL 600' impressa su un lato e un'incisura sull'altro. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Exalief è indicato come terapia aggiuntiva negli adulti con crisi a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Exalief deve essere aggiunto alla terapia anticonvulsivante in atto. La dose iniziale consigliata è 400 mg una volta al giorno, da aumentare a 800 mg una volta al giorno dopo una o due settimane. In base alla risposta individuale si può aumentare la dose fino a 1200 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Anziani (oltre i 65 anni di età)

Procedere con cautela nel trattamento dei pazienti anziani dal momento che le informazioni sulla sicurezza dell'impiego di Exalief in questi pazienti sono limitate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Exalief in bambini al di sotto dei 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con insufficienza renale

Procedere con cautela nel trattamento dei pazienti con insufficienza renale aggiustando così il dosaggio in base alla clearance della creatinina (Cl_{CR}):

- $Cl_{CR} > 60$ ml/min: non sono necessari aggiustamenti posologici
- Cl_{CR} 30-60 ml/min: dose iniziale di 400 mg a giorni alterni per 2 settimane seguita dalla somministrazione giornaliera di 400 mg. È possibile tuttavia incrementare la dose in base alla risposta individuale
- $Cl_{CR} < 30$ ml/min: non disponendo di dati sufficienti se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con insufficienza renale grave.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti posologici. La farmacocinetica di eslicarbazepina non è stata valutata nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) per cui se ne sconsiglia l'uso in questi pazienti.

Modo di somministrazione

Exalief può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della carboxamide (es. carbamazepina, oxcarbazepina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado accertato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Exalief è stato associato ad alcune reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, come capogiro e sonnolenza, che potrebbero aumentare l'incidenza di lesioni accidentali.

Exalief potrebbe ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Quando si utilizza Exalief si raccomanda l'uso aggiuntivo di mezzi contraccettivi non ormonali (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Come per altri medicinali antiepilettici, qualora sia necessario interrompere l'uso di Exalief si raccomanda di sospenderlo in modo graduale per contenere il più possibile il potenziale incremento della frequenza delle convulsioni.

Si sconsiglia l'uso concomitante di Exalief e oxcarbazepina per il pericolo di sovraesposizione ai metaboliti attivi.

Non si ha esperienza a proposito della sospensione dell'uso concomitante di medicinali antiepilettici durante il trattamento con Exalief (passaggio alla monoterapia).

Un'eruzione si è sviluppata come reazione avversa nell'1,1% di tutta la popolazione trattata con Exalief negli studi controllati con placebo sull'uso aggiuntivo in pazienti epilettici. Se compaiono segni o sintomi di ipersensibilità si deve sospendere Exalief.

Non sono stati riportati casi di reazioni cutanee gravi con eslicarbazepina acetato. E' stata dimostrata una stretta associazione tra la presenza dell'allele HLA-B*1502 nei soggetti di origine cinese Han e thailandese e il rischio di sviluppare la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) durante il trattamento con carbamazepina. Nei limiti del possibile quindi, prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o con composti chimicamente correlati si deve effettuare uno screening di questo allele tra i soggetti di origine cinese Han e thailandese. Nelle altre etnie la presenza dell'allele HLA-B*1502 è trascurabile. Nella popolazione caucasica l'allele HLA-B*1502 non è associato alla SSJ.

In meno dell'1% dei pazienti trattati con Exalief è stata riportata iponatremia come reazione avversa. Nella maggior parte dei casi l'iponatremia è asintomatica, tuttavia può essere accompagnata da sintomi clinici come il peggioramento delle crisi, la confusione, la riduzione del livello di coscienza. La frequenza dell'iponatremia è aumentata con l'aumentare della dose di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con preesistente nefropatia che induca iponatremia o in pazienti in trattamento concomitante con medicinali che potrebbero essi stessi indurre iponatremia (es. diuretici, desmopressina), si devono controllare i livelli di sodiemia prima e durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Inoltre gli stessi livelli devono essere valutati qualora insorgano i segni clinici dell'iponatremia. Negli altri casi, i livelli di sodiemia devono essere controllati nell'ambito degli esami di laboratorio di routine. Qualora si sviluppi un'iponatremia clinicamente rilevante è necessario sospendere Exalief.

Non è stato studiato l'effetto di Exalief sulle crisi primarie generalizzate. Pertanto se ne sconsiglia l'uso in questi pazienti.

Negli studi clinici con eslicarbazepina acetato sono stati osservati allungamenti dell'intervallo PR. È necessario procedere con cautela nei pazienti con condizioni cliniche (es. bassi livelli di tiroxina, anomalie della conduzione cardiaca) o che assumono medicinali concomitanti, di cui sia nota l'associazione con l'allungamento dell'intervallo PR.

È necessario procedere con cautela nel trattamento dei pazienti con insufficienza renale, regolando la dose in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Non disponendo di dati sufficienti se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con $CL_{CR} < 30$ ml/min.

I dati clinici nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata sono limitati e mancano del tutto i dati clinici e di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza grave; per questo Exalief deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata mentre se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con insufficienza epatica grave.

Ideazione e comportamento suicidario sono stati riportati in pazienti trattati con principi attivi antiepilettici in diverse indicazioni. Inoltre una metanalisi di studi controllati con placebo su medicinali antiepilettici ha mostrato un piccolo incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un maggior rischio per l'eslicarbazepina acetato. Quindi si devono tenere sotto controllo i pazienti alla ricerca di segni di ideazione e comportamenti suicidari e si deve prendere in considerazione un trattamento appropriato. Si devono avvertire i pazienti (e coloro che li assistono) di consultare un medico qualora comparissero segni di ideazione o comportamento suicidario.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina, eliminata principalmente attraverso la glucuronidazione. *In vitro* eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e della UDP-glucuronil transferasi. *In vivo* eslicarbazepina ha mostrato un effetto inducente sul metabolismo dei medicinali eliminati prevalentemente dopo essere stati metabolizzati per mezzo del CYP3A4. Pertanto può essere necessario un aumento del dosaggio dei medicinali metabolizzati principalmente per mezzo del CYP3A4, se usati in concomitanza con Exalief. L'eslicarbazepina *in vivo* può avere un effetto inducente sul metabolismo di medicinali eliminati prevalentemente per mezzo di coniugazione tramite la UDP-glucuronil transferasi. Quando si inizia o si interrompe il trattamento con Exalief, o quando si modifica la dose, possono essere necessarie 2 o 3 settimane per raggiungere il nuovo livello di attività enzimatica. Quando si utilizza Exalief appena prima o in associazione ad altri medicinali che richiedono una correzione del dosaggio se somministrati con Exalief, si deve tenere conto di questo lasso di tempo. Eslicarbazepina possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19. Di conseguenza in caso di somministrazione concomitante di dosi elevate di eslicarbazepina acetato e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C19 possono verificarsi delle interazioni.

Interazioni con altri medicinali antiepilettici

Carbamazepina

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno e di carbamazepina 400 mg due volte al giorno ha evidenziato un decremento medio del 32% nell'esposizione al metabolita attivo eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto all'induzione della glucuronidazione. Non sono state rilevate variazioni nell'esposizione alla carbamazepina o al suo metabolita carbamazepina eposside. In base alla risposta individuale, può essere necessario un aumento del dosaggio di Exalief se usato in concomitanza con carbamazepina. I risultati degli studi sui pazienti hanno mostrato che il trattamento concomitante ha aumentato il rischio delle seguenti reazioni avverse: diplopia (11,4% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,4% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), coordinazione anormale (6,7% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,7% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), e capogiro (30,0% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 11,5% dei soggetti senza assunzione concomitante di

carbamazepina). Non si può escludere il rischio di un aumento di altre reazioni avverse specifiche provocate dalla somministrazione concomitante di carbamazepina e eslicarbazepina acetato.

Fenitoina

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1200 mg una volta al giorno, e di fenitoina ha comportato un decremento medio del 31-33% nell'esposizione al metabolita attivo, eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto a un'induzione della glucuronidazione, e un incremento medio del 31-35% nell'esposizione alla fenitoina, molto probabilmente dovuto a un'inibizione del CYP2C19. In base alla risposta individuale potrebbe essere necessario aumentare il dosaggio di Exalief e ridurre quello della fenitoina.

Lamotrigina

La glucuronidazione è la principale via metabolica sia per l'eslicarbazepina sia per la lamotrigina, per cui ci si potrebbe attendere un'interazione. Uno studio su soggetti sani con 1200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato ha evidenziato una interazione farmacocinetica mediamente trascurabile (riduzione del 15% dell'esposizione alla lamotrigina) tra eslicarbazepina acetato e lamotrigina e quindi non è necessario alcun aggiustamento posologico. A causa della variabilità interindividuale tuttavia, in alcuni individui l'effetto potrebbe essere clinicamente rilevante.

Topiramato

In uno studio su soggetti sani la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1200 mg una volta al giorno, e di topiramato non ha evidenziato variazioni significative nell'esposizione a eslicarbazepina, ma un decremento del 18% nell'esposizione al topiramato, molto probabilmente dovuto a una ridotta biodisponibilità del topiramato. Non è necessario alcun aggiustamento posologico.

Valproato e levetiracetam

Un'analisi della farmacocinetica di popolazione degli studi di fase III in pazienti epilettici adulti ha indicato che la somministrazione concomitante con valproato o levetiracetam non ha influito sull'esposizione alla eslicarbazepina ma ciò non è stato verificato in studi convenzionali sull'interazione.

Altri medicinali

Contraccettivi orali

La somministrazione di eslicarbazepina 1200 mg una volta al giorno a donne che assumevano un contraccettivo orale combinato ha mostrato un decremento medio del 37% e del 42% dell'esposizione sistemica rispettivamente a levonorgestrel ed etinilestradiolo, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Quindi le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo adeguato durante il trattamento con Exalief e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Simvastatina

Uno studio su soggetti sani ha evidenziato un decremento medio del 50% nell'esposizione sistemica alla simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Può essere necessario un aumento del dosaggio di simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato.

Warfarin

La somministrazione concomitante di 1200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina con warfarin ha evidenziato un decremento limitato (23%) ma statisticamente significativo nell'esposizione all'S-warfarin. Non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica dell'R-warfarin o sulla coagulazione. Tuttavia, a causa della variabilità interindividuale dell'interazione è necessario un monitoraggio particolarmente attento del tempo dell'INR nelle prime settimane dopo l'inizio o la conclusione del trattamento concomitante di warfarin ed eslicarbazepina acetato.

Digossina

Uno studio su soggetti sani non ha mostrato alcun effetto di eslicarbazepina acetato alla dose di 1200 mg una volta al giorno sulla farmacocinetica della digossina, suggerendo che eslicarbazepina acetato non abbia alcun effetto sulla proteina trasportatrice glicoproteina-P.

Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO)

Sulla base della correlazione strutturale di eslicarbazepina acetato con gli antidepressivi triciclici, in via teorica è possibile un'interazione tra eslicarbazepina acetato e gli inibitori delle MAO.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Rischio correlato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia la prevalenza delle malformazioni è da due a tre volte superiore rispetto al tasso del 3% circa nella popolazione generale. Quelle riportate con maggiore frequenza sono il labbro leporino, le malformazioni cardiache e i difetti del tubo neurale. La terapia con più medicinali antiepilettici potrebbe essere associata a un rischio di malformazioni congenite più elevato rispetto alla monoterapia, per cui è importante attenersi alla monoterapia ogni qualvolta sia possibile. Alle donne che è probabile rimangano incinte o che sono in età fertile si deve fornire una consulenza specialistica. Quando una donna programma una gravidanza si deve riesaminare l'esigenza della terapia antiepilettica. Non si deve interrompere improvvisamente la terapia antiepilettica in quanto ciò potrebbe scatenare delle crisi, con serie conseguenze sia per la madre, sia per il bambino.

