

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exalief 400 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 400 mg eslicarbazepineacetaat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, biconvexe tabletten met de inscriptie 'ESL 400' aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Exalief is geïndiceerd als aanvullende therapie bij volwassenen met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Exalief moet aan een bestaande anticonvulsieve behandeling worden toegevoegd. De aanbevolen aanvangsdosis is 400 mg eenmaal daags en dient na één of twee weken te worden verhoogd naar 800 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van oudere patiënten vanwege beperkte gegevens over de veiligheid van het gebruik van Exalief bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Exalief bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet op basis van de creatinineklaring (CL_{CR}) als volgt worden aangepast:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: geen dosisaanpassing vereist
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: aanvangsdosis van 400 mg om de twee dagen gedurende 2 weken gevolgd door een dosis van 400 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis echter worden verhoogd.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege onvoldoende gegevens

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist.

De farmacokinetiek van eslicarbazepine werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2) en het gebruik ervan bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Exalief kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine, oxcarbazepine) of voor één van de hulpstoffen.

Bekend tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exalief werd geassocieerd met een aantal bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zoals duizeligheid en somnolentie, waardoor de kans op accidentele verwondingen kan toenemen.

Exalief kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen. Aanvullende niet-hormonale vormen van anticonceptie worden aanbevolen bij gebruik van Exalief (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

Zoals met andere anti-epileptica, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen wanneer met Exalief moet worden gestopt om de kans op een toename in de aanvalsfrequentie te beperken.

Gelijktijdig gebruik van Exalief met oxcarbazepine wordt niet aanbevolen, aangezien dit tot een te grote blootstelling aan de actieve metabolieten kan leiden.

Er is geen ervaring met stopzetting van gelijktijdig gebruik van anti-epileptica tijdens de behandeling met Exalief (overschakeling naar monotherapie).

Bij 1,1% van de totale populatie die met Exalief werd behandeld in placebogecontroleerde add-on studies met epileptische patiënten trad rash op als bijwerking. Wanneer tekenen of symptomen van overgevoeligheid optreden, moet de behandeling met Exalief worden stopgezet.

Er werden geen gevallen van ernstige huidreacties gemeld met eslicarbazepineacetaat. De aanwezigheid van het HLA-B*1502 allel bij individuen van Han-Chinese en Thaise origine blijkt sterk verbonden te zijn met de kans op de ontwikkeling van het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), wanneer zij met carbamazepine worden behandeld. Daarom dienen patiënten van Han-Chinese en Thaise origine, waar mogelijk, gescreend te worden voor dit allel voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen wordt opgestart. De aanwezigheid van het HLA-B*1502 allel bij andere rassen is verwaarloosbaar. Het allel HLA-B*1502 wordt niet in verband gebracht met SJS bij de blanke populatie.

Bij minder dan 1% van de patiënten die behandeld werden met Exalief werd hyponatriëmie als bijwerking gerapporteerd. Hyponatriëmie is in de meeste gevallen asymptomatisch, hoewel dit kan gepaard gaan met klinische symptomen zoals verergering van aanvallen, verwardheid, verminderd bewustzijn. De frequentie van hyponatriëmie nam toe met een verhoging van de dosis eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met bestaande nierziekte die hyponatriëmie veroorzaakt, of bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die op zich tot hyponatriëmie kunnen leiden (bijv. diuretica, desmopressine), moet het natriumgehalte in het bloed worden onderzocht vóór en tijdens een behandeling met eslicarbazepineacetaat. Bovendien moet het natriumgehalte in het bloed worden bepaald wanneer er klinische tekenen van hyponatriëmie optreden. Verder moet het natriumgehalte ook bepaald worden bij routine laboratoriumonderzoeken. Wanneer zich klinisch relevante hyponatriëmie ontwikkelt, dient de behandeling met Exalief te worden stopgezet.

De invloed van Exalief op primaire gegeneraliseerde aanvallen werd niet onderzocht. Het gebruik ervan wordt daardoor niet aanbevolen bij deze patiënten.

Verlengingen van de PR-interval werden waargenomen in klinische onderzoeken met eslicarbazepineacetaat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met medische aandoeningen (bijv. laag thyroxinegehalte, afwijkingen in de hartgeleiding), of bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de PR-interval verlengen.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet worden aangepast aan de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met $CL_{CR} < 30$ ml/min wordt het gebruik niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens.

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens zijn bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en er een gebrek is aan farmacokinetische en klinische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, moet Exalief met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en is het gebruik ervan niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties behandeld werden met anti-epileptische werkzame bestanddelen. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica toonde tevens een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor eslicarbazepineacetaat niet uit. Daardoor moeten patiënten opgevolgd worden voor tekenen van zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag, en moet een gepaste behandeling worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies te vragen wanneer tekenen van zelfmoordgedachte of suïcidaal gedrag optreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine, dat voornamelijk geëlimineerd wordt door glucuronidatie. *In vitro* is eslicarbazepine een zwakke inductor van CYP3A4 en UDP-glucuronyltransferases. *In vivo* bleek eslicarbazepine een inducerend effect te hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via metabolisering door CYP3A4 worden geëlimineerd. Daarom kan het nodig zijn de dosis van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd te verhogen, wanneer deze gelijktijdig met Exalief worden gebruikt. Eslicarbazepine heeft mogelijk *in vivo* een inducerend effect op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden geëlimineerd middels conjugatie door UDP-glucuronyltransferases. Bij het opstarten of stopzetten van een behandeling met Exalief of bij een aanpassing van de dosis, kan het 2 tot 3 weken duren voordat het nieuwe niveau van enzymactiviteit wordt bereikt. Deze vertraging dient in overweging te worden genomen wanneer Exalief wordt gebruikt net vóór of in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan een dosisaanpassing is vereist wanneer ze samen met Exalief worden toegediend. Eslicarbazepine beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19. Daardoor kunnen er interacties optreden wanneer hoge doses eslicarbazepine gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk via CYP2C19 worden gemetaboliseerd.

Interacties met andere anti-epileptica

Carbamazepine

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde de gelijktijdige toediening van eslicarbazepineacetaat 800 mg één maal daags en carbamazepine 400 mg twee maal daags tot een gemiddelde verlaging van 32% van de blootstelling aan de actieve metaboliet eslicarbazepine; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van de glucuronidatie. Er werd geen verandering van de blootstelling aan carbamazepine of haar metaboliet carbamazepine-epoxide vastgesteld. Afhankelijk van de individuele respons, dient de dosis Exalief wellicht te worden verhoogd als het gelijktijdig met carbamazepine wordt gebruikt. Uit onderzoeken bij patiënten bleek dat gelijktijdige behandeling het risico op de volgende bijwerkingen verhoogde: diplopie (11,4% van de patiënten met gelijktijdige behandeling met carbamazepine, 2,4% van de patiënten zonder gelijktijdige behandeling met carbamazepine), abnormale coördinatie (6,7% met gelijktijdige behandeling met carbamazepine, 2,7% zonder gelijktijdige behandeling met carbamazepine) en duizeligheid (30,0% met

gelijktijdige behandeling met carbamazepine, 11,5% zonder gelijktijdige behandeling met carbamazepine). Het risico op verhoging van andere specifieke bijwerkingen veroorzaakt door de gelijktijdige toediening van carbamazepine en eslicarbazepineacetaat kan niet worden uitgesloten.

Fenytoïne

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen resulteerde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal per dag samen met fenytoïne in een gemiddelde daling van 31-33% van de blootstelling aan de actieve metaboliet, eslicarbazepine, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door de inductie van glucuronidatie, en een gemiddelde stijging van 31-35% van de blootstelling aan fenytoïne, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een remming van CYP2C19. Afhankelijk van de individuele respons kan het noodzakelijk zijn om de dosis Exalief te verhogen en de dosis fenytoïne te verlagen.

Lamotrigine

Zowel eslicarbazepine en lamotrigine worden voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronidatie en daardoor is een interactie te verwachten. Een onderzoek bij gezonde proefpersonen met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags toonde een geringe gemiddelde farmacokinetische interactie (blootstelling aan lamotrigine nam met 15% af) tussen eslicarbazepineacetaat en lamotrigine en daardoor is een dosisaanpassing niet vereist. Vanwege een interindividuele variabiliteit kan het effect echter klinisch relevant zijn voor sommige individuen.

Topiramaat

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags en topiramaat geen significante verandering in de blootstelling aan eslicarbazepine, maar een daling van 18% in de blootstelling aan topiramaat, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt werd door een verminderde biologische beschikbaarheid van topiramaat. Een dosisaanpassing is niet vereist.

Valproaat en levetiracetam

Een farmacokinetische populatieanalyse van fase III-onderzoeken van epileptische volwassen patiënten toonde aan dat gelijktijdige toediening van valproaat of levetiracetam geen gevolgen had voor de blootstelling aan eslicarbazepine, maar dit is niet middels traditionele interactieonderzoeken gecontroleerd.

Andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

De toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags aan vrouwelijke proefpersonen die tegelijk een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken, toonde een gemiddelde verminderde systemische blootstelling aan levonorgestrel en ethinyloestradiol van respectievelijk 37% en 42%, die hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt wordt door een inductie van CYP3A4. Derhalve dienen vrouwen in de vruchtbare leeftijd gedurende de behandeling met Exalief en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus na de behandeling met Exalief geschikte anticonceptie te gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Simvastatine

Bij een onderzoek bij gezonde proefpersonen bleek de systemische blootstelling aan simvastatine gemiddeld met 50% te zijn verlaagd wanneer het gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat 800 mg één maal daags werd toegediend; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4. Een verhoging van de dosis simvastatine is wellicht noodzakelijk als gelijktijdig eslicarbazepineacetaat wordt gebruikt.

Warfarine

Een gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags met warfarine vertoonde een licht (23%) maar statistisch significante verminderde blootstelling aan S-warfarine. Er werd geen effect vastgesteld op de farmacokinetiek van R-warfarine of op de coagulatie. Vanwege de interindividuele variabiliteit van de interactie dient echter bijzondere aandacht te worden geschonken aan de monitoring van de INR gedurende de eerste weken na het opstarten of stopzetten van een gelijktijdige behandeling met warfarine en eslicarbazepineacetaat.

Digoxine

Een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde geen effect aan van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags op de farmacokinetiek van digoxine, wat erop wijst dat eslicarbazepineacetaat geen effect heeft op de transporter P-glycoproteïne.

Monoamino-oxidase-remmers (MAOI's)

Op basis van een structurele relatie van eslicarbazepineacetaat met tricyclische antidepressiva is een interactie tussen eslicarbazepineacetaat en MAOI's theoretisch mogelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Risico verbonden met epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Er werd aangetoond dat bij de nakomelingen van vrouwen met epilepsie, de prevalentie van afwijkingen twee tot drie keer groter is dan de prevalentie van ongeveer 3% bij de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en neuralebuisdefecten. Een behandeling met multiple anti-epileptica kan geassocieerd worden met een hoger risico op congenitale afwijkingen dan bij monotherapie. Daardoor is het belangrijk dat monotherapie waar mogelijk wordt toegepast.