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di eslicarbazepina acetato in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere Fertilità). Se una donna in trattamento con eslicarbazepina acetato rimane incinta o programma una gravidanza, si deve rivalutare attentamente l'uso di Exalief. Si devono somministrare i dosaggi minimi efficaci e nei limiti del possibile si deve preferire la monoterapia, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza. Alle pazienti si deve fornire una consulenza circa la possibilità di un più elevato rischio di malformazioni e l'opportunità di uno screening prenatale.

Monitoraggio e prevenzione

I medicinali antiepilettici potrebbero concorrere al deficit di acido folico, una delle possibili cause concomitanti di anomalie del feto. Si raccomanda l'integrazione di acido folico prima e durante la gravidanza. Non essendo dimostrata l'efficacia di tale integrazione, si può offrire una diagnosi prenatale specifica anche alle donne trattate con un'integrazione di acido folico.

Nel neonato

Nel neonato sono stati riportati disturbi emorragici causati da medicinali antiepilettici. Per precauzione si deve somministrare vitamina K come misura preventiva durante le ultime settimane di gravidanza e al neonato.

Donne in età fertile/contraccezione

Eslicarbazepina acetato interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Pertanto, durante il trattamento e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento deve essere usato un altro metodo anticoncezionale efficace e sicuro.

Allattamento

Non si sa se eslicarbazepina acetato sia escreto nel latte materno umano. Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di eslicarbazepina nel latte materno. Dal momento che non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno, durante il trattamento con Exalief si deve interrompere l'allattamento al seno.

Fertilità

I potenziali effetti avversi di eslicarbazepina acetato sulla fertilità della generazione parentale e F1 sono stati valutati su ratti e topi. Uno studio sulla fertilità condotto su ratti maschi e femmine ha evidenziato una compromissione della fertilità femminile dovuta alla somministrazione di eslicarbazepina acetato. In uno studio sulla fertilità condotto sui topi si sono riscontrati effetti sullo sviluppo degli embrioni; tuttavia, tali

effetti potevano essere riconducibili anche al ridotto numero di corpi lutei e pertanto evidenziare una compromissione della fertilità. Nel topo aumentava l'incidenza complessiva di anomalie maggiori e l'incidenza di anomalie maggiori a carico dello scheletro. Non si sono osservati effetti sui parametri della fertilità F1 in ratti e topi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. In alcuni pazienti potrebbero insorgere capogiro, sonnolenza o disturbi visivi, soprattutto all'inizio del trattamento. Pertanto si devono avvisare i pazienti di una possibile compromissione delle capacità fisiche e/o mentali necessarie all'uso di macchinari o alla guida di veicoli e si deve consigliare loro di non svolgere tali attività fino a quando non venga accertata l'assenza di effetti sulle suddette capacità.

4.8 Effetti indesiderati

In studi controllati con placebo che hanno coinvolto 1192 pazienti adulti con crisi a esordio parziale (856 pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e 336 trattati con placebo), il 45,3% dei pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e il 24,4% dei pazienti trattati con placebo ha sviluppato reazioni avverse.

Le reazioni avverse sono state in genere di intensità lieve o moderata e sono insorte prevalentemente durante le prime settimane di trattamento con eslicarbazepina acetato.

Nella tabella qui sotto sono elencate, per sistemi e organi e per frequenza, tutte le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza maggiore che con il placebo e presenti numericamente in più di 1 paziente: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie endocrini			Ipotiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito aumentato, Appetito ridotto, iponatremia, squilibrio elettrolitico, cachessia, disidratazione, obesità	
Disturbi psichiatrici			Insonnia, apatia, depressione, nervosismo, agitazione, irritabilità, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, stato confusionale, sbalzi di umore, pianto, ritardo psicomotorio, stress, disturbo psicotico	

Patologie del sistema nervoso	Capogiro*, sonnolenza.	Cefalea, coordinazione anormale* alterazione dell'attenzione, tremore	Compromissione della memoria, disturbo dell'equilibrio, amnesia, ipersonnia, sedazione, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, squilibrio del sistema nervoso autonomo, atassia cerebellare, sindrome cerebellare, convulsione da grande male, neuropatia periferica, disturbo del ritmo delle fasi del sonno, nistagmo, disturbo del linguaggio, disartria, ipoestesia, ageusia, sensazione di bruciore	
Patologie dell'occhio		Diplopia*, visione offuscata	Disturbo visivo, oscillopsia, disturbo del movimento binoculare dell'occhio, iperemia oculare, movimento saccadico oculare, dolore oculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	Otalgia, ipoacusia, tinnito	
Patologie cardiache			Palpitazioni, bradicardia, bradicardia sinusale	
Patologie vascolari			Iperensione, ipotensione, ipotensione ortostatica	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Disfonia, epistassi, dolore toracico	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito, diarrea	Dispepsia, gastrite, dolore addominale, bocca secca, fastidio addominale, distensione dell'addome, duodenite, fastidio epigastrico, iperplasia gengivale, gengivite, sindrome dell'intestino irritabile, melena, odinofagia, fastidio allo stomaco, stomatite, mal di denti	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Patologia epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Alopecia, cute secca, iperidrosi, eritema, patologia delle unghie, patologia della cute	

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia, dolore dorsale, dolore al collo	
Patologie renali e urinarie			Nicturia, infezione delle vie urinarie	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Mestruazioni irregolari	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, alterazione dell'andatura	Astenia, malessere, brividi, edema periferico, reazione avversa da farmaci, sensazione di freddo alle estremità	
Esami diagnostici			Riduzione della pressione arteriosa, riduzione del peso, riduzione della pressione arteriosa diastolica, aumento della pressione arteriosa, riduzione della pressione arteriosa sistolica, riduzione della sodiemia, riduzione dell'ematocrito, riduzione dell'emoglobina, aumento della frequenza cardiaca, aumento delle transaminasi, aumento dei trigliceridi, riduzione della triiodotironina libera (T3), riduzione della tiroxina libera (T4)	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Tossicità da farmaci, caduta, traumatismo articolare, avvelenamento, traumatismo della cute	

* In pazienti trattati contemporaneamente con carbamazepina ed eslicarbazepina acetato in studi controllati con placebo, la diplopia, la coordinazione anormale e i capogiro sono stati riportati con maggiore frequenza.

L'uso di eslicarbazepina acetato si associa all'incremento dell'intervallo PR. Possono verificarsi le reazioni avverse che si associano all'allungamento dell'intervallo PR (es. blocco AV, sincope, bradicardia). Nei pazienti trattati con eslicarbazepina acetato non è mai stato osservato blocco AV di secondo grado (o più).

Nel corso degli studi controllati con placebo del programma sull'epilessia con eslicarbazepina acetato non si sono verificate reazioni avverse rare quali depressione midollare, reazioni anafilattiche, gravi reazioni cutanee (es. sindrome di Stevens-Johnson), lupus eritematoso sistemico o gravi aritmie cardiache. Tuttavia tali reazioni sono state riportate con oxcarbazepina, per cui non si può escludere che si verifichino in seguito al trattamento con Exalief.

4.9 Sovradosaggio

In casi di sovradosaggio accidentale con Exalief sono stati osservati sintomi a carico del sistema nervoso centrale come vertigini, instabilità nella deambulazione ed emiparesi. Non si conoscono antidoti specifici. A seconda delle necessità si deve somministrare un trattamento sintomatico e di supporto. Se necessario è

possibile eliminare efficacemente i metaboliti di eslicarbazepina acetato con l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbossamide, codice ATC: N03AF04

Meccanismo d'azione

I meccanismi d'azione di eslicarbazepina acetato non sono noti con esattezza. Tuttavia studi elettrofisiologici *in vitro* indicano che eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti stabilizzano lo stato inattivato dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, impedendone il ritorno allo stato attivato e quindi mantenendo al firing neuronale ripetitivo.

Effetto farmacodinamico

Eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti attivi hanno impedito lo sviluppo di crisi in modelli non clinici predittivi dell'efficacia anticonvulsivante nell'uomo. Nell'uomo l'attività farmacologica di eslicarbazepina acetato si esplica prevalentemente attraverso il metabolita attivo eslicarbazepina.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di eslicarbazepina acetato sono state dimostrate in tre studi di fase III in doppio cieco controllati con placebo in 1049 pazienti adulti con epilessia parziale refrattaria al trattamento con 1-3 medicinali antiepilettici concomitanti. In questi studi, tra i medicinali concomitanti non erano ammessi oxcarbazepina e felbamato. Eslicarbazepina acetato è stato studiato alle dosi di 400 mg, 800 mg e 1200 mg, una volta al giorno. Eslicarbazepina acetato alla dose di 800 mg e 1200 mg una volta al giorno è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza delle crisi nell'arco di un periodo di mantenimento di 12 settimane.

In tutti gli studi di fase III, la percentuale dei soggetti con una riduzione del 50% della frequenza delle crisi è stata del 19% per il placebo, del 21% per eslicarbazepina acetato 400 mg, del 34% per eslicarbazepina acetato 800 mg e del 36% per eslicarbazepina acetato 1200 mg al giorno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato di solito rimangono al di sotto del limite di quantificazione. Il T_{max} di eslicarbazepina si raggiunge 2 o 3 ore dopo la somministrazione. La quantità dei metaboliti recuperati nelle urine corrisponde a oltre il 90% di una dose di eslicarbazepina acetato, dal che si può dedurre che la biodisponibilità sia elevata.

Distribuzione

Il legame di eslicarbazepina con le proteine plasmatiche è piuttosto basso (<40%) e indipendente dalla concentrazione. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che la presenza di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide non influisce in modo rilevante sul legame con le proteine plasmatiche. La presenza di eslicarbazepina non ha influito significativamente sul legame di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide.

Biotrasformazione

Eslicarbazepina acetato viene biotrasformato rapidamente e in grande quantità nel suo principale metabolita attivo eslicarbazepina attraverso il metabolismo idrolitico di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) di eslicarbazepina si raggiungono 2-3 ore dopo la somministrazione e quelle dello stato stazionario dopo 4 o 5 giorni di somministrazione una volta al giorno; questo dato è compatibile con un'emivita effettiva nell'ordine di 20-24 ore. Negli studi su soggetti sani e su pazienti epilettici adulti, l'emivita apparente di eslicarbazepina è stata rispettivamente di 10-20 ore e 13-20 ore. I metaboliti secondari

nel plasma sono R-licarbazepina e oxcarbazepina, risultati attivi, e i glucuronoconiugati di eslicarbazepina acetato, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

Eslicarbazepina acetato non influisce sul proprio metabolismo o sulla propria clearance.

Negli studi con eslicarbazepina su epatociti umani freschi è stata osservata una modesta attivazione della glucuronidazione mediata da UGT1A1.

Escrezione

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale, nella forma immodificata e in quella glucuronoconiugata. Complessivamente, eslicarbazepina e il suo glucuronide corrispondono a più del 90% dei metaboliti totali escreti nelle urine, per due terzi circa nella forma immodificata e per un terzo circa come glucuronoconiugato.

Linearità/non linearità

Nell'intervallo compreso tra 400 e 1200 mg la farmacocinetica di eslicarbazepina è lineare e proporzionale alla dose sia nei soggetti sani, sia nei pazienti.

Anziani (oltre i 65 anni di età)

Il profilo farmacocinetico di eslicarbazepina acetato non subisce variazioni nei pazienti anziani con clearance della creatinina >60 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale. Uno studio su pazienti con insufficienza renale da lieve a grave ha dimostrato che la clearance dipende dalla funzione renale. Durante il trattamento con Exalief si consiglia di modificare il dosaggio nei pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

L'emodialisi rimuove dal plasma i metaboliti di eslicarbazepina acetato.

Insufficienza epatica

La farmacocinetica e il metabolismo di eslicarbazepina acetato sono stati valutati in soggetti sani e in pazienti con insufficienza epatica moderata, dopo somministrazione orale di dosi multiple. L'insufficienza epatica moderata non ha modificato la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata non sono consigliati aggiustamenti posologici (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica di eslicarbazepina non è stata valutata in pazienti con grave insufficienza epatica.

Sesso

Studi su soggetti sani e su pazienti hanno dimostrato che il sesso non incide sulla farmacocinetica di eslicarbazepina acetato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti avversi soltanto a esposizioni considerate significativamente inferiori ai livelli clinici di esposizione a eslicarbazepina (il principale metabolita farmacologicamente attivo di eslicarbazepina acetato). Pertanto non sono stati definiti margini di sicurezza basati su esposizioni comparative.

Segni di nefrotossicità sono stati osservati in studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto, ma non negli studi nel topo o nel cane e sono compatibili con un aggravamento della nefropatia cronica progressiva spontanea in questa specie.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel topo e nel ratto è stata osservata ipertrofia epatica centrolobulare mentre nello studio di cancerogenesi nel topo è stato osservato un aumento dell'incidenza dei tumori del fegato. Questi risultati sono compatibili con un'induzione degli enzimi epatici microsomiali, effetto non osservato nei pazienti in trattamento con eslicarbazepina acetato.

Gli studi di genotossicità con eslicarbazepina acetato non indicano alcun rischio particolare nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K 29/32
Sodio croscarmellosio
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse da 600 mg di Exalief sono confezionate in blister in alluminio/alluminio o in alluminio/PVC all'interno di scatole di cartone contenenti 30 o 60 compresse.

Le compresse da 600 mg di Exalief sono confezionate in flaconi in HDPE con chiusura a prova di bambino in polipropilene, all'interno di scatole di cartone contenenti 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/520/007-011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21.04.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exalief 800 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 800 mg di eslicarbazepina acetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse oblunghe bianche, con la scritta 'ESL 800' impressa su un lato e un'incisura sull'altro. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Exalief è indicato come terapia aggiuntiva negli adulti con crisi a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Exalief deve essere aggiunto alla terapia anticonvulsivante in atto. La dose iniziale consigliata è 400 mg una volta al giorno, da aumentare a 800 mg una volta al giorno dopo una o due settimane. In base alla risposta individuale si può aumentare la dose fino a 1200 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Anziani (oltre i 65 anni di età)

Procedere con cautela nel trattamento dei pazienti anziani dal momento che le informazioni sulla sicurezza dell'impiego di Exalief in questi pazienti sono limitate.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Exalief in bambini al di sotto dei 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con insufficienza renale

Procedere con cautela nel trattamento dei pazienti con insufficienza renale aggiustando così il dosaggio in base alla clearance della creatinina (Cl_{CR}):

- $Cl_{CR} > 60$ ml/min: non sono necessari aggiustamenti posologici
- Cl_{CR} 30-60 ml/min: dose iniziale di 400 mg a giorni alterni per 2 settimane seguita dalla somministrazione giornaliera di 400 mg. È possibile tuttavia incrementare la dose in base alla risposta individuale
- $Cl_{CR} < 30$ ml/min: non disponendo di dati sufficienti se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con insufficienza renale grave.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti posologici. La farmacocinetica di eslicarbazepina non è stata valutata nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) per cui se ne sconsiglia l'uso in questi pazienti.

Modo di somministrazione

Exalief può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della carboxamide (es. carbamazepina, oxcarbazepina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado accertato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Exalief è stato associato ad alcune reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, come capogiro e sonnolenza, che potrebbero aumentare l'incidenza di lesioni accidentali.

Exalief potrebbe ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Quando si utilizza Exalief si raccomanda l'uso aggiuntivo di mezzi contraccettivi non ormonali (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Come per altri medicinali antiepilettici, qualora sia necessario interrompere l'uso di Exalief si raccomanda di sospenderlo in modo graduale per contenere il più possibile il potenziale incremento della frequenza delle convulsioni.

Si sconsiglia l'uso concomitante di Exalief e oxcarbazepina per il pericolo di sovraesposizione ai metaboliti attivi.

Non si ha esperienza a proposito della sospensione dell'uso concomitante di medicinali antiepilettici durante il trattamento con Exalief (passaggio alla monoterapia).

Un'eruzione si è sviluppata come reazione avversa nell'1,1% di tutta la popolazione trattata con Exalief negli studi controllati con placebo sull'uso aggiuntivo in pazienti epilettici. Se compaiono segni o sintomi di ipersensibilità si deve sospendere Exalief.

Non sono stati riportati casi di reazioni cutanee gravi con eslicarbazepina acetato. E' stata dimostrata una stretta associazione tra la presenza dell'allele HLA-B*1502 nei soggetti di origine cinese Han e thailandese e il rischio di sviluppare la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) durante il trattamento con carbamazepina. Nei limiti del possibile quindi, prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o con composti chimicamente correlati si deve effettuare uno screening di questo allele tra i soggetti di origine cinese Han e thailandese. Nelle altre etnie la presenza dell'allele HLA-B*1502 è trascurabile. Nella popolazione caucasica l'allele HLA-B*1502 non è associato alla SSJ.

In meno dell'1% dei pazienti trattati con Exalief è stata riportata iponatremia come reazione avversa. Nella maggior parte dei casi l'iponatremia è asintomatica, tuttavia può essere accompagnata da sintomi clinici come il peggioramento delle crisi, la confusione, la riduzione del livello di coscienza. La frequenza dell'iponatremia è aumentata con l'aumentare della dose di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con preesistente nefropatia che induca iponatremia o in pazienti in trattamento concomitante con medicinali che potrebbero essi stessi indurre iponatremia (es. diuretici, desmopressina), si devono controllare i livelli di sodiemia prima e durante il trattamento con eslicarbazepina acetato. Inoltre gli stessi livelli devono essere valutati qualora insorgano i segni clinici dell'iponatremia. Negli altri casi, i livelli di sodiemia devono essere controllati nell'ambito degli esami di laboratorio di routine. Qualora si sviluppi un'iponatremia clinicamente rilevante è necessario sospendere Exalief.

Non è stato studiato l'effetto di Exalief sulle crisi primarie generalizzate. Pertanto se ne sconsiglia l'uso in questi pazienti.

Negli studi clinici con eslicarbazepina acetato sono stati osservati allungamenti dell'intervallo PR. È necessario procedere con cautela nei pazienti con condizioni cliniche (es. bassi livelli di tiroxina, anomalie della conduzione cardiaca) o che assumono medicinali concomitanti, di cui sia nota l'associazione con l'allungamento dell'intervallo PR.

È necessario procedere con cautela nel trattamento dei pazienti con insufficienza renale, regolando la dose in base alla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Non disponendo di dati sufficienti se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con $CL_{CR} < 30$ ml/min.

I dati clinici nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata sono limitati e mancano del tutto i dati clinici e di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza grave; per questo Exalief deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata mentre se ne sconsiglia l'uso nei pazienti con insufficienza epatica grave.

Ideazione e comportamento suicidario sono stati riportati in pazienti trattati con principi attivi antiepilettici in diverse indicazioni. Inoltre una metanalisi di studi controllati con placebo su medicinali antiepilettici ha mostrato un piccolo incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario. Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un maggior rischio per l'eslicarbazepina acetato. Quindi si devono tenere sotto controllo i pazienti alla ricerca di segni di ideazione e comportamenti suicidari e si deve prendere in considerazione un trattamento appropriato. Si devono avvertire i pazienti (e coloro che li assistono) di consultare un medico qualora comparissero segni di ideazione o comportamento suicidario.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina, eliminata principalmente attraverso la glucuronidazione. *In vitro* eslicarbazepina è un induttore debole del CYP3A4 e della UDP-glucuronil transferasi. *In vivo* eslicarbazepina ha mostrato un effetto inducente sul metabolismo dei medicinali eliminati prevalentemente dopo essere stati metabolizzati per mezzo del CYP3A4. Pertanto può essere necessario un aumento del dosaggio dei medicinali metabolizzati principalmente per mezzo del CYP3A4, se usati in concomitanza con Exalief. L'eslicarbazepina *in vivo* può avere un effetto inducente sul metabolismo di medicinali eliminati prevalentemente per mezzo di coniugazione tramite la UDP-glucuronil transferasi. Quando si inizia o si interrompe il trattamento con Exalief, o quando si modifica la dose, possono essere necessarie 2 o 3 settimane per raggiungere il nuovo livello di attività enzimatica. Quando si utilizza Exalief appena prima o in associazione ad altri medicinali che richiedono una correzione del dosaggio se somministrati con Exalief, si deve tenere conto di questo lasso di tempo. Eslicarbazepina possiede capacità di inibizione nei confronti del CYP2C19. Di conseguenza in caso di somministrazione concomitante di dosi elevate di eslicarbazepina acetato e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C19 possono verificarsi delle interazioni.

Interazioni con altri medicinali antiepilettici

Carbamazepina

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno e di carbamazepina 400 mg due volte al giorno ha evidenziato un decremento medio del 32% nell'esposizione al metabolita attivo eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto all'induzione della glucuronidazione. Non sono state rilevate variazioni nell'esposizione alla carbamazepina o al suo metabolita carbamazepina eposside. In base alla risposta individuale, può essere necessario un aumento del dosaggio di Exalief se usato in concomitanza con carbamazepina. I risultati degli studi sui pazienti hanno mostrato che il trattamento concomitante ha aumentato il rischio delle seguenti reazioni avverse: diplopia (11,4% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,4% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), coordinazione anormale (6,7% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 2,7% dei soggetti senza assunzione concomitante di carbamazepina), e capogiro (30,0% dei soggetti con assunzione concomitante di carbamazepina, 11,5% dei soggetti senza assunzione concomitante di

carbamazepina). Non si può escludere il rischio di un aumento di altre reazioni avverse specifiche provocate dalla somministrazione concomitante di carbamazepina e eslicarbazepina acetato.

Fenitoina

In uno studio su soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1200 mg una volta al giorno, e di fenitoina ha comportato un decremento medio del 31-33% nell'esposizione al metabolita attivo, eslicarbazepina, molto probabilmente dovuto a un'induzione della glucuronidazione, e un incremento medio del 31-35% nell'esposizione alla fenitoina, molto probabilmente dovuto a un'inibizione del CYP2C19. In base alla risposta individuale potrebbe essere necessario aumentare il dosaggio di Exalief e ridurre quello della fenitoina.