Gespecialiseerd advies wordt aanbevolen voor vrouwen die mogelijks zwanger zullen worden of vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De noodzaak van een anti-epileptische behandeling dient te worden herzien wanneer een vrouw wenst zwanger te worden. De anti-epileptische behandeling mag niet plots worden stopgezet, aangezien dit tot doorbraakaanvallen kan leiden, die ernstige consequenties kunnen hebben voor zowel de moeder als het kind.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie Vruchtbaarheid). Als vrouwen die eslicarbazepineacetaat krijgen toegediend, zwanger worden of zwanger wensen te worden, dient het gebruik van Exalief zorgvuldig opnieuw te worden geëvalueerd. Minimale werkzame doses dienen te worden toegediend en monotherapie dient waar mogelijk de voorkeur te genieten, tenminste tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een verhoogd risico op afwijkingen en moeten de mogelijkheid krijgen op prenatale screening.

Monitoring en preventie

Anti-epileptica kunnen bijdragen tot een tekort aan foliumzuur, wat mogelijk kan leiden tot foetale afwijkingen. Een foliumzuursupplement wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap. Aangezien de werkzaamheid van dit supplement niet bewezen is, kan men een specifieke prenatale diagnose aanbieden, zelfs voor vrouwen die een supplementaire behandeling met foliumzuur krijgen.

Bij het pasgeboren kind

Bloedingsstoornissen bij de pasgeborene die veroorzaakt werden door anti-epileptica werden gerapporteerd. Als voorzorg dient daarom vitamine K1 te worden toegediend bij wijze van preventieve maatregel gedurende de laatste weken van de zwangerschap en aan de pasgeborene.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / anticonceptie

Eslicarbazepineacetaat verstoort de werking van orale anticonceptiva. Derhalve dient gedurende de behandeling en tot het einde van de huidige menstruatiecycclus na de behandeling een andere, effectieve en betrouwbare anticonceptiemethode te worden toegepast.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eslicarbazepineacetaat bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Onderzoek bij dieren heeft excretie van eslicarbazepine in de moedermelk aangetoond. Aangezien een risico voor het zogende kind niet kan worden uitgesloten, dient de borstvoeding te worden onderbroken tijdens de behandeling met Exalief.

Vruchtbaarheid

Eslicarbazepineacetaat werd onderzocht bij ratten en muizen op mogelijke bijwerkingen voor de vruchtbaarheid van de ouder- en de F1-generatie. Uit een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten bleek dat de vrouwelijke vruchtbaarheid door eslicarbazepineacetaat was aangetast. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen werden bij embryo's gevolgen voor de ontwikkeling vastgesteld; deze gevolgen zouden echter ook kunnen zijn veroorzaakt door een lager aantal *corpora lutea*, waardoor dus de vruchtbaarheid wordt aangetast. Bij muizen waren de algehele incidentie van grote afwijkingen en de incidentie van grote skeletafwijkingen verhoogd. Bij ratten en muizen werden geen effecten op de F1-vruchtbaarheidsparameters waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige patiënten kunnen duizeligheid, somnolentie of visuele stoornissen ervaren, met name bij het begin van de behandeling. Derhalve moeten patiënten ingelicht worden over het feit dat hun fysieke en/of mentale vermogen om machines te bedienen of voertuigen te besturen aangetast kan worden. Patiënten worden daardoor geadviseerd om deze activiteiten niet uit te voeren totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

In placebogecontroleerde studies met 1.192 volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen (856 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat en 336 patiënten behandeld met placebo) traden er bijwerkingen op bij 45,3% van de patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend en bij 24,4% van de patiënten die een placebo kregen toegediend.

De bijwerkingen waren meestal van lichte tot matige intensiteit en traden voornamelijk op tijdens de eerste weken van de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

In onderstaande tabel worden de bijwerkingen weergegeven die in een hogere incidentie dan placebo en bij meer dan 1 patiënt optraden, en dit per Systeem/Orgaanklasse en frequentie: **zeer vaak** $\geq 1/10$; **vaak** $\geq 1/100$, $< 1/10$; **soms** $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; **zelden** $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie	Trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen			Hypothyroïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Gestimuleerde eetlust, verminderde eetlust, hyponatriëmie, elektrolytevenwichtstoornis, cachexie, dehydratie, zwaarlijvigheid	

Psychische stoornissen			Insomnia, apathie, depressie, zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, aandachtstekort-stoornis met hyperactiviteit, verwarde toestand, stemmingswisselingen, huilen, psychomotore retardatie, stress, psychotische stoornis	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid*, somnolentie	Hoofdpijn, coördinatie afwijkend*, stoornis van aandacht, tremor	Geheugen vermindering, evenwichtsstoornis, amnesie, hypersomnie, sedatie, afasie, dysesthesie, dystonie, lethargie, parosmie, autonoom zenuwstelsel stoornis, cerebellaire ataxie, cerebellair syndroom, grand mal convulsie, neuropathie perifere, slaapritme afwijking, nystagmus, spraakstoornis, dysartrie, hypo-esthesie, ageusie, branderig gevoel	
Oogaandoeningen		Diplopie*, gezichtsvermogen wazig	Visuele stoornis, oscillerende visus, binoculaire oogbewegingsafwijking, oculaire hyperemie, saccadische oogbeweging, oogpijn	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Vertigo	Oorpijn, hypoacusis, tinnitus	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, bradycardie, sinusbradycardie	
Bloedvataandoeningen			Hypertensie, hypotensie, orthostatische hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dysfonie, bloedneus, pijn op de borst	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Nausea, braken, diarree	Dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, droge mond, abdominaal ongemak, abdominale distensie, duodenitis, epigastrisch ongemak, gingiva-hyperplasie, gingivitis, prikkelbare darmsyndroom, melaena, odynofagie, maagongemak, stomatitis, tandpijn	Pancreatitis

Lever- en gelaandoeningen			Leveraandoening	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Alopecia, droge huid, hyperhidrose, erytheem, nagelafwijking, huidaandoening	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, rugpijn, nekpijn	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Nachtelijke mictie, urineweginfectie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Onregelmatige menstruatie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, loopstoornis	Asthenie, malaise, koude rillingen, oedeem perifeer, geneesmiddelenbijwerking, perifere koude	
Onderzoeken			Bloeddruk verlaagd, gewicht verlaagd, bloeddruk diastolisch verlaagd, bloeddruk verhoogd, bloeddruk systolisch verlaagd, bloed natrium verlaagd, hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd, hartfrequentie verhoogd, transaminasen verhoogd, triglyceriden verhoogd, trijodothyronine (T3) vrij verlaagd, thyroxine (T4) vrij verlaagd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Geneesmiddeltoxiciteit, val, gewrichtsletsel, vergiftiging, huidletsel	

* Bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met carbamazepine en eslicarbazepineacetaat in placebogecontroleerde studies, werden diplopie, abnormale coördinatie en duizeligheid vaker gemeld.

Het gebruik van eslicarbazepineacetaat wordt geassocieerd met een verlenging van de PR-interval. Bijwerkingen die geassocieerd worden met een verlenging van de PR-interval (bijv. AV blok, syncope, bradycardie) kunnen optreden. Er werd geen tweedegraads of hoger AV blok waargenomen bij patiënten die behandeld werden met eslicarbazepineacetaat.

Zeldzame bijwerkingen zoals beenmergdepressie, anafylactische reacties, ernstige huidreacties (bijv. syndroom van Stevens-Johnson), systemische lupus erythematoses of ernstige hartritmestoornissen traden niet op tijdens de placebogecontroleerde onderzoeken van het epilepsieprogramma met eslicarbazepineacetaat. Deze bijwerkingen werden wel gemeld met oxcarbazepine. Daardoor kan het optreden hiervan na een behandeling met Exalief niet worden uitgesloten.

4.9 Overdosering

Symptomen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel, zoals vertigo, instabiliteit bij het lopen en hemiparese, werden waargenomen bij een accidentele overdosering met Exalief. Er is geen specifiek

antidotum bekend. Een symptomatische en ondersteunende behandeling moet al naargelang de noden worden toegepast. De metabolieten van eslicarbazepineacetaat kunnen doeltreffend worden geklaard door middel van hemodialyse, indien nodig (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaten, ATC-code: N03AF04

Werkingsmechanisme

De exacte werkingsmechanismen van eslicarbazepineacetaat zijn niet bekend. *In vitro* elektrofysiologische onderzoeken tonen echter aan dat zowel eslicarbazepineacetaat als zijn metabolieten de geïnactiveerde toestand van voltageafhankelijke natriumkanalen stabiliseren, waardoor hun terugkeer naar de geactiveerde toestand wordt verhinderd en de herhaalde neuronale afvuring in stand wordt gehouden.

Farmacodynamisch effect

Eslicarbazepineacetaat en zijn actieve metabolieten verhinderden de ontwikkeling van aanvallen in niet-klinische modellen ter voorspelling van de anticonvulsieve werkzaamheid bij de mens. Bij de mens wordt de farmacologische activiteit van eslicarbazepineacetaat voornamelijk via de actieve metaboliet eslicarbazepine teweeggebracht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van eslicarbazepineacetaat werden aangetoond in drie fase III dubbelblinde placebogecontroleerde studies bij 1.049 volwassen patiënten met partiële epilepsie refractair aan een behandeling met één tot drie gelijktijdige anti-epileptica. Oxcarbazepine en felbamaat mochten in deze studies niet als comedicaatie worden gebruikt. Eslicarbazepineacetaat werd getest aan doses van 400 mg, 800 mg en 1200 mg, eenmaal daags. 800 mg en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags waren significant doeltreffender dan placebo ter vermindering van de aanvalsfrequentie gedurende een onderhoudsperiode van 12 weken. Het percentage proefpersonen met een verminderde aanvalsfrequentie van 50% in alle fase III studies bedroeg 19% voor placebo, 21% voor 400 mg eslicarbazepineacetaat, 34% voor 800 mg eslicarbazepineacetaat en 36% voor 1200 mg eslicarbazepineacetaat per dag.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De t_{max} van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt. De biologische beschikbaarheid is naar schatting hoog, omdat de hoeveelheid metabolieten die in de urine wordt teruggevonden overeenstemde met meer dan 90% van een dosis eslicarbazepineacetaat.

Distributie

De binding van eslicarbazepine aan plasma-eiwitten is relatief laag (<40%) en is onafhankelijk van de concentratie. *In vitro* studies hebben aangetoond dat de plasma-eiwitbinding niet op relevante wijze beïnvloed werd door de aanwezigheid van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide. De binding van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide werd niet op significante wijze beïnvloed door de aanwezigheid van eslicarbazepine.