Lamotrigina

La glucuronidazione è la principale via metabolica sia per l'eslicarbazepina sia per la lamotrigina, per cui ci si potrebbe attendere un'interazione. Uno studio su soggetti sani con 1200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina acetato ha evidenziato una interazione farmacocinetica mediamente trascurabile (riduzione del 15% dell'esposizione alla lamotrigina) tra eslicarbazepina acetato e lamotrigina e quindi non è necessario alcun aggiustamento posologico. A causa della variabilità interindividuale tuttavia, in alcuni individui l'effetto potrebbe essere clinicamente rilevante.

Topiramato

In uno studio su soggetti sani la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato, 1200 mg una volta al giorno, e di topiramato non ha evidenziato variazioni significative nell'esposizione a eslicarbazepina, ma un decremento del 18% nell'esposizione al topiramato, molto probabilmente dovuto a una ridotta biodisponibilità del topiramato. Non è necessario alcun aggiustamento posologico.

Valproato e levetiracetam

Un'analisi della farmacocinetica di popolazione degli studi di fase III in pazienti epilettici adulti ha indicato che la somministrazione concomitante con valproato o levetiracetam non ha influito sull'esposizione alla eslicarbazepina ma ciò non è stato verificato in studi convenzionali sull'interazione.

Altri medicinali

Contraccettivi orali

La somministrazione di eslicarbazepina 1200 mg una volta al giorno a donne che assumevano un contraccettivo orale combinato ha mostrato un decremento medio del 37% e del 42% dell'esposizione sistemica rispettivamente a levonorgestrel ed etinilestradiolo, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Quindi le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo adeguato durante il trattamento con Exalief e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Simvastatina

Uno studio su soggetti sani ha evidenziato un decremento medio del 50% nell'esposizione sistemica alla simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato 800 mg una volta al giorno, molto probabilmente dovuto a un'induzione del CYP3A4. Può essere necessario un aumento del dosaggio di simvastatina, se somministrata in concomitanza con eslicarbazepina acetato.

Warfarin

La somministrazione concomitante di 1200 mg una volta al giorno di eslicarbazepina con warfarin ha evidenziato un decremento limitato (23%) ma statisticamente significativo nell'esposizione all'S-warfarin. Non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica dell'R-warfarin o sulla coagulazione. Tuttavia, a causa della variabilità interindividuale dell'interazione è necessario un monitoraggio particolarmente attento del tempo dell'INR nelle prime settimane dopo l'inizio o la conclusione del trattamento concomitante di warfarin ed eslicarbazepina acetato.

Digossina

Uno studio su soggetti sani non ha mostrato alcun effetto di eslicarbazepina acetato alla dose di 1200 mg una volta al giorno sulla farmacocinetica della digossina, suggerendo che eslicarbazepina acetato non abbia alcun effetto sulla proteina trasportatrice glicoproteina-P.

Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO)

Sulla base della correlazione strutturale di eslicarbazepina acetato con gli antidepressivi triciclici, in via teorica è possibile un'interazione tra eslicarbazepina acetato e gli inibitori delle MAO.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Rischio correlato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia la prevalenza delle malformazioni è da due a tre volte superiore rispetto al tasso del 3% circa nella popolazione generale. Quelle riportate con maggiore frequenza sono il labbro leporino, le malformazioni cardiache e i difetti del tubo neurale. La terapia con più medicinali antiepilettici potrebbe essere associata a un rischio di malformazioni congenite più elevato rispetto alla monoterapia, per cui è importante attenersi alla monoterapia ogni qualvolta sia possibile. Alle donne che è probabile rimangano incinte o che sono in età fertile si deve fornire una consulenza specialistica. Quando una donna programma una gravidanza si deve riesaminare l'esigenza della terapia antiepilettica. Non si deve interrompere improvvisamente la terapia antiepilettica in quanto ciò potrebbe scatenare delle crisi, con serie conseguenze sia per la madre, sia per il bambino.

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di eslicarbazepina acetato in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere Fertilità). Se una donna in trattamento con eslicarbazepina acetato rimane incinta o programma una gravidanza, si deve rivalutare attentamente l'uso di Exalief. Si devono somministrare i dosaggi minimi efficaci e nei limiti del possibile si deve preferire la monoterapia, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza. Alle pazienti si deve fornire una consulenza circa la possibilità di un più elevato rischio di malformazioni e l'opportunità di uno screening prenatale.

Monitoraggio e prevenzione

I medicinali antiepilettici potrebbero concorrere al deficit di acido folico, una delle possibili cause concomitanti di anomalie del feto. Si raccomanda l'integrazione di acido folico prima e durante la gravidanza. Non essendo dimostrata l'efficacia di tale integrazione, si può offrire una diagnosi prenatale specifica anche alle donne trattate con un'integrazione di acido folico.

Nel neonato

Nel neonato sono stati riportati disturbi emorragici causati da medicinali antiepilettici. Per precauzione si deve somministrare vitamina K come misura preventiva durante le ultime settimane di gravidanza e al neonato.

Donne in età fertile/contraccezione

Eslicarbazepina acetato interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Pertanto, durante il trattamento e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo l'interruzione del trattamento deve essere usato un altro metodo anticoncezionale efficace e sicuro.

Allattamento

Non si sa se eslicarbazepina acetato sia escreto nel latte materno umano. Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di eslicarbazepina nel latte materno. Dal momento che non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno, durante il trattamento con Exalief si deve interrompere l'allattamento al seno.

Fertilità

I potenziali effetti avversi di eslicarbazepina acetato sulla fertilità della generazione parentale e F1 sono stati valutati su ratti e topi. Uno studio sulla fertilità condotto su ratti maschi e femmine ha evidenziato una compromissione della fertilità femminile dovuta alla somministrazione di eslicarbazepina acetato. In uno studio sulla fertilità condotto sui topi si sono riscontrati effetti sullo sviluppo degli embrioni; tuttavia, tali

effetti potevano essere riconducibili anche al ridotto numero di corpi lutei e pertanto evidenziare una compromissione della fertilità. Nel topo aumentava l'incidenza complessiva di anomalie maggiori e l'incidenza di anomalie maggiori a carico dello scheletro. Non si sono osservati effetti sui parametri della fertilità F1 in ratti e topi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. In alcuni pazienti potrebbero insorgere capogiro, sonnolenza o disturbi visivi, soprattutto all'inizio del trattamento. Pertanto si devono avvisare i pazienti di una possibile compromissione delle capacità fisiche e/o mentali necessarie all'uso di macchinari o alla guida di veicoli e si deve consigliare loro di non svolgere tali attività fino a quando non venga accertata l'assenza di effetti sulle suddette capacità.

4.8 Effetti indesiderati

In studi controllati con placebo che hanno coinvolto 1192 pazienti adulti con crisi a esordio parziale (856 pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e 336 trattati con placebo), il 45,3% dei pazienti trattati con eslicarbazepina acetato e il 24,4% dei pazienti trattati con placebo ha sviluppato reazioni avverse.

Le reazioni avverse sono state in genere di intensità lieve o moderata e sono insorte prevalentemente durante le prime settimane di trattamento con eslicarbazepina acetato.

Nella tabella qui sotto sono elencate, per sistemi e organi e per frequenza, tutte le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza maggiore che con il placebo e presenti numericamente in più di 1 paziente: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie endocrine			Ipotiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito aumentato, Appetito ridotto, iponatremia, squilibrio elettrolitico, cachessia, disidratazione, obesità	
Disturbi psichiatrici			Insonnia, apatia, depressione, nervosismo, agitazione, irritabilità, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, stato confusionale, sbalzi di umore, pianto, ritardo psicomotorio, stress, disturbo psicotico	

Patologie del sistema nervoso	Capogiro*, sonnolenza.	Cefalea, coordinazione anormale* alterazione dell'attenzione, tremore	Compromissione della memoria, disturbo dell'equilibrio, amnesia, ipersonnia, sedazione, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, squilibrio del sistema nervoso autonomo, atassia cerebellare, sindrome cerebellare, convulsione da grande male, neuropatia periferica, disturbo del ritmo delle fasi del sonno, nistagmo, disturbo del linguaggio, disartria, ipoestesia, ageusia, sensazione di bruciore	
Patologie dell'occhio		Diplopia*, visione offuscata	Disturbo visivo, oscillopsia, disturbo del movimento binoculare dell'occhio, iperemia oculare, movimento saccadico oculare, dolore oculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	Otalgia, ipoacusia, tinnito	
Patologie cardiache			Palpitazioni, bradicardia, bradicardia sinusale	
Patologie vascolari			Iperensione, ipotensione, ipotensione ortostatica	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Disfonia, epistassi, dolore toracico	
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito, diarrea	Dispepsia, gastrite, dolore addominale, bocca secca, fastidio addominale, distensione dell'addome, duodenite, fastidio epigastrico, iperplasia gengivale, gengivite, sindrome dell'intestino irritabile, melena, odinofagia, fastidio allo stomaco, stomatite, mal di denti	Pancreatite
Patologie epatobiliari			Patologia epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Alopecia, cute secca, iperidrosi, eritema, patologia delle unghie, patologia della cute	

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia, dolore dorsale, dolore al collo	
Patologie renali e urinarie			Nicturia, infezione delle vie urinarie	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Mestruazioni irregolari	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, alterazione dell'andatura	Astenia, malessere, brividi, edema periferico, reazione avversa da farmaci, sensazione di freddo alle estremità	
Esami diagnostici			Riduzione della pressione arteriosa, riduzione del peso, riduzione della pressione arteriosa diastolica, aumento della pressione arteriosa, riduzione della pressione arteriosa sistolica, riduzione della sodiemia, riduzione dell'ematocrito, riduzione dell'emoglobina, aumento della frequenza cardiaca, aumento delle transaminasi, aumento dei trigliceridi, riduzione della triiodotironina libera (T3), riduzione della tiroxina libera (T4)	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Tossicità da farmaci, caduta, traumatismo articolare, avvelenamento, traumatismo della cute	

* In pazienti trattati contemporaneamente con carbamazepina ed eslicarbazepina acetato in studi controllati con placebo, la diplopia, la coordinazione anormale e i capogiro sono stati riportati con maggiore frequenza.

L'uso di eslicarbazepina acetato si associa all'incremento dell'intervallo PR. Possono verificarsi le reazioni avverse che si associano all'allungamento dell'intervallo PR (es. blocco AV, sincope, bradicardia). Nei pazienti trattati con eslicarbazepina acetato non è mai stato osservato blocco AV di secondo grado (o più).

Nel corso degli studi controllati con placebo del programma sull'epilessia con eslicarbazepina acetato non si sono verificate reazioni avverse rare quali depressione midollare, reazioni anafilattiche, gravi reazioni cutanee (es. sindrome di Stevens-Johnson), lupus eritematoso sistemico o gravi aritmie cardiache. Tuttavia tali reazioni sono state riportate con oxcarbazepina, per cui non si può escludere che si verifichino in seguito al trattamento con Exalief.

4.9 Sovradosaggio

In casi di sovradosaggio accidentale con Exalief sono stati osservati sintomi a carico del sistema nervoso centrale come vertigini, instabilità nella deambulazione ed emiparesi. Non si conoscono antidoti specifici. A seconda delle necessità si deve somministrare un trattamento sintomatico e di supporto. Se necessario è

possibile eliminare efficacemente i metaboliti di eslicarbazepina acetato con l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbossamide, codice ATC: N03AF04

Meccanismo d'azione

I meccanismi d'azione di eslicarbazepina acetato non sono noti con esattezza. Tuttavia studi elettrofisiologici *in vitro* indicano che eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti stabilizzano lo stato inattivato dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, impedendone il ritorno allo stato attivato e quindi mantenendo al firing neuronale ripetitivo.

Effetto farmacodinamico

Eslicarbazepina acetato e i suoi metaboliti attivi hanno impedito lo sviluppo di crisi in modelli non clinici predittivi dell'efficacia anticonvulsivante nell'uomo. Nell'uomo l'attività farmacologica di eslicarbazepina acetato si esplica prevalentemente attraverso il metabolita attivo eslicarbazepina.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di eslicarbazepina acetato sono state dimostrate in tre studi di fase III in doppio cieco controllati con placebo in 1049 pazienti adulti con epilessia parziale refrattaria al trattamento con 1-3 medicinali antiepilettici concomitanti. In questi studi, tra i medicinali concomitanti non erano ammessi oxcarbazepina e felbamato. Eslicarbazepina acetato è stato studiato alle dosi di 400 mg, 800 mg e 1200 mg, una volta al giorno. Eslicarbazepina acetato alla dose di 800 mg e 1200 mg una volta al giorno è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza delle crisi nell'arco di un periodo di mantenimento di 12 settimane.

In tutti gli studi di fase III, la percentuale dei soggetti con una riduzione del 50% della frequenza delle crisi è stata del 19% per il placebo, del 21% per eslicarbazepina acetato 400 mg, del 34% per eslicarbazepina acetato 800 mg e del 36% per eslicarbazepina acetato 1200 mg al giorno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Eslicarbazepina acetato viene convertito in larga parte in eslicarbazepina. Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di eslicarbazepina acetato di solito rimangono al di sotto del limite di quantificazione. Il T_{max} di eslicarbazepina si raggiunge 2 o 3 ore dopo la somministrazione. La quantità dei metaboliti recuperati nelle urine corrisponde a oltre il 90% di una dose di eslicarbazepina acetato, dal che si può dedurre che la biodisponibilità sia elevata.

Distribuzione

Il legame di eslicarbazepina con le proteine plasmatiche è piuttosto basso (<40%) e indipendente dalla concentrazione. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che la presenza di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide non influisce in modo rilevante sul legame con le proteine plasmatiche. La presenza di eslicarbazepina non ha influito significativamente sul legame di warfarin, diazepam, digossina, fenitoina e tolbutamide.

Biotrasformazione

Eslicarbazepina acetato viene biotrasformato rapidamente e in grande quantità nel suo principale metabolita attivo eslicarbazepina attraverso il metabolismo idrolitico di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) di eslicarbazepina si raggiungono 2-3 ore dopo la somministrazione e quelle dello stato stazionario dopo 4 o 5 giorni di somministrazione una volta al giorno; questo dato è compatibile con un'emivita effettiva nell'ordine di 20-24 ore. Negli studi su soggetti sani e su pazienti epilettici adulti, l'emivita apparente di eslicarbazepina è stata rispettivamente di 10-20 ore e 13-20 ore. I metaboliti secondari

nel plasma sono R-licarbazepina e oxcarbazepina, risultati attivi, e i glucuronoconiugati di eslicarbazepina acetato, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

Eslicarbazepina acetato non influisce sul proprio metabolismo o sulla propria clearance.

Negli studi con eslicarbazepina su epatociti umani freschi è stata osservata una modesta attivazione della glucuronidazione mediata da UGT1A1.

Escrezione

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale, nella forma immodificata e in quella glucuronoconiugata. Complessivamente, eslicarbazepina e il suo glucuronide corrispondono a più del 90% dei metaboliti totali escreti nelle urine, per due terzi circa nella forma immodificata e per un terzo circa come glucuronoconiugato.

Linearità/non linearità

Nell'intervallo compreso tra 400 e 1200 mg la farmacocinetica di eslicarbazepina è lineare e proporzionale alla dose sia nei soggetti sani, sia nei pazienti.

Anziani (oltre i 65 anni di età)

Il profilo farmacocinetico di eslicarbazepina acetato non subisce variazioni nei pazienti anziani con clearance della creatinina >60 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

I metaboliti di eslicarbazepina acetato vengono eliminati dalla circolazione sistemica principalmente attraverso l'escrezione renale. Uno studio su pazienti con insufficienza renale da lieve a grave ha dimostrato che la clearance dipende dalla funzione renale. Durante il trattamento con Exalief si consiglia di modificare il dosaggio nei pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

L'emodialisi rimuove dal plasma i metaboliti di eslicarbazepina acetato.

Insufficienza epatica

La farmacocinetica e il metabolismo di eslicarbazepina acetato sono stati valutati in soggetti sani e in pazienti con insufficienza epatica moderata, dopo somministrazione orale di dosi multiple. L'insufficienza epatica moderata non ha modificato la farmacocinetica di eslicarbazepina acetato. Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata non sono consigliati aggiustamenti posologici (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di eslicarbazepina non è stata valutata in pazienti con grave insufficienza epatica.

Sesso

Studi su soggetti sani e su pazienti hanno dimostrato che il sesso non incide sulla farmacocinetica di eslicarbazepina acetato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti avversi soltanto a esposizioni considerate significativamente inferiori ai livelli clinici di esposizione a eslicarbazepina (il principale metabolita farmacologicamente attivo di eslicarbazepina acetato). Pertanto non sono stati definiti margini di sicurezza basati su esposizioni comparative.

Segni di nefrotossicità sono stati osservati in studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto, ma non negli studi nel topo o nel cane e sono compatibili con un aggravamento della nefropatia cronica progressiva spontanea in questa specie.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel topo e nel ratto è stata osservata ipertrofia epatica centrolobulare mentre nello studio di cancerogenesi nel topo è stato osservato un aumento dell'incidenza dei tumori del fegato. Questi risultati sono compatibili con un'induzione degli enzimi epatici microsomiali, effetto non osservato nei pazienti in trattamento con eslicarbazepina acetato.

Gli studi di genotossicità con eslicarbazepina acetato non indicano alcun rischio particolare nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K 29/32
Sodio croscarmellosio
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse da 800 mg di Exalief sono confezionate in blister in alluminio/alluminio o in alluminio/PVC all'interno di scatole di cartone contenenti 20, 30, 60 o 90 compresse.

Le compresse da 800 mg di Exalief sono confezionate in flaconi in HDPE con chiusura a prova di bambino in polipropilene, all'interno di scatole di cartone contenenti 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/520/012-020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21.04.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1. dell'autorizzazione all'immissione in commercio esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 4.0 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, ogni aggiornamento del RMP deve essere presentato insieme al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un'importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta della Agenzia Europea dei Medicinali.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola da 7, 14 o 28 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exalief 400 mg compresse
Eslicarbazepina acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 400 mg di eslicarbazepina acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

7 compresse
14 compresse
28 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/520/001 7 compresse - Blister alluminio/alluminio
EU/1/09/520/002 14 compresse - Blister alluminio/alluminio
EU/1/09/520/003 28 compresse - Blister alluminio/alluminio
EU/1/09/520/004 7 compresse - Blister PVC/alluminio
EU/1/09/520/005 14 compresse - Blister PVC/alluminio
EU/1/09/520/006 28 compresse - Blister PVC/alluminio

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exalief 400 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER**Blister alluminio/alluminio****Blister PVC/alluminio****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Exalief 400 mg compresse

Eslicarbazepina acetato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIAL

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola da 30 o 60 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exalief 600 mg compresse
Eslicarbazepina acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 600 mg di eslicarbazepina acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse
60 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/520/007 30 compresse - Blister alluminio/alluminio
EU/1/09/520/008 60 compresse - Blister alluminio/alluminio
EU/1/09/520/009 30 compresse - Blister PVC/alluminio
EU/1/09/520/010 60 compresse - Blister PVC/alluminio

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exalief 600 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER**Blister alluminio/alluminio****Blister PVC/alluminio****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Exalief 600 mg compresse

Eslicarbazepina acetato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIAL

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Scatola per flaconi in HDPE e flaconi in HDPE da 90 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exalief 600 mg compresse
Eslicarbazepina acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 600 mg di eslicarbazepina acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/09/520/011

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exalief 600 mg

(solo sul confezionamento secondario)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola da 20, 30, 60 o 90 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exalief 800 mg compresse
Eslicarbazepina acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 800 mg di eslicarbazepina acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

20 compresse
30 compresse
60 compresse
90 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/520/012 20 compresse - Blister alluminio/alluminio
EU/1/09/520/013 30 compresse - Blister alluminio/alluminio
EU/1/09/520/014 60 compresse - Blister alluminio/alluminio
EU/1/09/520/015 90 compresse - Blister alluminio/alluminio
EU/1/09/520/016 20 compresse - Blister PVC/alluminio
EU/1/09/520/017 30 compresse - Blister PVC/alluminio
EU/1/09/520/018 60 compresse - Blister PVC/alluminio
EU/1/09/520/019 90 compresse - Blister PVC/alluminio

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exalief 800 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER**Blister alluminio/alluminio****Blister PVC/alluminio****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Exalief 800 mg compresse

Eslicarbazepina acetato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIAL

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Scatola per flaconi in HDPE e flaconi in HDPE da 90 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exalief 800 mg compresse

Eslicarbazepina acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 800 mg di eslicarbazepina acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/520/020

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exalief 800 mg

(solo sul confezionamento secondario)

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Exalief 400 mg compresse

Eslicarbazepina acetato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Exalief e a che cosa serve
2. Prima di prendere Exalief
3. Come prendere Exalief
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Exalief
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È EXALIEF E A CHE COSA SERVE

Exalief appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antiepilettici, utilizzati per trattare l'epilessia, una condizione che comporta l'insorgenza di crisi o attacchi ripetuti.

Exalief è utilizzato in pazienti adulti già in trattamento con altri medicinali antiepilettici ma che accusano ancora delle crisi che colpiscono una parte del cervello (crisi parziali). Queste crisi possono essere seguite, ma non necessariamente, da una crisi che colpisce tutto il cervello (generalizzazione secondaria).

Exalief le è stato prescritto dal medico per ridurre il numero delle crisi.

2. PRIMA DI PRENDERE EXALIEF

Non prenda Exalief

- se è allergico (ipersensibile) al principio attivo (eslicarbazepina acetato), ad altri derivati della carboxamide (es. carbamazepina o oxcarbazepina, medicinali usati per il trattamento dell'epilessia) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- se soffre di un certo tipo di disturbo del ritmo cardiaco (blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado).

Faccia particolare attenzione con Exalief

Contatti immediatamente il medico se:

- ha un'eruzione cutanea, problemi a deglutire o a respirare, gonfiore alle labbra, al viso, alla gola o alla lingua. Potrebbero essere i segni di una reazione allergica
- accusa confusione, un peggioramento delle crisi o una riduzione del livello di coscienza, possibili segni di bassi livelli di sodio nel sangue.

Informi il medico se:

- ha problemi renali. Il medico potrebbe dover modificare il dosaggio. Exalief è sconsigliato nei pazienti con una malattia renale grave
- ha problemi al fegato. Exalief è sconsigliato nei pazienti con gravi problemi al fegato

- sta prendendo delle medicine che possono causare un'anomalia dell'ECG (elettrocardiogramma) chiamata allungamento dell'intervallo PR. Se non sa con certezza se le medicine che prende potrebbero indurre questo effetto, ne parli con il medico.
- soffre di una malattia del cuore come lo scompenso cardiaco o l'infarto
- soffre di crisi che iniziano con una scarica elettrica diffusa che interessa entrambi i lati del cervello.