Biotransformatie

Eslicarbazepineacetaat wordt snel en in grote mate gebiotransformeerd naar zijn belangrijkste actieve metaboliet eslicarbazepine door het hydrolytisch first-pass metabolisme. Piekplasmaconcentraties (C_{max}) van eslicarbazepine worden 2-3 uur na toediening bereikt en steady state plasmaconcentraties na 4 tot 5 dagen van eenmaal daagse dosering, wat overeenkomt met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 20-24 uur. In studies met gezonde proefpersonen en epileptische volwassen patiënten bedroeg de schijnbare halfwaardetijd

van eslicarbazepine respectievelijk 10-20 uur en 13-20 uur. Minder belangrijke metabolieten in het plasma zijn R-licarbazepine en oxcarbazepine, die actief bleken te zijn, en glucuronzuurconjugaten van eslicarbazepineacetaat, eslicarbazepine, R-licarbazepine en oxcarbazepine.

Eslicarbazepineacetaat heeft geen invloed op zijn eigen metabolisme of klaring.

In studies met eslicarbazepine in verse humane hepatocyten werd een lichte activatie van door UGT1A1 gemedieerde glucuronidatie waargenomen.

Excretie

Metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd in onveranderde vorm en in de vorm van glucuronideconjugaat. In totaal zijn eslicarbazepine en zijn glucuronide verantwoordelijk voor meer dan 90% van alle metabolieten die in de urine worden uitgescheiden, waarvan ongeveer tweederde in onveranderde vorm en een derde als glucuronideconjugaat.

Lineariteit / niet-lineariteit

De farmacokinetiek van eslicarbazepine is lineair en dosisproportioneel bij 400-1200 mg, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Het farmacokinetisch profiel van eslicarbazepineacetaat is ongewijzigd bij oudere patiënten met een creatinineklaring >60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd. Een studie bij patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie toonde aan dat de klaring afhankelijk is van de nierfunctie. Tijdens een behandeling met Exalief is een dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring <60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Hemodialyse verwijdert de metabolieten van eslicarbazepineacetaat uit het plasma.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek en het metabolisme van eslicarbazepineacetaat werden onderzocht bij gezonde proefpersonen en patiënten met matige leverinsufficiëntie na meervoudige orale doses. Een matige leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van eslicarbazepine werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Geslacht

Studies met gezonde proefpersonen en patiënten toonden aan dat de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat niet werd beïnvloed door het geslacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die in dierstudies werden waargenomen, traden op bij blootstellingsniveaus die aanzienlijk lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine (de belangrijkste en farmacologisch actieve metaboliet van eslicarbazepineacetaat). Veiligheidsgrenzen op basis van comparatieve blootstelling werden daardoor niet vastgelegd.

Tekenen van nefrotoxiciteit werden waargenomen in studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij de rat, maar werden niet vastgesteld in studies met muizen of honden. Deze tekenen komen overeen met een verergering van spontane chronisch progressieve nefropathie bij deze diersoort.

Centrilobulaire hypertrofie van de lever werd vastgesteld in studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij muizen en ratten en een verhoogde incidentie van levertumoren werd waargenomen in de

carcinogeniteitsstudie bij muizen. Deze bevindingen komen overeen met een inductie van microsomale leverenzymen, een effect dat niet werd waargenomen bij patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend.

Genotoxiciteitsstudies met eslicarbazepineacetaat tonen geen bijzondere gevaren voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K 29/32
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Exalief 400 mg tabletten zijn verpakt in ALU/ALU of ALU/PVC blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 7, 14 of 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/520/001-006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunning: 21.04.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exalief 600 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 600 mg eslicarbazepineacetaat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, langwerpige tabletten met de inscriptie 'ESL 600' aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Exalief is geïndiceerd als aanvullende therapie bij volwassenen met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Exalief moet aan een bestaande anticonvulsieve behandeling worden toegevoegd. De aanbevolen aanvangsdosis is 400 mg eenmaal daags en dient na één of twee weken te worden verhoogd naar 800 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van oudere patiënten vanwege beperkte gegevens over de veiligheid van het gebruik van Exalief bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Exalief bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet op basis van de creatinineklaring (CL_{CR}) als volgt worden aangepast:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: geen dosisaanpassing vereist
- CL_{CR} 30-60 ml/min: aanvangsdosis van 400 mg om de twee dagen gedurende 2 weken gevolgd door een dosis van 400 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis echter worden verhoogd.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege onvoldoende gegevens

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist.

De farmacokinetiek van eslicarbazepine werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2) en het gebruik ervan bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Exalief kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine, oxcarbazepine) of voor één van de hulpstoffen.

Bekend tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exalief werd geassocieerd met een aantal bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zoals duizeligheid en somnolentie, waardoor de kans op accidentele verwondingen kan toenemen.

Exalief kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen. Aanvullende niet-hormonale vormen van anticonceptie worden aanbevolen bij gebruik van Exalief (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

Zoals met andere anti-epileptica, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen wanneer met Exalief moet worden gestopt om de kans op een toename in de aanvalsfrequentie te beperken.

Gelijktijdig gebruik van Exalief met oxcarbazepine wordt niet aanbevolen, aangezien dit tot een te grote blootstelling aan de actieve metabolieten kan leiden.

Er is geen ervaring met stopzetting van gelijktijdige gebruik van anti-epileptica tijdens de behandeling met Exalief (overschakeling naar monotherapie).

Bij 1,1% van de totale populatie die met Exalief werd behandeld in placebogecontroleerde add-on studies met epileptische patiënten trad rash op als bijwerking. Wanneer tekenen of symptomen van overgevoeligheid optreden, moet de behandeling met Exalief worden stopgezet.

Er werden geen gevallen van ernstige huidreacties gemeld met eslicarbazepineacetaat. De aanwezigheid van het HLA-B*1502 allel bij individuen van Han-Chinese en Thaise origine blijkt sterk verbonden te zijn met de kans op de ontwikkeling van het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), wanneer zij met carbamazepine worden behandeld. Daarom dienen patiënten van Han-Chinese en Thaise origine, waar mogelijk, gescreend te worden voor dit allel voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen wordt opgestart. De aanwezigheid van het HLA-B*1502 allel bij andere rassen is verwaarloosbaar. Het allel HLA-B*1502 wordt niet in verband gebracht met SJS bij de blanke populatie.

Bij minder dan 1% van de patiënten die behandeld werden met Exalief werd hyponatriëmie als bijwerking gerapporteerd. Hyponatriëmie is in de meeste gevallen asymptomatisch, hoewel dit kan gepaard gaan met klinische symptomen zoals verergering van aanvallen, verwardheid, verminderd bewustzijn. De frequentie van hyponatriëmie nam toe met een verhoging van de dosis eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met bestaande nierziekte die hyponatriëmie veroorzaakt, of bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die op zich tot hyponatriëmie kunnen leiden (bijv. diuretica, desmopressine), moet het natriumgehalte in het bloed worden onderzocht vóór en tijdens een behandeling met eslicarbazepineacetaat. Bovendien moet het natriumgehalte in het bloed worden bepaald wanneer er klinische tekenen van hyponatriëmie optreden. Verder moet het natriumgehalte ook bepaald worden bij routine laboratoriumonderzoeken. Wanneer zich klinisch relevante hyponatriëmie ontwikkelt, dient de behandeling met Exalief te worden stopgezet.

De invloed van Exalief op primaire gegeneraliseerde aanvallen werd niet onderzocht. Het gebruik ervan wordt daardoor niet aanbevolen bij deze patiënten.

Verlengingen van de PR-interval werden waargenomen in klinische onderzoeken met eslicarbazepineacetaat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met medische aandoeningen (bijv. laag thyroxinegehalte, afwijkingen in de hartgeleiding), of bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de PR-interval verlengen.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet worden aangepast aan de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met $CL_{CR} < 30$ ml/min wordt het gebruik niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens.

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens zijn bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en er een gebrek is aan farmacokinetische en klinische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, moet Exalief met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en is het gebruik ervan niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties behandeld werden met anti-epileptische werkzame bestanddelen. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica toonde tevens een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor eslicarbazepineacetaat niet uit. Daardoor moeten patiënten opgevolgd worden voor tekenen van zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag, en moet een gepaste behandeling worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies te vragen wanneer tekenen van zelfmoordgedachte of suïcidaal gedrag optreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine, dat voornamelijk geëlimineerd wordt door glucuronidatie. *In vitro* is eslicarbazepine een zwakke inductor van CYP3A4 en UDP-glucuronyltransferases. *In vivo* bleek eslicarbazepine een inducerend effect te hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via metabolisering door CYP3A4 worden geëlimineerd. Daarom kan het nodig zijn de dosis van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd te verhogen, wanneer deze gelijktijdig met Exalief worden gebruikt. Eslicarbazepine heeft mogelijk *in vivo* een inducerend effect op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden geëlimineerd middels conjugatie door UDP-glucuronyltransferases. Bij het opstarten of stopzetten van een behandeling met Exalief of bij een aanpassing van de dosis, kan het 2 tot 3 weken duren voordat het nieuwe niveau van enzymactiviteit wordt bereikt. Deze vertraging dient in overweging te worden genomen wanneer Exalief wordt gebruikt net vóór of in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan een dosisaanpassing is vereist wanneer ze samen met Exalief worden toegediend. Eslicarbazepine beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19. Daardoor kunnen er interacties optreden wanneer hoge doses eslicarbazepine gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk via CYP2C19 worden gemetaboliseerd.

Interacties met andere anti-epileptica

Carbamazepine

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde de gelijktijdige toediening van eslicarbazepineacetaat 800 mg één maal daags en carbamazepine 400 mg twee maal daags tot een gemiddelde verlaging van 32% van de blootstelling aan de actieve metaboliet eslicarbazepine; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van de glucuronidatie. Er werd geen verandering van de blootstelling aan carbamazepine of haar metaboliet carbamazepine-epoxide vastgesteld. Afhankelijk van de individuele respons, dient de dosis Exalief wellicht te worden verhoogd als het gelijktijdig met carbamazepine wordt gebruikt. Uit onderzoeken bij patiënten bleek dat gelijktijdige behandeling het risico op de volgende bijwerkingen verhoogde: diplopie (11,4% van de patiënten met gelijktijdige behandeling met carbamazepine, 2,4% van de patiënten zonder gelijktijdige behandeling met carbamazepine), abnormale coördinatie (6,7% met gelijktijdige behandeling met carbamazepine, 2,7% zonder gelijktijdige behandeling met carbamazepine) en duizeligheid (30,0% met

gelijktijdige behandeling met carbamazepine, 11,5% zonder gelijktijdige behandeling met carbamazepine). Het risico op verhoging van andere specifieke bijwerkingen veroorzaakt door de gelijktijdige toediening van carbamazepine en eslicarbazepineacetaat kan niet worden uitgesloten.

Fenytoïne

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen resulteerde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal per dag samen met fenytoïne in een gemiddelde daling van 31-33% van de blootstelling aan de actieve metaboliet, eslicarbazepine, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door de inductie van glucuronidatie, en een gemiddelde stijging van 31-35% van de blootstelling aan fenytoïne, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een remming van CYP2C19. Afhankelijk van de individuele respons kan het noodzakelijk zijn om de dosis Exalief te verhogen en de dosis fenytoïne te verlagen.

Lamotrigine

Zowel eslicarbazepine en lamotrigine worden voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronidatie en daardoor is een interactie te verwachten. Een onderzoek bij gezonde proefpersonen met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags toonde een geringe gemiddelde farmacokinetische interactie (blootstelling aan lamotrigine nam met 15% af) tussen eslicarbazepineacetaat en lamotrigine en daardoor is een dosisaanpassing niet vereist. Vanwege een interindividuele variabiliteit kan het effect echter klinisch relevant zijn voor sommige individuen.

Topiramaat

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags en topiramaat geen significante verandering in de blootstelling aan eslicarbazepine, maar een daling van 18% in de blootstelling aan topiramaat, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt werd door een verminderde biologische beschikbaarheid van topiramaat. Een dosisaanpassing is niet vereist.

Valproaat en levetiracetam

Een farmacokinetische populatieanalyse van fase III-onderzoeken van epileptische volwassen patiënten toonde aan dat gelijktijdige toediening van valproaat of levetiracetam geen gevolgen had voor de blootstelling aan eslicarbazepine, maar dit is niet middels traditionele interactieonderzoeken gecontroleerd.

Andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

De toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags aan vrouwelijke proefpersonen die tegelijk een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken, toonde een gemiddelde verminderde systemische blootstelling aan levonorgestrel en ethinyloestradiol van respectievelijk 37% en 42%, die hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt wordt door een inductie van CYP3A4. Derhalve dienen vrouwen in de vruchtbare leeftijd gedurende de behandeling met Exalief en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus na de behandeling met Exalief geschikte anticonceptie te gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Simvastatine

Bij een onderzoek bij gezonde proefpersonen bleek de systemische blootstelling aan simvastatine gemiddeld met 50% te zijn verlaagd wanneer het gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat 800 mg één maal daags werd toegediend; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4. Een verhoging van de dosis simvastatine is wellicht noodzakelijk als gelijktijdig eslicarbazepineacetaat wordt gebruikt.

Warfarine

Een gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags met warfarine vertoonde een licht (23%) maar statistisch significante verminderde blootstelling aan S-warfarine. Er werd geen effect vastgesteld op de farmacokinetiek van R-warfarine of op de coagulatie. Vanwege de interindividuele variabiliteit van de interactie dient echter bijzondere aandacht te worden geschonken aan de monitoring van de INR gedurende de eerste weken na het opstarten of stopzetten van een gelijktijdige behandeling met warfarine en eslicarbazepineacetaat.

Digoxine

Een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde geen effect aan van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags op de farmacokinetiek van digoxine, wat erop wijst dat eslicarbazepineacetaat geen effect heeft op de transporter P-glycoproteïne.

Monoamino-oxidase-remmers (MAOI's)

Op basis van een structurele relatie van eslicarbazepineacetaat met tricyclische antidepressiva is een interactie tussen eslicarbazepineacetaat en MAOI's theoretisch mogelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Risico verbonden met epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Er werd aangetoond dat bij de nakomelingen van vrouwen met epilepsie, de prevalentie van afwijkingen twee tot drie keer groter is dan de prevalentie van ongeveer 3% bij de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en neuralebuisdefecten. Een behandeling met multiple anti-epileptica kan geassocieerd worden met een hoger risico op congenitale afwijkingen dan bij monotherapie. Daardoor is het belangrijk dat monotherapie waar mogelijk wordt toegepast.

Gespecialiseerd advies wordt aanbevolen voor vrouwen die mogelijks zwanger zullen worden of vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De noodzaak van een anti-epileptische behandeling dient te worden herzien wanneer een vrouw wenst zwanger te worden. De anti-epileptische behandeling mag niet plots worden stopgezet, aangezien dit tot doorbraakaanvallen kan leiden, die ernstige consequenties kunnen hebben voor zowel de moeder als het kind.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie Vruchtbaarheid). Als vrouwen die eslicarbazepineacetaat krijgen toegediend, zwanger worden of zwanger wensen te worden, dient het gebruik van Exalief zorgvuldig opnieuw te worden geëvalueerd. Minimale werkzame doses dienen te worden toegediend en monotherapie dient waar mogelijk de voorkeur te genieten, tenminste tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een verhoogd risico op afwijkingen en moeten de mogelijkheid krijgen op prenatale screening.

Monitoring en preventie

Anti-epileptica kunnen bijdragen tot een tekort aan foliumzuur, wat mogelijk kan leiden tot foetale afwijkingen. Een foliumzuursupplement wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap. Aangezien de werkzaamheid van dit supplement niet bewezen is, kan men een specifieke prenatale diagnose aanbieden, zelfs voor vrouwen die een supplementaire behandeling met foliumzuur krijgen.

Bij het pasgeboren kind

Bloedingsstoornissen bij de pasgeborene die veroorzaakt werden door anti-epileptica werden gerapporteerd. Als voorzorg dient daarom vitamine K1 te worden toegediend bij wijze van preventieve maatregel gedurende de laatste weken van de zwangerschap en aan de pasgeborene.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / anticonceptie

Eslicarbazepineacetaat verstoort de werking van orale anticonceptiva. Derhalve dient gedurende de behandeling en tot het einde van de huidige menstruatiecycclus na de behandeling een andere, effectieve en betrouwbare anticonceptiemethode te worden toegepast.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eslicarbazepineacetaat bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Onderzoek bij dieren heeft excretie van eslicarbazepine in de moedermelk aangetoond. Aangezien een risico voor het zogende kind niet kan worden uitgesloten, dient de borstvoeding te worden onderbroken tijdens de behandeling met Exalief.

Vruchtbaarheid

Eslicarbazepineacetaat werd onderzocht bij ratten en muizen op mogelijke bijwerkingen voor de vruchtbaarheid van de ouder- en de F1-generatie. Uit een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten bleek dat de vrouwelijke vruchtbaarheid door eslicarbazepineacetaat was aangetast. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen werden bij embryo's gevolgen voor de ontwikkeling vastgesteld; deze gevolgen zouden echter ook kunnen zijn veroorzaakt door een lager aantal *corpora lutea*, waardoor dus de vruchtbaarheid wordt aangetast. Bij muizen waren de algehele incidentie van grote afwijkingen en de incidentie van grote skeletafwijkingen verhoogd. Bij ratten en muizen werden geen effecten op de F1-vruchtbaarheidsparameters waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige patiënten kunnen duizeligheid, somnolentie of visuele stoornissen ervaren, met name bij het begin van de behandeling. Derhalve moeten patiënten ingelicht worden over het feit dat hun fysieke en/of mentale vermogen om machines te bedienen of voertuigen te besturen aangetast kan worden. Patiënten worden daardoor geadviseerd om deze activiteiten niet uit te voeren totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

In placebogecontroleerde studies met 1.192 volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen (856 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat en 336 patiënten behandeld met placebo) traden er bijwerkingen op bij 45,3% van de patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend en bij 24,4% van de patiënten die een placebo kregen toegediend.

De bijwerkingen waren meestal van lichte tot matige intensiteit en traden voornamelijk op tijdens de eerste weken van de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

In onderstaande tabel worden de bijwerkingen weergegeven die in een hogere incidentie dan placebo en bij meer dan 1 patiënt optraden, en dit per Systeem/Orgaanklasse en frequentie: **zeer vaak** $\geq 1/10$; **vaak** $\geq 1/100$, $< 1/10$; **soms** $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; **zelden** $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie	Trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen			Hypothyroïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Gestimuleerde eetlust, verminderde eetlust, hyponatriëmie, elektrolytevenwichtstoornis, cachexie, dehydratie, zwaarlijvigheid	

Psychische stoornissen			Insomnia, apathie, depressie, zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, aandachtstekort-stoornis met hyperactiviteit, verwarde toestand, stemmingswisselingen, huilen, psychomotore retardatie, stress, psychotische stoornis	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid*, somnolentie	Hoofdpijn, coördinatie afwijkend*, stoornis van aandacht, tremor	Geheugen vermindering, evenwichtsstoornis, amnesie, hypersomnie, sedatie, afasie, dysesthesie, dystonie, lethargie, parosmie, autonoom zenuwstelsel stoornis, cerebellaire ataxie, cerebellair syndroom, grand mal convulsie, neuropathie perifere, slaapritme afwijking, nystagmus, spraakstoornis, dysartrie, hypo-esthesie, ageusie, branderig gevoel	
Oogaandoeningen		Diplopie*, gezichtsvermogen wazig	Visuele stoornis, oscillerende visus, binoculaire oogbewegingsafwijking, oculaire hyperemie, saccadische oogbeweging, oogpijn	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Vertigo	Oorpijn, hypoacusis, tinnitus	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, bradycardie, sinusbradycardie	
Bloedvataandoeningen			Hypertensie, hypotensie, orthostatische hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dysfonie, bloedneus, pijn op de borst	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Nausea, braken, diarree	Dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, droge mond, abdominaal ongemak, abdominale distensie, duodenitis, epigastrisch ongemak, gingiva-hyperplasie, gingivitis, prikkelbare darmsyndroom, melaena, odynofagie, maagongemak, stomatitis, tandpijn	Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen			Leveraandoening	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash	Alopecia, droge huid, hyperhidrose, erytheem, nagelafwijking, huidaandoening	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, rugpijn, nekpijn	
Nier- en urinewegaandoeningen			Nachtelijke mictie, urineweginfectie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Onregelmatige menstruatie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, loopstoornis	Asthenie, malaise, koude rillingen, oedeem perifeer, geneesmiddelenbijwerking, perifere koude	
Onderzoeken			Bloeddruk verlaagd, gewicht verlaagd, bloeddruk diastolisch verlaagd, bloeddruk verhoogd, bloeddruk systolisch verlaagd, bloed natrium verlaagd, hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd, hartfrequentie verhoogd, transaminasen verhoogd, triglyceriden verhoogd, trijodothyronine (T3) vrij verlaagd, thyroxine (T4) vrij verlaagd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Geneesmiddeltoxiciteit, val, gewrichtsletsel, vergiftiging, huidletsel	

* Bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met carbamazepine en eslicarbazepineacetaat in placebogecontroleerde studies, werden diplopie, abnormale coördinatie en duizeligheid vaker gemeld.

Het gebruik van eslicarbazepineacetaat wordt geassocieerd met een verlenging van de PR-interval. Bijwerkingen die geassocieerd worden met een verlenging van de PR-interval (bijv. AV blok, syncope, bradycardie) kunnen optreden. Er werd geen tweedegraads of hoger AV blok waargenomen bij patiënten die behandeld werden met eslicarbazepineacetaat.