Exalief potrebbe procurarle capogiri e/o sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento. Quando prende Exalief faccia particolare attenzione a evitare lesioni accidentali (cadute).

Una piccola quota delle persone trattate con antiepilettici ha elaborato pensieri autolesionisti (farsi del male) o suicidari. Se in qualunque momento durante l'assunzione di Exalief dovesse avere pensieri di questo genere contatti immediatamente il medico.

Bambini

Exalief non deve essere somministrato ai bambini e agli adolescenti.

Assunzione di altri medicinali

- Informi il medico se sta assumendo fenitoina (un medicinale utilizzato nel trattamento dell'epilessia) perché potrebbe essere necessario correggere la dose.
- Informi il medico se sta assumendo carbamazepina (un medicinale utilizzato nel trattamento dell'epilessia) perché potrebbe essere necessario correggere la dose e i seguenti effetti indesiderati di Exalief potrebbero verificarsi con una frequenza più elevata: sdoppiamento della vista, coordinazione anormale e capogiri.
- Informi il medico se sta assumendo simvastatina (un medicinale usato per il trattamento dell'ipercolesterolemia) perché potrebbe essere necessario correggere la dose.
- Informi il medico se sta assumendo l'anticoagulante warfarin.
- Informi il medico se sta assumendo antidepressivi triciclici come l'amitriptilina.
- Informi il medico se sta assumendo contraccettivi ormonali/orali. Exalief potrebbe ridurre l'efficacia di contraccettivi ormonali come la pillola. Pertanto si raccomanda di utilizzare altre forme di contraccezione sicure ed efficaci durante l'assunzione di Exalief e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo la fine del trattamento.
- Non assuma oxcarbazepina (un medicinale utilizzato nel trattamento dell'epilessia) con Exalief, poiché non si sa quanto sia sicuro assumere questi medicinali insieme.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Questo nel caso in cui qualcuno di essi interferisca con il funzionamento di Exalief o Exalief interferisca con il loro effetto.

Assunzione di Exalief con cibi e bevande

Le compresse di Exalief possono essere assunte con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico immediatamente se è incinta o se sta programmando una gravidanza. Durante la gravidanza dovrà prendere Exalief solo se il medico le dirà di farlo.

La ricerca ha evidenziato un rischio più elevato di malformazioni congenite nei figli di donne che assumono medicinali antiepilettici. D'altra parte non si deve interrompere una terapia antiepilettica efficace, perché il peggioramento della malattia è nocivo sia alla madre, sia al feto.

Non allatti durante l'assunzione di Exalief. Non si sa se il medicinale passi nel latte materno.

Vedere il paragrafo 'Assunzione di altri medicinali' per i consigli sulla contraccezione.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Exalief potrebbe procurarle capogiri o sonnolenza e modificarle la vista, soprattutto all'inizio del trattamento. In questi casi non guidi e non usi strumenti o macchinari.

3. COME PRENDERE EXALIEF

Prenda sempre Exalief seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Adulti

Per gli adulti esistono due regimi posologici:

Dose per l'inizio del trattamento

400 mg una volta al giorno per una o due settimane, prima di raggiungere la dose (più elevata) di mantenimento. Il medico deciderà se farle prendere questa dose per una o due settimane.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento abituale è 800 mg una volta al giorno.

In base alla risposta a Exalief, si può aumentare la dose fino a 1200 mg una volta al giorno.

Anziani (oltre i 65 anni di età)

Se ha più di 65 anni il medico deciderà la dose adatta a lei.

Pazienti con problemi renali

Se ha problemi renali in genere le verrà prescritta una dose ridotta di Exalief. Il medico calcolerà la dose adatta a lei. Exalief è sconsigliato se ha gravi problemi renali.

Pazienti con problemi al fegato

Il dosaggio è uguale a quello per gli adulti- Tuttavia Exalief è sconsigliato se ha gravi problemi al fegato. Se ha dei dubbi sulla dose da assumere parli con il medico.

Modo e via di somministrazione

Ingerisca la compressa con un bicchiere d'acqua.

Se prende più Exalief di quanto deve

Se accidentalmente prende più Exalief di quanto deve, informi il medico oppure si rechi immediatamente al pronto soccorso di un ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale per far sapere al medico che cosa ha preso.

Se dimentica di prendere Exalief

Se dimentica di prendere una compressa, la prenda appena se ne ricorda e prosegua come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Exalief

Non interrompa all'improvviso l'assunzione delle compresse. Correrrebbe il rischio di avere crisi più frequenti. Il medico deciderà per quanto tempo dovrà prendere Exalief. Se il medico deciderà di interrompere il trattamento con Exalief, in genere le ridurrà il dosaggio gradualmente. È importante concludere il trattamento secondo le indicazioni del medico, altrimenti i sintomi potrebbero peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali Exalief può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati possono essere molto seri. Se le accadesse di riconoscerne qualcuno smetta di prendere Exalief e ne parli con un medico oppure si rechi immediatamente in ospedale: potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente.

- Eruzione, problemi a deglutire o a respirare, gonfiore alle labbra, al viso, alla gola o alla lingua. Potrebbero essere i segni di una reazione allergica

La frequenza dei possibili effetti indesiderati riportati qui sotto è definita in base alla seguente convenzione:

molto comune (colpisce più di un paziente su 10)

comune (colpisce tra 1 e 10 pazienti su 100)

non comune (colpisce tra 1 e 10 pazienti su 1000)

raro (colpisce tra 1 e 10 pazienti su 10 000)

molto raro (colpisce meno di 1 paziente su 10 000)

Effetti indesiderati molto comuni sono:

- Capogiri o sonnolenza

Effetti indesiderati comuni sono:

- Sensazione di instabilità, di ruotare su se stessi o di fluttuare
- Nausea o vomito
- Mal di testa
- Diarrea
- Visione doppia o offuscata
- Difficoltà di concentrazione
- Sensazione di scarsa energia o di stanchezza
- Tremore
- Goffaggine
- Eruzione cutanea
- Intorpidimento e formicolio delle mani e dei piedi

Effetti indesiderati non comuni sono:

- Ipersensibilità
- Peggioramento delle crisi
- Scarsa attività della tiroide. I sintomi comprendono intolleranza al freddo, lingua ingrossata, unghie o capelli sottili e fragili e bassa temperatura corporea
- Aumento dei livelli dei grassi circolanti nel sangue
- Difficoltà a dormire
- Problemi al fegato
- Pressione sanguigna alta o bassa o un abbassamento della pressione quando ci si alza in piedi
- Esami del sangue che indicano bassi livelli di sale (sodio) o una riduzione del numero dei globuli rossi
- Disidratazione
- Alterazioni dei movimenti degli occhi, visione confusa, occhio rossi o dolore all'occhio
- Cadute
- Scarsa memoria o distrazione
- Pianto, senso di depressione, nervosismo o confusione, mancanza di interesse o di emozioni
- Incapacità di parlare o scrivere o di comprendere il linguaggio parlato o scritto
- Agitazione
- Irritabilità
- Cambiamenti dell'umore o allucinazioni
- Difficoltà a parlare
- Sanguinamento dal naso
- Dolore al torace
- Perdita di peso e cattivo stato di salute generale (cachessia)
- Sensazione di intorpidimento in qualsiasi parte del corpo
- Sensazione di bruciore

- Disturbi del senso dell'odorato e/o del gusto
- Dolore all'orecchio o tintinnio nelle orecchie
- Gonfiore alle gambe o alle braccia
- Bruciore di stomaco, fastidio allo stomaco, dolore addominale, gonfiore allo stomaco e fastidio alla bocca o bocca asciutta
- Sangue nelle feci
- Gengive infiammate, infiammazione della bocca o mal di denti
- Deglutizione dolorosa
- Sudorazione o pelle secca
- Alterazioni delle unghie o della pelle (es. pelle arrossata)
- Perdita dei capelli
- Mestruazioni irregolari
- Aumentata produzione di urine durante la notte
- Infezione delle vie urinarie
- Sensazione di malessere generale o brividi
- Aumento o riduzione dell'appetito
- Perdita di peso o forte aumento di peso
- Dolore muscolare
- Mal di schiena o dolore al collo
- Freddo agli arti
- Battito cardiaco più rapido, più lento o irregolare
- Sensazione di sonnolenza
- Disturbi neurologici del movimento che comportano una contrazione dei muscoli che causa torsioni e movimenti ripetitivi o posture anomale. I sintomi comprendono tremore, dolore, crampi.
- Sindrome dell'intestino irritabile. I sintomi comprendono crampi addominali cronici e diarrea o stitichezza.

Effetti indesiderati rari sono:

- Riduzione del numero delle piastrine, che fa aumentare il rischio di sanguinamenti o lividi
- Dolore intenso alla schiena e allo stomaco
- Riduzione del numero dei globuli bianchi che aumenta la probabilità di contrarre infezioni

L'uso di Exalief si associa a un'anomalia dell'ECG (elettrocardiogramma) chiamata allungamento dell'intervallo PR. Si possono verificare effetti indesiderati associati a questa anomalia dell'ECG (es. svenimento o rallentamento del battito cardiaco).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE EXALIEF

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Exalief dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Exalief

- Il principio attivo è eslicarbazepina acetato. Ogni compressa contiene 400 mg di eslicarbazepina acetato.
- Gli eccipienti sono povidone K29/32, sodio croscarmellosio e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Exalief e contenuto della confezione

Le compresse di Exalief da 400 mg sono rotonde, bianche e biconvesse. Su un lato è impressa la scritta 'ESL 400' e sull'altro vi è un'incisura. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura in due parti al fine di ingerire la compressa più facilmente; non serve a dividerla in dosi uguali.

Le compresse sono confezionate in blister all'interno di scatole di cartone contenenti 7, 14 o 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il MMM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Exalief 600 mg compresse

Eslicarbazepina acetato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Exalief e a che cosa serve
2. Prima di prendere Exalief
3. Come prendere Exalief
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Exalief
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È EXALIEF E A CHE COSA SERVE

Exalief appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antiepilettici, utilizzati per trattare l'epilessia, una condizione che comporta l'insorgenza di crisi o attacchi ripetuti.

Exalief è utilizzato in pazienti adulti già in trattamento con altri medicinali antiepilettici ma che accusano ancora delle crisi che colpiscono una parte del cervello (crisi parziali). Queste crisi possono essere seguite, ma non necessariamente, da una crisi che colpisce tutto il cervello (generalizzazione secondaria).

Exalief le è stato prescritto dal medico per ridurre il numero delle crisi.

2. PRIMA DI PRENDERE EXALIEF

Non prenda Exalief

- se è allergico (ipersensibile) al principio attivo (eslicarbazepina acetato), ad altri derivati della carboxamide (es. carbamazepina o oxcarbazepina, medicinali usati per il trattamento dell'epilessia) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- se soffre di un certo tipo di disturbo del ritmo cardiaco (blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado).

Faccia particolare attenzione con Exalief

Contatti immediatamente il medico se:

- ha un'eruzione cutanea, problemi a deglutire o a respirare, gonfiore alle labbra, al viso, alla gola o alla lingua. Potrebbero essere i segni di una reazione allergica
- accusa confusione, un peggioramento delle crisi o una riduzione del livello di coscienza, possibili segni di bassi livelli di sodio nel sangue.

Informi il medico se:

- ha problemi renali. Il medico potrebbe dover modificare il dosaggio. Exalief è sconsigliato nei pazienti con una malattia renale grave
- ha problemi al fegato. Exalief è sconsigliato nei pazienti con gravi problemi al fegato

- sta prendendo delle medicine che possono causare un'anomalia dell'ECG (elettrocardiogramma) chiamata allungamento dell'intervallo PR. Se non sa con certezza se le medicine che prende potrebbero indurre questo effetto, ne parli con il medico.
- soffre di una malattia del cuore come lo scompenso cardiaco o l'infarto
- soffre di crisi che iniziano con una scarica elettrica diffusa che interessa entrambi i lati del cervello.

Exalief potrebbe procurarle capogiri e/o sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento. Quando prende Exalief faccia particolare attenzione a evitare lesioni accidentali (cadute).

Una piccola quota delle persone trattate con antiepilettici ha elaborato pensieri autolesionisti (farsi del male) o suicidari. Se in qualunque momento durante l'assunzione di Exalief dovesse avere pensieri di questo genere contatti immediatamente il medico.

Bambini

Exalief non deve essere somministrato ai bambini e agli adolescenti.

Assunzione di altri medicinali

- Informi il medico se sta assumendo fenitoina (un medicinale utilizzato nel trattamento dell'epilessia) perché potrebbe essere necessario correggere la dose.
- Informi il medico se sta assumendo carbamazepina (un medicinale utilizzato nel trattamento dell'epilessia) perché potrebbe essere necessario correggere la dose e i seguenti effetti indesiderati di Exalief potrebbero verificarsi con una frequenza più elevata: sdoppiamento della vista, coordinazione anormale e capogiri.
- Informi il medico se sta assumendo simvastatina (un medicinale usato per il trattamento dell'ipercolesterolemia) perché potrebbe essere necessario correggere la dose.
- Informi il medico se sta assumendo l'anticoagulante warfarin.
- Informi il medico se sta assumendo antidepressivi triciclici come l'amitriptilina.
- Informi il medico se sta assumendo contraccettivi ormonali/orali. Exalief potrebbe ridurre l'efficacia di contraccettivi ormonali come la pillola. Pertanto si raccomanda di utilizzare altre forme di contraccezione sicure ed efficaci durante l'assunzione di Exalief e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo la fine del trattamento.
- Non assuma oxcarbazepina (un medicinale utilizzato nel trattamento dell'epilessia) con Exalief, poiché non si sa quanto sia sicuro assumere questi medicinali insieme.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Questo nel caso in cui qualcuno di essi interferisca con il funzionamento di Exalief o Exalief interferisca con il loro effetto.

Assunzione di Exalief con cibi e bevande

Le compresse di Exalief possono essere assunte con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico immediatamente se è incinta o se sta programmando una gravidanza. Durante la gravidanza dovrà prendere Exalief solo se il medico le dirà di farlo.

La ricerca ha evidenziato un rischio più elevato di malformazioni congenite nei figli di donne che assumono medicinali antiepilettici. D'altra parte non si deve interrompere una terapia antiepilettica efficace, perché il peggioramento della malattia è nocivo sia alla madre, sia al feto.

Non allatti durante l'assunzione di Exalief. Non si sa se il medicinale passi nel latte materno.

Vedere il paragrafo 'Assunzione di altri medicinali' per i consigli sulla contraccezione.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Exalief potrebbe procurarle capogiri o sonnolenza e modificarle la vista, soprattutto all'inizio del trattamento. In questi casi non guidi e non usi strumenti o macchinari.

3. COME PRENDERE EXALIEF

Prenda sempre Exalief seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Adulti

Per gli adulti esistono due regimi posologici:

Dose per l'inizio del trattamento

400 mg una volta al giorno per una o due settimane, prima di raggiungere la dose (più elevata) di mantenimento. Il medico deciderà se farle prendere questa dose per una o due settimane.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento abituale è 800 mg una volta al giorno.

In base alla risposta a Exalief, si può aumentare la dose fino a 1200 mg una volta al giorno.

Anziani (oltre i 65 anni di età)

Se ha più di 65 anni il medico deciderà la dose adatta a lei.

Pazienti con problemi renali

Se ha problemi renali in genere le verrà prescritta una dose ridotta di Exalief. Il medico calcolerà la dose adatta a lei. Exalief è sconsigliato se ha gravi problemi renali.

Pazienti con problemi al fegato

Il dosaggio è uguale a quello per gli adulti. Tuttavia Exalief è sconsigliato se ha gravi problemi al fegato. Se ha dei dubbi sulla dose da assumere parli con il medico.

Modo e via di somministrazione

Ingerisca la compressa con un bicchiere d'acqua.

Se prende più Exalief di quanto deve

Se accidentalmente prende più Exalief di quanto deve, informi il medico oppure si rechi immediatamente al pronto soccorso di un ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale per far sapere al medico che cosa ha preso.

Se dimentica di prendere Exalief

Se dimentica di prendere una compressa, la prenda appena se ne ricorda e prosegua come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Exalief

Non interrompa all'improvviso l'assunzione delle compresse. Correrrebbe il rischio di avere crisi più frequenti. Il medico deciderà per quanto tempo dovrà prendere Exalief. Se il medico deciderà di interrompere il trattamento con Exalief, in genere le ridurrà il dosaggio gradualmente. È importante concludere il trattamento secondo le indicazioni del medico, altrimenti i sintomi potrebbero peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali Exalief può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati possono essere molto seri. Se le accadesse di riconoscerne qualcuno smetta di prendere Exalief e ne parli con un medico oppure si rechi immediatamente in ospedale: potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente.

- Eruzione, problemi a deglutire o a respirare, gonfiore alle labbra, al viso, alla gola o alla lingua. Potrebbero essere i segni di una reazione allergica

La frequenza dei possibili effetti indesiderati riportati qui sotto è definita in base alla seguente convenzione:

molto comune (colpisce più di un paziente su 10)

comune (colpisce tra 1 e 10 pazienti su 100)

non comune (colpisce tra 1 e 10 pazienti su 1000)

raro (colpisce tra 1 e 10 pazienti su 10 000)

molto raro (colpisce meno di 1 paziente su 10 000)

Effetti indesiderati molto comuni sono:

- Capogiri o sonnolenza

Effetti indesiderati comuni sono:

- Sensazione di instabilità, di ruotare su se stessi o di fluttuare
- Nausea o vomito
- Mal di testa
- Diarrea
- Visione doppia o offuscata
- Difficoltà di concentrazione
- Sensazione di scarsa energia o di stanchezza
- Tremore
- Goffaggine
- Eruzione cutanea
- Intorpidimento e formicolio delle mani e dei piedi

Effetti indesiderati non comuni sono:

- Ipersensibilità
- Peggioramento delle crisi
- Scarsa attività della tiroide. I sintomi comprendono intolleranza al freddo, lingua ingrossata, unghie o capelli sottili e fragili e bassa temperatura corporea
- Aumento dei livelli dei grassi circolanti nel sangue
- Difficoltà a dormire
- Problemi al fegato
- Pressione sanguigna alta o bassa o un abbassamento della pressione quando ci si alza in piedi
- Esami del sangue che indicano bassi livelli di sale (sodio) o una riduzione del numero dei globuli rossi
- Disidratazione
- Alterazioni dei movimenti degli occhi, visione confusa, occhio rossi o dolore all'occhio
- Cadute
- Scarsa memoria o distrazione
- Pianto, senso di depressione, nervosismo o confusione, mancanza di interesse o di emozioni
- Incapacità di parlare o scrivere o di comprendere il linguaggio parlato o scritto
- Agitazione
- Irritabilità
- Cambiamenti dell'umore o allucinazioni
- Difficoltà a parlare
- Sanguinamento dal naso
- Dolore al torace
- Perdita di peso e cattivo stato di salute generale (cachessia)
- Sensazione di intorpidimento in qualsiasi parte del corpo
- Sensazione di bruciore

- Disturbi del senso dell'odorato e/o del gusto
- Dolore all'orecchio o tintinnio nelle orecchie
- Gonfiore alle gambe o alle braccia
- Bruciore di stomaco, fastidio allo stomaco, dolore addominale, gonfiore allo stomaco e fastidio alla bocca o bocca asciutta
- Sangue nelle feci
- Gengive infiammate, infiammazione della bocca o mal di denti
- Deglutizione dolorosa
- Sudorazione o pelle secca
- Alterazioni delle unghie o della pelle (es. pelle arrossata)
- Perdita dei capelli
- Mestruazioni irregolari
- Aumentata produzione di urine durante la notte
- Infezione delle vie urinarie
- Sensazione di malessere generale o brividi
- Aumento o riduzione dell'appetito
- Perdita di peso o forte aumento di peso
- Dolore muscolare
- Mal di schiena o dolore al collo
- Freddo agli arti
- Battito cardiaco più rapido, più lento o irregolare
- Sensazione di sonnolenza
- Disturbi neurologici del movimento che comportano una contrazione dei muscoli che causa torsioni e movimenti ripetitivi o posture anomale. I sintomi comprendono tremore, dolore, crampi.
- Sindrome dell'intestino irritabile. I sintomi comprendono crampi addominali cronici e diarrea o stitichezza.

Effetti indesiderati rari sono:

- Riduzione del numero delle piastrine, che fa aumentare il rischio di sanguinamenti o lividi
- Dolore intenso alla schiena e allo stomaco
- Riduzione del numero dei globuli bianchi che aumenta la probabilità di contrarre infezioni

L'uso di Exalief si associa a un'anomalia dell'ECG (elettrocardiogramma) chiamata allungamento dell'intervallo PR. Si possono verificare effetti indesiderati associati a questa anomalia dell'ECG (es. svenimento o rallentamento del battito cardiaco).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE EXALIEF

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Exalief dopo la data di scadenza che è riportata sul blister, sul flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Exalief

- Il principio attivo è eslicarbazepina acetato. Ogni compressa contiene 600 mg di eslicarbazepina acetato.
- Gli eccipienti sono povidone K29/32, sodio croscarmellosio e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Exalief e contenuto della confezione

Le compresse di Exalief da 600 mg sono bianche e oblunghe. Su un lato è impressa la scritta 'ESL 600' e sull'altro vi è un'incisura che consente di dividere le compresse in due metà.

Le compresse sono confezionate in blister all'interno di scatole di cartone contenenti 30 o 60 compresse, e in flaconi in HDPE con chiusura a prova di bambino all'interno di scatole di cartone contenenti 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il MMM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Exalief 800 mg compresse

Eslicarbazepina acetato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Exalief e a che cosa serve
2. Prima di prendere Exalief
3. Come prendere Exalief
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Exalief
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È EXALIEF E A CHE COSA SERVE

Exalief appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antiepilettici, utilizzati per trattare l'epilessia, una condizione che comporta l'insorgenza di crisi o attacchi ripetuti.

Exalief è utilizzato in pazienti adulti già in trattamento con altri medicinali antiepilettici ma che accusano ancora delle crisi che colpiscono una parte del cervello (crisi parziali). Queste crisi possono essere seguite, ma non necessariamente, da una crisi che colpisce tutto il cervello (generalizzazione secondaria).

Exalief le è stato prescritto dal medico per ridurre il numero delle crisi.