Zeldzame bijwerkingen zoals beenmergdepressie, anafylactische reacties, ernstige huidreacties (bijv. syndroom van Stevens-Johnson), systemische lupus erythematodes of ernstige hartritmestoornissen traden niet op tijdens de placebogecontroleerde onderzoeken van het epilepsieprogramma met eslicarbazepineacetaat. Deze bijwerkingen werden wel gemeld met oxcarbazepine. Daardoor kan het optreden hiervan na een behandeling met Exalief niet worden uitgesloten.

4.9 Overdosering

Symptomen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel, zoals vertigo, instabiliteit bij het lopen en hemiparese, werden waargenomen bij een accidentele overdosering met Exalief. Er is geen specifiek

antidotum bekend. Een symptomatische en ondersteunende behandeling moet al naargelang de noden worden toegepast. De metabolieten van eslicarbazepineacetaat kunnen doeltreffend worden geklaard door middel van hemodialyse, indien nodig (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaten, ATC-code: N03AF04

Werkingsmechanisme

De exacte werkingsmechanismen van eslicarbazepineacetaat zijn niet bekend. *In vitro* elektrofysiologische onderzoeken tonen echter aan dat zowel eslicarbazepineacetaat als zijn metabolieten de geïnactiveerde toestand van voltageafhankelijke natriumkanalen stabiliseren, waardoor hun terugkeer naar de geactiveerde toestand wordt verhinderd en de herhaalde neuronale afvuring in stand wordt gehouden.

Farmacodynamisch effect

Eslicarbazepineacetaat en zijn actieve metabolieten verhinderden de ontwikkeling van aanvallen in niet-klinische modellen ter voorspelling van de anticonvulsieve werkzaamheid bij de mens. Bij de mens wordt de farmacologische activiteit van eslicarbazepineacetaat voornamelijk via de actieve metaboliet eslicarbazepine teweeggebracht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van eslicarbazepineacetaat werden aangetoond in drie fase III dubbelblinde placebogecontroleerde studies bij 1.049 volwassen patiënten met partiële epilepsie refractair aan een behandeling met één tot drie gelijktijdige anti-epileptica. Oxcarbazepine en felbamaat mochten in deze studies niet als comedicaatie worden gebruikt. Eslicarbazepineacetaat werd getest aan doses van 400 mg, 800 mg en 1200 mg, eenmaal daags. 800 mg en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags waren significant doeltreffender dan placebo ter vermindering van de aanvalsfrequentie gedurende een onderhoudsperiode van 12 weken. Het percentage proefpersonen met een verminderde aanvalsfrequentie van 50% in alle fase III studies bedroeg 19% voor placebo, 21% voor 400 mg eslicarbazepineacetaat, 34% voor 800 mg eslicarbazepineacetaat en 36% voor 1200 mg eslicarbazepineacetaat per dag.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De t_{max} van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt. De biologische beschikbaarheid is naar schatting hoog, omdat de hoeveelheid metabolieten die in de urine wordt teruggevonden overeenstemde met meer dan 90% van een dosis eslicarbazepineacetaat.

Distributie

De binding van eslicarbazepine aan plasma-eiwitten is relatief laag (<40%) en is onafhankelijk van de concentratie. *In vitro* studies hebben aangetoond dat de plasma-eiwitbinding niet op relevante wijze beïnvloed werd door de aanwezigheid van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide. De binding van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide werd niet op significante wijze beïnvloed door de aanwezigheid van eslicarbazepine.

Biotransformatie

Eslicarbazepineacetaat wordt snel en in grote mate gebiotransformeerd naar zijn belangrijkste actieve metaboliet eslicarbazepine door het hydrolytisch first-pass metabolisme. Piekplasmaconcentraties (C_{max}) van eslicarbazepine worden 2-3 uur na toediening bereikt en steady state plasmaconcentraties na 4 tot 5 dagen van eenmaal daagse dosering, wat overeenkomt met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 20-24 uur. In studies met gezonde proefpersonen en epileptische volwassen patiënten bedroeg de schijnbare halfwaardetijd

van eslicarbazepine respectievelijk 10-20 uur en 13-20 uur. Minder belangrijke metabolieten in het plasma zijn R-licarbazepine en oxcarbazepine, die actief bleken te zijn, en glucuronzuurconjugaten van eslicarbazepineacetaat, eslicarbazepine, R-licarbazepine en oxcarbazepine.

Eslicarbazepineacetaat heeft geen invloed op zijn eigen metabolisme of klaring.

In studies met eslicarbazepine in verse humane hepatocyten werd een lichte activatie van door UGT1A1 gemedieerde glucuronidatie waargenomen.

Excretie

Metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd in onveranderde vorm en in de vorm van glucuronideconjugaat. In totaal zijn eslicarbazepine en zijn glucuronide verantwoordelijk voor meer dan 90% van alle metabolieten die in de urine worden uitgescheiden, waarvan ongeveer tweederde in onveranderde vorm en een derde als glucuronideconjugaat.

Lineariteit / niet-lineariteit

De farmacokinetiek van eslicarbazepine is lineair en dosisproportioneel bij 400-1200 mg, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Het farmacokinetisch profiel van eslicarbazepineacetaat is ongewijzigd bij oudere patiënten met een creatinineklaring >60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd. Een studie bij patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie toonde aan dat de klaring afhankelijk is van de nierfunctie. Tijdens een behandeling met Exalief is een dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring <60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Hemodialyse verwijdert de metabolieten van eslicarbazepineacetaat uit het plasma.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek en het metabolisme van eslicarbazepineacetaat werden onderzocht bij gezonde proefpersonen en patiënten met matige leverinsufficiëntie na meervoudige orale doses. Een matige leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van eslicarbazepine werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Geslacht

Studies met gezonde proefpersonen en patiënten toonden aan dat de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat niet werd beïnvloed door het geslacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die in dierstudies werden waargenomen, traden op bij blootstellingsniveaus die aanzienlijk lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine (de belangrijkste en farmacologisch actieve metaboliet van eslicarbazepineacetaat). Veiligheidsgrenzen op basis van comparatieve blootstelling werden daardoor niet vastgelegd.

Tekenen van nefrotoxiciteit werden waargenomen in studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij de rat, maar werden niet vastgesteld in studies met muizen of honden. Deze tekenen komen overeen met een verergering van spontane chronisch progressieve nefropathie bij deze diersoort.

Centrilobulaire hypertrofie van de lever werd vastgesteld in studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij muizen en ratten en een verhoogde incidentie van levertumoren werd waargenomen in de

carcinogeniteitsstudie bij muizen. Deze bevindingen komen overeen met een inductie van microsomale leverenzymen, een effect dat niet werd waargenomen bij patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend.

Genotoxiciteitsstudies met eslicarbazepineacetaat tonen geen bijzondere gevaren voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K 29/32
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Exalief 600 mg tabletten zijn verpakt in ALU/ALU of ALU/PVC blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 30 of 60 tabletten.

Exalief 600 mg tabletten zijn verpakt in HDPE flessen met kindveilige sluiting in polypropyleen in kartonnen dozen met 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/520/007-011

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunning: 21.04.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exalief 800 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 800 mg eslicarbazepineacetaat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, langwerpige tabletten met de inscriptie 'ESL 800' aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Exalief is geïndiceerd als aanvullende therapie bij volwassenen met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Exalief moet aan een bestaande anticonvulsieve behandeling worden toegevoegd. De aanbevolen aanvangsdosis is 400 mg eenmaal daags en dient na één of twee weken te worden verhoogd naar 800 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van oudere patiënten vanwege beperkte gegevens over de veiligheid van het gebruik van Exalief bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Exalief bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet op basis van de creatinineklaring (CL_{CR}) als volgt worden aangepast:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: geen dosisaanpassing vereist
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: aanvangsdosis van 400 mg om de twee dagen gedurende 2 weken gevolgd door een dosis van 400 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis echter worden verhoogd.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege onvoldoende gegevens

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist.

De farmacokinetiek van eslicarbazepine werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2) en het gebruik ervan bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Exalief kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine, oxcarbazepine) of voor één van de hulpstoffen.

Bekend tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exalief werd geassocieerd met een aantal bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zoals duizeligheid en somnolentie, waardoor de kans op accidentele verwondingen kan toenemen.

Exalief kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen. Aanvullende niet-hormonale vormen van anticonceptie worden aanbevolen bij gebruik van Exalief (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

Zoals met andere anti-epileptica, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen wanneer met Exalief moet worden gestopt om de kans op een toename in de aanvalsfrequentie te beperken.

Gelijktijdig gebruik van Exalief met oxcarbazepine wordt niet aanbevolen, aangezien dit tot een te grote blootstelling aan de actieve metabolieten kan leiden.

Er is geen ervaring met stopzetting van gelijktijdige gebruik van anti-epileptica tijdens de behandeling met Exalief (overschakeling naar monotherapie).

Bij 1,1% van de totale populatie die met Exalief werd behandeld in placebogecontroleerde add-on studies met epileptische patiënten trad rash op als bijwerking. Wanneer tekenen of symptomen van overgevoeligheid optreden, moet de behandeling met Exalief worden stopgezet.

Er werden geen gevallen van ernstige huidreacties gemeld met eslicarbazepineacetaat. De aanwezigheid van het HLA-B*1502 allel bij individuen van Han-Chinese en Thaise origine blijkt sterk verbonden te zijn met de kans op de ontwikkeling van het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), wanneer zij met carbamazepine worden behandeld. Daarom dienen patiënten van Han-Chinese en Thaise origine, waar mogelijk, gescreend te worden voor dit allel voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen wordt opgestart. De aanwezigheid van het HLA-B*1502 allel bij andere rassen is verwaarloosbaar. Het allel HLA-B*1502 wordt niet in verband gebracht met SJS bij de blanke populatie.

Bij minder dan 1% van de patiënten die behandeld werden met Exalief werd hyponatriëmie als bijwerking gerapporteerd. Hyponatriëmie is in de meeste gevallen asymptomatisch, hoewel dit kan gepaard gaan met klinische symptomen zoals verergering van aanvallen, verwardheid, verminderd bewustzijn. De frequentie van hyponatriëmie nam toe met een verhoging van de dosis eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met bestaande nierziekte die hyponatriëmie veroorzaakt, of bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die op zich tot hyponatriëmie kunnen leiden (bijv. diuretica, desmopressine), moet het natriumgehalte in het bloed worden onderzocht vóór en tijdens een behandeling met eslicarbazepineacetaat. Bovendien moet het natriumgehalte in het bloed worden bepaald wanneer er klinische tekenen van hyponatriëmie optreden. Verder moet het natriumgehalte ook bepaald worden bij routine laboratoriumonderzoeken. Wanneer zich klinisch relevante hyponatriëmie ontwikkelt, dient de behandeling met Exalief te worden stopgezet.

De invloed van Exalief op primaire gegeneraliseerde aanvallen werd niet onderzocht. Het gebruik ervan wordt daardoor niet aanbevolen bij deze patiënten.

Verlengingen van de PR-interval werden waargenomen in klinische onderzoeken met eslicarbazepineacetaat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met medische aandoeningen (bijv. laag thyroxinegehalte, afwijkingen in de hartgeleiding), of bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de PR-interval verlengen.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet worden aangepast aan de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met $CL_{CR} < 30$ ml/min wordt het gebruik niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens.

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens zijn bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en er een gebrek is aan farmacokinetische en klinische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, moet Exalief met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en is het gebruik ervan niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties behandeld werden met anti-epileptische werkzame bestanddelen. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica toonde tevens een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor eslicarbazepineacetaat niet uit. Daardoor moeten patiënten opgevolgd worden voor tekenen van zelfmoordgedachte en suïcidaal gedrag, en moet een gepaste behandeling worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies te vragen wanneer tekenen van zelfmoordgedachte of suïcidaal gedrag optreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine, dat voornamelijk geëlimineerd wordt door glucuronidatie. *In vitro* is eslicarbazepine een zwakke inductor van CYP3A4 en UDP-glucuronyltransferases. *In vivo* bleek eslicarbazepine een inducerend effect te hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via metabolisering door CYP3A4 worden geëlimineerd. Daarom kan het nodig zijn de dosis van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd te verhogen, wanneer deze gelijktijdig met Exalief worden gebruikt. Eslicarbazepine heeft mogelijk *in vivo* een inducerend effect op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden geëlimineerd middels conjugatie door UDP-glucuronyltransferases. Bij het opstarten of stopzetten van een behandeling met Exalief of bij een aanpassing van de dosis, kan het 2 tot 3 weken duren voordat het nieuwe niveau van enzymactiviteit wordt bereikt. Deze vertraging dient in overweging te worden genomen wanneer Exalief wordt gebruikt net vóór of in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan een dosisaanpassing is vereist wanneer ze samen met Exalief worden toegediend. Eslicarbazepine beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19. Daardoor kunnen er interacties optreden wanneer hoge doses eslicarbazepine gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk via CYP2C19 worden gemetaboliseerd.

Interacties met andere anti-epileptica

Carbamazepine

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde de gelijktijdige toediening van eslicarbazepineacetaat 800 mg één maal daags en carbamazepine 400 mg twee maal daags tot een gemiddelde verlaging van 32% van de blootstelling aan de actieve metaboliet eslicarbazepine; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van de glucuronidatie. Er werd geen verandering van de blootstelling aan carbamazepine of haar metaboliet carbamazepine-epoxide vastgesteld. Afhankelijk van de individuele respons, dient de dosis Exalief wellicht te worden verhoogd als het gelijktijdig met carbamazepine wordt gebruikt. Uit onderzoeken bij patiënten bleek dat gelijktijdige behandeling het risico op de volgende bijwerkingen verhoogde: diplopie (11,4% van de patiënten met gelijktijdige behandeling met carbamazepine, 2,4% van de patiënten zonder gelijktijdige behandeling met carbamazepine), abnormale coördinatie (6,7% met gelijktijdige behandeling met carbamazepine, 2,7% zonder gelijktijdige behandeling met carbamazepine) en duizeligheid (30,0% met

gelijktijdige behandeling met carbamazepine, 11,5% zonder gelijktijdige behandeling met carbamazepine). Het risico op verhoging van andere specifieke bijwerkingen veroorzaakt door de gelijktijdige toediening van carbamazepine en eslicarbazepineacetaat kan niet worden uitgesloten.

Fenytoïne

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen resulteerde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal per dag samen met fenytoïne in een gemiddelde daling van 31-33% van de blootstelling aan de actieve metaboliet, eslicarbazepine, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door de inductie van glucuronidatie, en een gemiddelde stijging van 31-35% van de blootstelling aan fenytoïne, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een remming van CYP2C19. Afhankelijk van de individuele respons kan het noodzakelijk zijn om de dosis Exalief te verhogen en de dosis fenytoïne te verlagen.

Lamotrigine

Zowel eslicarbazepine en lamotrigine worden voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronidatie en daardoor is een interactie te verwachten. Een onderzoek bij gezonde proefpersonen met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags toonde een geringe gemiddelde farmacokinetische interactie (blootstelling aan lamotrigine nam met 15% af) tussen eslicarbazepineacetaat en lamotrigine en daardoor is een dosisaanpassing niet vereist. Vanwege een interindividuele variabiliteit kan het effect echter klinisch relevant zijn voor sommige individuen.

Topiramaat

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags en topiramaat geen significante verandering in de blootstelling aan eslicarbazepine, maar een daling van 18% in de blootstelling aan topiramaat, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt werd door een verminderde biologische beschikbaarheid van topiramaat. Een dosisaanpassing is niet vereist.

Valproaat en levetiracetam

Een farmacokinetische populatieanalyse van fase III-onderzoeken van epileptische volwassen patiënten toonde aan dat gelijktijdige toediening van valproaat of levetiracetam geen gevolgen had voor de blootstelling aan eslicarbazepine, maar dit is niet middels traditionele interactieonderzoeken gecontroleerd.

Andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

De toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags aan vrouwelijke proefpersonen die tegelijk een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken, toonde een gemiddelde verminderde systemische blootstelling aan levonorgestrel en ethinyloestradiol van respectievelijk 37% en 42%, die hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt wordt door een inductie van CYP3A4. Derhalve dienen vrouwen in de vruchtbare leeftijd gedurende de behandeling met Exalief en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus na de behandeling met Exalief geschikte anticonceptie te gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Simvastatine

Bij een onderzoek bij gezonde proefpersonen bleek de systemische blootstelling aan simvastatine gemiddeld met 50% te zijn verlaagd wanneer het gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat 800 mg één maal daags werd toegediend; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4. Een verhoging van de dosis simvastatine is wellicht noodzakelijk als gelijktijdig eslicarbazepineacetaat wordt gebruikt.

Warfarine

Een gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags met warfarine vertoonde een licht (23%) maar statistisch significante verminderde blootstelling aan S-warfarine. Er werd geen effect vastgesteld op de farmacokinetiek van R-warfarine of op de coagulatie. Vanwege de interindividuele variabiliteit van de interactie dient echter bijzondere aandacht te worden geschonken aan de monitoring van de INR gedurende de eerste weken na het opstarten of stopzetten van een gelijktijdige behandeling met warfarine en eslicarbazepineacetaat.

Digoxine

Een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde geen effect aan van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags op de farmacokinetiek van digoxine, wat erop wijst dat eslicarbazepineacetaat geen effect heeft op de transporter P-glycoproteïne.

Monoamino-oxidase-remmers (MAOI's)

Op basis van een structurele relatie van eslicarbazepineacetaat met tricyclische antidepressiva is een interactie tussen eslicarbazepineacetaat en MAOI's theoretisch mogelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Risico verbonden met epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Er werd aangetoond dat bij de nakomelingen van vrouwen met epilepsie, de prevalentie van afwijkingen twee tot drie keer groter is dan de prevalentie van ongeveer 3% bij de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en neuralebuisdefecten. Een behandeling met multiple anti-epileptica kan geassocieerd worden met een hoger risico op congenitale afwijkingen dan bij monotherapie. Daardoor is het belangrijk dat monotherapie waar mogelijk wordt toegepast.

Gespecialiseerd advies wordt aanbevolen voor vrouwen die mogelijks zwanger zullen worden of vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De noodzaak van een anti-epileptische behandeling dient te worden herzien wanneer een vrouw wenst zwanger te worden. De anti-epileptische behandeling mag niet plots worden stopgezet, aangezien dit tot doorbraakaanvallen kan leiden, die ernstige consequenties kunnen hebben voor zowel de moeder als het kind.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie Vruchtbaarheid). Als vrouwen die eslicarbazepineacetaat krijgen toegediend, zwanger worden of zwanger wensen te worden, dient het gebruik van Exalief zorgvuldig opnieuw te worden geëvalueerd. Minimale werkzame doses dienen te worden toegediend en monotherapie dient waar mogelijk de voorkeur te genieten, tenminste tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een verhoogd risico op afwijkingen en moeten de mogelijkheid krijgen op prenatale screening.

Monitoring en preventie

Anti-epileptica kunnen bijdragen tot een tekort aan foliumzuur, wat mogelijk kan leiden tot foetale afwijkingen. Een foliumzuursupplement wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap. Aangezien de werkzaamheid van dit supplement niet bewezen is, kan men een specifieke prenatale diagnose aanbieden, zelfs voor vrouwen die een supplementaire behandeling met foliumzuur krijgen.

Bij het pasgeboren kind

Bloedingsstoornissen bij de pasgeborene die veroorzaakt werden door anti-epileptica werden gerapporteerd. Als voorzorg dient daarom vitamine K1 te worden toegediend bij wijze van preventieve maatregel gedurende de laatste weken van de zwangerschap en aan de pasgeborene.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / anticonceptie

Eslicarbazepineacetaat verstoort de werking van orale anticonceptiva. Derhalve dient gedurende de behandeling en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus na de behandeling een andere, effectieve en betrouwbare anticonceptiemethode te worden toegepast.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eslicarbazepineacetaat bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Onderzoek bij dieren heeft excretie van eslicarbazepine in de moedermelk aangetoond. Aangezien een risico voor het zogende kind niet kan worden uitgesloten, dient de borstvoeding te worden onderbroken tijdens de behandeling met Exalief.

Vruchtbaarheid

Eslicarbazepineacetaat werd onderzocht bij ratten en muizen op mogelijke bijwerkingen voor de vruchtbaarheid van de ouder- en de F1-generatie. Uit een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten bleek dat de vrouwelijke vruchtbaarheid door eslicarbazepineacetaat was aangetast. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen werden bij embryo's gevolgen voor de ontwikkeling vastgesteld; deze gevolgen zouden echter ook kunnen zijn veroorzaakt door een lager aantal *corpora lutea*, waardoor dus de vruchtbaarheid wordt aangetast. Bij muizen waren de algehele incidentie van grote afwijkingen en de incidentie van grote skeletafwijkingen verhoogd. Bij ratten en muizen werden geen effecten op de F1-vruchtbaarheidsparameters waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige patiënten kunnen duizeligheid, somnolentie of visuele stoornissen ervaren, met name bij het begin van de behandeling. Derhalve moeten patiënten ingelicht worden over het feit dat hun fysieke en/of mentale vermogen om machines te bedienen of voertuigen te besturen aangetast kan worden. Patiënten worden daardoor geadviseerd om deze activiteiten niet uit te voeren totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

In placebogecontroleerde studies met 1.192 volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen (856 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat en 336 patiënten behandeld met placebo) traden er bijwerkingen op bij 45,3% van de patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend en bij 24,4% van de patiënten die een placebo kregen toegediend.