2. PRIMA DI PRENDERE EXALIEF

Non prenda Exalief

- se è allergico (ipersensibile) al principio attivo (eslicarbazepina acetato), ad altri derivati della carboxamide (es. carbamazepina o oxcarbazepina, medicinali usati per il trattamento dell'epilessia) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- se soffre di un certo tipo di disturbo del ritmo cardiaco (blocco atrioventricolare (AV) di secondo o terzo grado).

Faccia particolare attenzione con Exalief

Contatti immediatamente il medico se:

- ha un'eruzione cutanea, problemi a deglutire o a respirare, gonfiore alle labbra, al viso, alla gola o alla lingua. Potrebbero essere i segni di una reazione allergica
- accusa confusione, un peggioramento delle crisi o una riduzione del livello di coscienza, possibili segni di bassi livelli di sodio nel sangue.

Informi il medico se:

- ha problemi renali. Il medico potrebbe dover modificare il dosaggio. Exalief è sconsigliato nei pazienti con una malattia renale grave
- ha problemi al fegato. Exalief è sconsigliato nei pazienti con gravi problemi al fegato

- sta prendendo delle medicine che possono causare un'anomalia dell'ECG (elettrocardiogramma) chiamata allungamento dell'intervallo PR. Se non sa con certezza se le medicine che prende potrebbero indurre questo effetto, ne parli con il medico.
- soffre di una malattia del cuore come lo scompenso cardiaco o l'infarto
- soffre di crisi che iniziano con una scarica elettrica diffusa che interessa entrambi i lati del cervello.

Exalief potrebbe procurarle capogiri e/o sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento. Quando prende Exalief faccia particolare attenzione a evitare lesioni accidentali (cadute).

Una piccola quota delle persone trattate con antiepilettici ha elaborato pensieri autolesionisti (farsi del male) o suicidari. Se in qualunque momento durante l'assunzione di Exalief dovesse avere pensieri di questo genere contatti immediatamente il medico.

Bambini

Exalief non deve essere somministrato ai bambini e agli adolescenti.

Assunzione di altri medicinali

- Informi il medico se sta assumendo fenitoina (un medicinale utilizzato nel trattamento dell'epilessia) perché potrebbe essere necessario correggere la dose.
- Informi il medico se sta assumendo carbamazepina (un medicinale utilizzato nel trattamento dell'epilessia) perché potrebbe essere necessario correggere la dose e i seguenti effetti indesiderati di Exalief potrebbero verificarsi con una frequenza più elevata: sdoppiamento della vista, coordinazione anormale e capogiri.
- Informi il medico se sta assumendo simvastatina (un medicinale usato per il trattamento dell'ipercolesterolemia) perché potrebbe essere necessario correggere la dose.
- Informi il medico se sta assumendo l'anticoagulante warfarin.
- Informi il medico se sta assumendo antidepressivi triciclici come l'amitriptilina.
- Informi il medico se sta assumendo contraccettivi ormonali/orali. Exalief potrebbe ridurre l'efficacia di contraccettivi ormonali come la pillola. Pertanto si raccomanda di utilizzare altre forme di contraccezione sicure ed efficaci durante l'assunzione di Exalief e fino alla fine del ciclo mestruale in corso dopo la fine del trattamento.
- Non assuma oxcarbazepina (un medicinale utilizzato nel trattamento dell'epilessia) con Exalief, poiché non si sa quanto sia sicuro assumere questi medicinali insieme.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Questo nel caso in cui qualcuno di essi interferisca con il funzionamento di Exalief o Exalief interferisca con il loro effetto.

Assunzione di Exalief con cibi e bevande

Le compresse di Exalief possono essere assunte con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico immediatamente se è incinta o se sta programmando una gravidanza. Durante la gravidanza dovrà prendere Exalief solo se il medico le dirà di farlo.

La ricerca ha evidenziato un rischio più elevato di malformazioni congenite nei figli di donne che assumono medicinali antiepilettici. D'altra parte non si deve interrompere una terapia antiepilettica efficace, perché il peggioramento della malattia è nocivo sia alla madre, sia al feto.

Non allatti durante l'assunzione di Exalief. Non si sa se il medicinale passi nel latte materno.

Vedere il paragrafo 'Assunzione di altri medicinali' per i consigli sulla contraccezione.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Exalief potrebbe procurarle capogiri o sonnolenza e modificarle la vista, soprattutto all'inizio del trattamento. In questi casi non guidi e non usi strumenti o macchinari.

3. COME PRENDERE EXALIEF

Prenda sempre Exalief seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Adulti

Per gli adulti esistono due regimi posologici:

Dose per l'inizio del trattamento

400 mg una volta al giorno per una o due settimane, prima di raggiungere la dose (più elevata) di mantenimento. Il medico deciderà se farle prendere questa dose per una o due settimane.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento abituale è 800 mg una volta al giorno.

In base alla risposta a Exalief, si può aumentare la dose fino a 1200 mg una volta al giorno.

Anziani (oltre i 65 anni di età)

Se ha più di 65 anni il medico deciderà la dose adatta a lei.

Pazienti con problemi renali

Se ha problemi renali in genere le verrà prescritta una dose ridotta di Exalief. Il medico calcolerà la dose adatta a lei. Exalief è sconsigliato se ha gravi problemi renali.

Pazienti con problemi al fegato

Il dosaggio è uguale a quello per gli adulti- Tuttavia Exalief è sconsigliato se ha gravi problemi al fegato. Se ha dei dubbi sulla dose da assumere parli con il medico.

Modo e via di somministrazione

Ingerisca la compressa con un bicchiere d'acqua.

Se prende più Exalief di quanto deve

Se accidentalmente prende più Exalief di quanto deve, informi il medico oppure si rechi immediatamente al pronto soccorso di un ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale per far sapere al medico che cosa ha preso.

Se dimentica di prendere Exalief

Se dimentica di prendere una compressa, la prenda appena se ne ricorda e prosegua come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Exalief

Non interrompa all'improvviso l'assunzione delle compresse. Correrrebbe il rischio di avere crisi più frequenti. Il medico deciderà per quanto tempo dovrà prendere Exalief. Se il medico deciderà di interrompere il trattamento con Exalief, in genere le ridurrà il dosaggio gradualmente. È importante concludere il trattamento secondo le indicazioni del medico, altrimenti i sintomi potrebbero peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali Exalief può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati possono essere molto seri. Se le accadesse di riconoscerne qualcuno smetta di prendere Exalief e ne parli con un medico oppure si rechi immediatamente in ospedale: potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente.

- Eruzione, problemi a deglutire o a respirare, gonfiore alle labbra, al viso, alla gola o alla lingua. Potrebbero essere i segni di una reazione allergica

La frequenza dei possibili effetti indesiderati riportati qui sotto è definita in base alla seguente convenzione:

molto comune (colpisce più di un paziente su 10)

comune (colpisce tra 1 e 10 pazienti su 100)

non comune (colpisce tra 1 e 10 pazienti su 1000)

raro (colpisce tra 1 e 10 pazienti su 10 000)

molto raro (colpisce meno di 1 paziente su 10 000)

Effetti indesiderati molto comuni sono:

- Capogiri o sonnolenza

Effetti indesiderati comuni sono:

- Sensazione di instabilità, di ruotare su se stessi o di fluttuare
- Nausea o vomito
- Mal di testa
- Diarrea
- Visione doppia o offuscata
- Difficoltà di concentrazione
- Sensazione di scarsa energia o di stanchezza
- Tremore
- Goffaggine
- Eruzione cutanea
- Intorpidimento e formicolio delle mani e dei piedi

Effetti indesiderati non comuni sono:

- Ipersensibilità
- Peggioramento delle crisi
- Scarsa attività della tiroide. I sintomi comprendono intolleranza al freddo, lingua ingrossata, unghie o capelli sottili e fragili e bassa temperatura corporea
- Aumento dei livelli dei grassi circolanti nel sangue
- Difficoltà a dormire
- Problemi al fegato
- Pressione sanguigna alta o bassa o un abbassamento della pressione quando ci si alza in piedi
- Esami del sangue che indicano bassi livelli di sale (sodio) o una riduzione del numero dei globuli rossi
- Disidratazione
- Alterazioni dei movimenti degli occhi, visione confusa, occhio rossi o dolore all'occhio
- Cadute
- Scarsa memoria o distrazione
- Pianto, senso di depressione, nervosismo o confusione, mancanza di interesse o di emozioni
- Incapacità di parlare o scrivere o di comprendere il linguaggio parlato o scritto
- Agitazione
- Irritabilità
- Cambiamenti dell'umore o allucinazioni
- Difficoltà a parlare
- Sanguinamento dal naso
- Dolore al torace
- Perdita di peso e cattivo stato di salute generale (cachessia)
- Sensazione di intorpidimento in qualsiasi parte del corpo
- Sensazione di bruciore

- Disturbi del senso dell'odorato e/o del gusto
- Dolore all'orecchio o tintinnio nelle orecchie
- Gonfiore alle gambe o alle braccia
- Bruciore di stomaco, fastidio allo stomaco, dolore addominale, gonfiore allo stomaco e fastidio alla bocca o bocca asciutta
- Sangue nelle feci
- Gengive infiammate, infiammazione della bocca o mal di denti
- Deglutizione dolorosa
- Sudorazione o pelle secca
- Alterazioni delle unghie o della pelle (es. pelle arrossata)
- Perdita dei capelli
- Mestruazioni irregolari
- Aumentata produzione di urine durante la notte
- Infezione delle vie urinarie
- Sensazione di malessere generale o brividi
- Aumento o riduzione dell'appetito
- Perdita di peso o forte aumento di peso
- Dolore muscolare
- Mal di schiena o dolore al collo
- Freddo agli arti
- Battito cardiaco più rapido, più lento o irregolare
- Sensazione di sonnolenza
- Disturbi neurologici del movimento che comportano una contrazione dei muscoli che causa torsioni e movimenti ripetitivi o posture anomale. I sintomi comprendono tremore, dolore, crampi.
- Sindrome dell'intestino irritabile. I sintomi comprendono crampi addominali cronici e diarrea o stitichezza.

Effetti indesiderati rari sono:

- Riduzione del numero delle piastrine, che fa aumentare il rischio di sanguinamenti o lividi
- Dolore intenso alla schiena e allo stomaco
- Riduzione del numero dei globuli bianchi che aumenta la probabilità di contrarre infezioni

L'uso di Exalief si associa a un'anomalia dell'ECG (elettrocardiogramma) chiamata allungamento dell'intervallo PR. Si possono verificare effetti indesiderati associati a questa anomalia dell'ECG (es. svenimento o rallentamento del battito cardiaco).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE EXALIEF

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Exalief dopo la data di scadenza che è riportata sul blister, sul flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Exalief

- Il principio attivo è eslicarbazepina acetato. Ogni compressa contiene 800 mg di eslicarbazepina acetato.
- Gli eccipienti sono povidone K29/32, sodio croscarmellosio e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Exalief e contenuto della confezione

Le compresse di Exalief da 800 mg sono bianche e oblunghe. Su un lato è impressa la scritta 'ESL 800' e sull'altro vi è un'incisura che consente di dividere le compresse in due metà.

Le compresse sono confezionate in blister all'interno di scatole di cartone contenenti 20 o 30, 60 o 90 compresse, e in flaconi in HDPE con chiusura a prova di bambino all'interno di scatole di cartone contenenti 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il MMM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.