De bijwerkingen waren meestal van lichte tot matige intensiteit en traden voornamelijk op tijdens de eerste weken van de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

In onderstaande tabel worden de bijwerkingen weergegeven die in een hogere incidentie dan placebo en bij meer dan 1 patiënt optraden, en dit per Systeem/Orgaanklasse en frequentie: **zeer vaak** $\geq 1/10$; **vaak** $\geq 1/100$, $< 1/10$; **soms** $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; **zelden** $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie	Trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen			Hypothyroïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Gestimuleerde eetlust, verminderde eetlust, hyponatriëmie, elektrolytevenwichtstoornis, cachexie, dehydratie, zwaarlijvigheid	

Psychische stoornissen			Insomnia, apathie, depressie, zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, aandachtstekort-stoornis met hyperactiviteit, verwarde toestand, stemmingswisselingen, huilen, psychomotore retardatie, stress, psychotische stoornis	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid*, somnolentie	Hoofdpijn, coördinatie afwijkend*, stoornis van aandacht, tremor	Geheugen vermindering, evenwichtsstoornis, amnesie, hypersomnie, sedatie, afasie, dysesthesie, dystonie, lethargie, parosmie, autonoom zenuwstelsel stoornis, cerebellaire ataxie, cerebellair syndroom, grand mal convulsie, neuropathie perifere, slaapritme afwijking, nystagmus, spraakstoornis, dysartrie, hypo-esthesie, ageusie, branderig gevoel	
Oogaandoeningen		Diplopie*, gezichtsvermogen wazig	Visuele stoornis, oscillerende visus, binoculaire oogbewegingsafwijking, oculaire hyperemie, saccadische oogbeweging, oogpijn	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Vertigo	Oorpijn, hypoacusis, tinnitus	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, bradycardie, sinusbradycardie	
Bloedvataandoeningen			Hypertensie, hypotensie, orthostatische hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dysfonie, bloedneus, pijn op de borst	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Nausea, braken, diarree	Dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, droge mond, abdominaal ongemak, abdominale distensie, duodenitis, epigastrisch ongemak, gingiva-hyperplasie, gingivitis, prikkelbare darmsyndroom, melaena, odynofagie, maagongemak, stomatitis, tandpijn	Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen			Leveraandoening	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash	Alopecia, droge huid, hyperhidrose, erytheem, nagelafwijking, huidaandoening	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, rugpijn, nekpijn	
Nier- en urinewegaandoeningen			Nachtelijke mictie, urineweginfectie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Onregelmatige menstruatie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, loopstoornis	Asthenie, malaise, koude rillingen, oedeem perifeer, geneesmiddelenbijwerking, perifere koude	
Onderzoeken			Bloeddruk verlaagd, gewicht verlaagd, bloeddruk diastolisch verlaagd, bloeddruk verhoogd, bloeddruk systolisch verlaagd, bloed natrium verlaagd, hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd, hartfrequentie verhoogd, transaminasen verhoogd, triglyceriden verhoogd, trijodothyronine (T3) vrij verlaagd, thyroxine (T4) vrij verlaagd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Geneesmiddeltoxiciteit, val, gewrichtsletsel, vergiftiging, huidletsel	

* Bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met carbamazepine en eslicarbazepineacetaat in placebogecontroleerde studies, werden diplopie, abnormale coördinatie en duizeligheid vaker gemeld.

Het gebruik van eslicarbazepineacetaat wordt geassocieerd met een verlenging van de PR-interval. Bijwerkingen die geassocieerd worden met een verlenging van de PR-interval (bijv. AV blok, syncope, bradycardie) kunnen optreden. Er werd geen tweedegraads of hoger AV blok waargenomen bij patiënten die behandeld werden met eslicarbazepineacetaat.

Zeldzame bijwerkingen zoals beenmergdepressie, anafylactische reacties, ernstige huidreacties (bijv. syndroom van Stevens-Johnson), systemische lupus erythematodes of ernstige hartritmestoornissen traden niet op tijdens de placebogecontroleerde onderzoeken van het epilepsieprogramma met eslicarbazepineacetaat. Deze bijwerkingen werden wel gemeld met oxcarbazepine. Daardoor kan het optreden hiervan na een behandeling met Exalief niet worden uitgesloten.

4.9 Overdosering

Symptomen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel, zoals vertigo, instabiliteit bij het lopen en hemiparese, werden waargenomen bij een accidentele overdosering met Exalief. Er is geen specifiek

antidotum bekend. Een symptomatische en ondersteunende behandeling moet al naargelang de noden worden toegepast. De metabolieten van eslicarbazepineacetaat kunnen doeltreffend worden geklaard door middel van hemodialyse, indien nodig (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaten, ATC-code: N03AF04

Werkingsmechanisme

De exacte werkingsmechanismen van eslicarbazepineacetaat zijn niet bekend. *In vitro* elektrofysiologische onderzoeken tonen echter aan dat zowel eslicarbazepineacetaat als zijn metabolieten de geïnactiveerde toestand van voltageafhankelijke natriumkanalen stabiliseren, waardoor hun terugkeer naar de geactiveerde toestand wordt verhinderd en de herhaalde neuronale afvuring in stand wordt gehouden.

Farmacodynamisch effect

Eslicarbazepineacetaat en zijn actieve metabolieten verhinderden de ontwikkeling van aanvallen in niet-klinische modellen ter voorspelling van de anticonvulsieve werkzaamheid bij de mens. Bij de mens wordt de farmacologische activiteit van eslicarbazepineacetaat voornamelijk via de actieve metaboliet eslicarbazepine teweeggebracht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van eslicarbazepineacetaat werden aangetoond in drie fase III dubbelblinde placebogecontroleerde studies bij 1.049 volwassen patiënten met partiële epilepsie refractair aan een behandeling met één tot drie gelijktijdige anti-epileptica. Oxcarbazepine en felbamaat mochten in deze studies niet als comedatie worden gebruikt. Eslicarbazepineacetaat werd getest aan doses van 400 mg, 800 mg en 1200 mg, eenmaal daags. 800 mg en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags waren significant doeltreffender dan placebo ter vermindering van de aanvalsfrequentie gedurende een onderhoudsperiode van 12 weken. Het percentage proefpersonen met een verminderde aanvalsfrequentie van 50% in alle fase III studies bedroeg 19% voor placebo, 21% voor 400 mg eslicarbazepineacetaat, 34% voor 800 mg eslicarbazepineacetaat en 36% voor 1200 mg eslicarbazepineacetaat per dag.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De t_{max} van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt. De biologische beschikbaarheid is naar schatting hoog, omdat de hoeveelheid metabolieten die in de urine wordt teruggevonden overeenstemde met meer dan 90% van een dosis eslicarbazepineacetaat.

Distributie

De binding van eslicarbazepine aan plasma-eiwitten is relatief laag (<40%) en is onafhankelijk van de concentratie. *In vitro* studies hebben aangetoond dat de plasma-eiwitbinding niet op relevante wijze beïnvloed werd door de aanwezigheid van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide. De binding van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide werd niet op significante wijze beïnvloed door de aanwezigheid van eslicarbazepine.

Biotransformatie

Eslicarbazepineacetaat wordt snel en in grote mate gebiotransformeerd naar zijn belangrijkste actieve metaboliet eslicarbazepine door het hydrolytisch first-pass metabolisme. Piekplasmaconcentraties (C_{max}) van eslicarbazepine worden 2-3 uur na toediening bereikt en steady state plasmaconcentraties na 4 tot 5 dagen van eenmaal daagse dosering, wat overeenkomt met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 20-24 uur. In studies met gezonde proefpersonen en epileptische volwassen patiënten bedroeg de schijnbare halfwaardetijd

van eslicarbazepine respectievelijk 10-20 uur en 13-20 uur. Minder belangrijke metabolieten in het plasma zijn R-licarbazepine en oxcarbazepine, die actief bleken te zijn, en glucuronzuurconjugaten van eslicarbazepineacetaat, eslicarbazepine, R-licarbazepine en oxcarbazepine.

Eslicarbazepineacetaat heeft geen invloed op zijn eigen metabolisme of klaring.

In studies met eslicarbazepine in verse humane hepatocyten werd een lichte activatie van door UGT1A1 gemedieerde glucuronidatie waargenomen.

Excretie

Metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd in onveranderde vorm en in de vorm van glucuronideconjugaat. In totaal zijn eslicarbazepine en zijn glucuronide verantwoordelijk voor meer dan 90% van alle metabolieten die in de urine worden uitgescheiden, waarvan ongeveer tweederde in onveranderde vorm en een derde als glucuronideconjugaat.

Lineariteit / niet-lineariteit

De farmacokinetiek van eslicarbazepine is lineair en dosisproportioneel bij 400-1200 mg, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Het farmacokinetisch profiel van eslicarbazepineacetaat is ongewijzigd bij oudere patiënten met een creatinineklaring >60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd. Een studie bij patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie toonde aan dat de klaring afhankelijk is van de nierfunctie. Tijdens een behandeling met Exalief is een dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring <60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Hemodialyse verwijdert de metabolieten van eslicarbazepineacetaat uit het plasma.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek en het metabolisme van eslicarbazepineacetaat werden onderzocht bij gezonde proefpersonen en patiënten met matige leverinsufficiëntie na meervoudige orale doses. Een matige leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van eslicarbazepine werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Geslacht

Studies met gezonde proefpersonen en patiënten toonden aan dat de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat niet werd beïnvloed door het geslacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die in dierstudies werden waargenomen, traden op bij blootstellingsniveaus die aanzienlijk lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine (de belangrijkste en farmacologisch actieve metaboliet van eslicarbazepineacetaat). Veiligheidsgrenzen op basis van comparatieve blootstelling werden daardoor niet vastgelegd.

Tekenen van nefrotoxiciteit werden waargenomen in studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij de rat, maar werden niet vastgesteld in studies met muizen of honden. Deze tekenen komen overeen met een verergering van spontane chronisch progressieve nefropathie bij deze diersoort.

Centrilobulaire hypertrofie van de lever werd vastgesteld in studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij muizen en ratten en een verhoogde incidentie van levertumoren werd waargenomen in de

carcinogeniteitsstudie bij muizen. Deze bevindingen komen overeen met een inductie van microsomale leverenzymen, een effect dat niet werd waargenomen bij patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend.

Genotoxiciteitsstudies met eslicarbazepineacetaat tonen geen bijzondere gevaren voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K 29/32
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Exalief 800 mg tabletten zijn verpakt in ALU/ALU of ALU/PVC blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 20, 30, 60 of 90 tabletten.

Exalief 800 mg tabletten zijn verpakt in HDPE flessen met kindveilige sluiting in polypropyleen in kartonnen dozen met 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/520/012-020

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunning: 21.04.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in Module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan en zoals overeengekomen in versie 4.0 van het Risk Management Plan (RMP), opgenomen in Module 1.8.2. van de aanvraag voor de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door de CHMP goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend

- Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 7, 14 of 28 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exalief 400 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 400 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 tabletten
14 tabletten
28 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UTERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/520/001	7 tabletten - ALU/ALU blisterverpakking
EU/1/09/520/002	14 tabletten - ALU/ALU blisterverpakking
EU/1/09/520/003	28 tabletten - ALU/ALU blisterverpakking
EU/1/09/520/004	7 tabletten - PVC/ALU blisterverpakking
EU/1/09/520/005	14 tabletten - PVC/ALU blisterverpakking
EU/1/09/520/006	28 tabletten - PVC/ALU blisterverpakking

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Exalief 400 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ALU/ALU blisterverpakking

PVC/ALU blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exalief 400 mg tabletten

Eslicarbazepineacetaat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIAL

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 30 of 60 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exalief 600 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 600 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten
60 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/520/007 30 tabletten - ALU/ALU blisterverpakking
EU/1/09/520/008 60 tabletten - ALU/ALU blisterverpakking
EU/1/09/520/009 30 tabletten - PVC/ALU blisterverpakking
EU/1/09/520/010 60 tabletten - PVC/ALU blisterverpakking

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Exalief 600 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ALU/ALU blisterverpakking

PVC/ALU blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exalief 600 mg tabletten

Eslicarbazepineacetaat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIAL

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos voor HDPE flessen en HDPE flessen met 90 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exalief 600 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 600 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/520/011

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Exalief 600 mg

(enkel op de buitenverpakking)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 20, 30, 60 of 90 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exalief 800 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 800 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 tabletten
30 tabletten
60 tabletten
90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Exalief 800 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ALU/ALU blisterverpakking

PVC/ALU blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exalief 800 mg tabletten

Eslicarbazepineacetaat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIAL

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos voor HDPE flessen en HDPE flessen met 90 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exalief 800 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 800 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/520/020

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Exalief 800 mg

(enkel op de buitenverpakking)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Exalief 400 mg tabletten

Eslicarbazepineacetaat

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Exalief en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Exalief inneemt
3. Hoe wordt Exalief ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Exalief
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS EXALIEF EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Exalief behoort tot een groep van geneesmiddelen, anti-epileptica genaamd, die gebruikt worden om epilepsie te behandelen, een aandoening waarbij iemand herhaalde insulten of aanvallen krijgt.

Exalief wordt gebruikt bij volwassen patiënten die reeds andere anti-epileptische geneesmiddelen innemen en die nog steeds aanvallen ondervinden die één deel van de hersenen beïnvloeden (partiële aanval). Deze aanvallen kunnen al dan niet gevolgd worden door een aanval die alle hersenen beïnvloedt (secundaire generalisatie).

Uw arts heeft u Exalief voorgeschreven om het aantal aanvallen dat u krijgt, te verminderen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U EXALIEF INNEEMT

Neem Exalief niet in als:

- u allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel (eslicarbazepineacetaat), voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine of oxcarbazepine, geneesmiddelen die gebruikt worden om epilepsie te behandelen) of voor één van de andere bestanddelen.
- u een bepaald type hartritmestoornis heeft (tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok)

Wees extra voorzichtig met Exalief

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als:

- u huiduitslag, slik- of ademhalingsproblemen krijgt of als uw lippen, gezicht, keel of tong opzwellen. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.
- u last hebt van verwardheid, verergering van de aanvallen of verminderd bewustzijn, wat tekenen kunnen zijn van een laag zoutgehalte in uw bloed

Vertel uw arts als:

- u nierproblemen heeft. Het kan noodzakelijk zijn dat uw arts de dosis moet aanpassen. Exalief wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nieraandoening.
- u leverproblemen heeft. Exalief wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverproblemen.

- u een geneesmiddel neemt dat afwijkingen op het ECG (elektrocardiogram) kan veroorzaken, met name een verlengde PR-interval. Als u niet zeker bent of de geneesmiddelen die u neemt dit effect kunnen hebben, bespreek dit dan met uw arts.
- u een hartaandoening hebt, zoals hartfalen of een hartaanval.
- u aanvallen krijgt die beginnen met een uitgebreide elektrische ontlading in beide zijden van de hersenen.

Door het gebruik van Exalief kunt u zich duizelig en/of suf voelen, vooral bij het begin van de behandeling. Wees extra voorzichtig wanneer u Exalief inneemt, om verwondingen te vermijden die kunnen ontstaan als u valt.

Een klein aantal mensen dat met anti-epileptica wordt behandeld, heeft gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u ooit dergelijke gedachten hebt terwijl u Exalief gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Kinderen

Exalief mag niet aan kinderen en adolescenten worden toegediend.

Inname met andere geneesmiddelen

- Vertel uw arts als u fenytoïne inneemt (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), aangezien uw dosis in dat geval misschien moet worden aangepast.
- Vertel uw arts als u carbamazepine inneemt (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast en de volgende bijwerkingen van Exalief vaker kunnen optreden: dubbelzien, abnormale coördinatie en duizeligheid.
- Vertel uw arts als u simvastatine (een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte) inneemt omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast.
- Vertel uw arts als u de bloedverdunner warfarine inneemt.
- Vertel uw arts als u tricyclische antidepressiva, zoals amitriptyline, inneemt.
- Vertel uw arts als u hormonale/orale anticonceptiva gebruikt. Exalief kan de doeltreffendheid van hormonale anticonceptiva, zoals de anticonceptiepil, verminderen. Daarom is het aanbevolen om andere vormen van veilige en doeltreffende anticonceptie te gebruiken wanneer u Exalief inneemt en tot het einde van de menstruatiecyclus na stopzetting van de behandeling.
- Neem geen oxcarbazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen) met Exalief, aangezien niet bekend is of het veilig is om deze geneesmiddelen samen in te nemen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Dit is voor het geval dat een van deze geneesmiddelen de werking van Exalief verstoort of Exalief de werking van deze geneesmiddelen verstoort.

Inname van Exalief met voedsel en drank

Exalief tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel uw arts onmiddellijk als u zwanger bent of als u zwanger wenst te worden. U mag Exalief enkel innemen tijdens de zwangerschap als uw arts u dit aanraadt.

Onderzoek heeft een verhoogd risico op geboortefwijkingen aangetoond bij kinderen van vrouwen die anti-epileptische geneesmiddelen nemen. Anderzijds mag een doeltreffende anti-epileptische behandeling niet onderbroken worden, aangezien een verergering van de ziekte schadelijk is voor zowel de moeder als het ongeboren kind.

Geef geen borstvoeding terwijl u Exalief inneemt. Het is niet bekend of het geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Zie de rubriek 'Inname met andere geneesmiddelen' voor advies over anticonceptie.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Exalief kan u duizelig of suf doen voelen en kan uw gezichtsvermogen beïnvloeden, in het bijzonder bij het begin van de behandeling. Als u deze effecten ervaart, mag u geen voertuigen besturen noch gereedschap of machines gebruiken.

3. HOE WORDT EXALIEF INGENOMEN

Volg bij het innemen van Exalief nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Volwassenen

Er zijn twee doseringsschema's voor volwassenen:

Dosering bij aanvang van de behandeling

Dosis van 400 mg eenmaal daags gedurende één of twee weken, voordat de dosis wordt opgedreven tot de onderhoudsdosis. Uw arts zal beslissen of u deze dosis gedurende één of twee weken zult krijgen.

Onderhoudsdosis

De gebruikelijke onderhoudsdosis is 800 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van hoe u op Exalief reageert, kan uw dosering verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags.

Bejaarden (ouder dan 65 jaar)

Als u bejaard bent, zal uw arts beslissen welke dosering geschikt is voor u.

Patiënten met nierproblemen

Als u nierproblemen heeft, zal u doorgaans een lagere dosering Exalief worden toegediend. Uw arts zal de juiste dosering voor u berekenen. Exalief wordt niet aanbevolen als u ernstige nierproblemen hebt.

Patiënten met leverproblemen

De dosis is hetzelfde als die voor volwassenen. Exalief wordt echter niet aanbevolen als u ernstige leverproblemen heeft. Raadpleeg uw arts als u niet zeker weet welke dosis u moet innemen.

Toedieningswijze en toedieningsweg

Slik de tablet in met een glas water.

Wat u moet doen als u meer van Exalief heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u per ongeluk meer van Exalief heeft ingenomen dan u zou mogen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Zo weet de arts wat u precies heeft ingenomen.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Exalief in te nemen

Als u een tablet vergeet in te nemen, neem de tablet dan onmiddellijk in wanneer u zich dit herinnert en neem de volgende dosissen zoals gewoonlijk in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van Exalief

Stop niet plots met de inname van uw tabletten. Als u dit wel doet, loopt u het risico om meer aanvallen te krijgen. Uw arts zal beslissen hoe lang u Exalief moet innemen. Als uw arts beslist om uw behandeling met Exalief stop te zetten, dan zal uw dosis doorgaans geleidelijk worden verlaagd. Het is belangrijk dat u de behandeling volgt zoals uw arts u dit heeft aangeraden, want anders kunnen uw symptomen verergeren.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Exalief bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn. Als u een van deze bijwerkingen krijgt, moet u stoppen met de inname van Exalief en moet u onmiddellijk een arts raadplegen of naar een ziekenhuis gaan, aangezien u mogelijk een dringende medische behandeling nodig heeft:

- Huiduitslag, problemen bij het slikken of ademen, gezwollen lippen, gezicht, keel of tong. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie

De frequentie van mogelijke bijwerkingen hieronder wordt gedefinieerd op basis van de volgende conventie:

zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

vaak (bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

soms (bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

zelden (bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

zeer zelden (bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

Bijwerkingen die **zeer vaak** voorkomen zijn:

- Gevoel van duizeligheid of slaperigheid

Bijwerkingen die **vaak** voorkomen zijn:

- Onstabiel gevoel of een draaierig of zweverig gevoel
- Gevoel van misselijkheid of braken
- Hoofdpijn
- Diarree
- Dubbel of wazig zien
- Concentratieproblemen
- Gebrek aan energie; moeheid
- Beven
- Onhandigheid
- Huiduitslag
- Gevoelloosheid en tintelingen in handen en voeten

Bijwerkingen die **soms** voorkomen zijn:

- Overgevoeligheid
- Verergering van aanvallen
- Slecht werkende schildklier. Symptomen zijn onder meer intolerantie voor koude, opgezette tong, dunne en breekbare vingernagels of haar en lage lichaamstemperatuur.
- Verhoogd gehalte aan circulerende vetten in uw bloed
- Moeite met slapen
- Leverproblemen
- Hoge of lage bloeddruk of daling van de bloeddruk bij het opstaan
- Bloedtesten die aantonen dat u een laag zout- of natriumgehalte of een verminderd aantal rode bloedcellen hebt in uw bloed
- Dehydratie
- Veranderingen in oogbewegingen, wazig zicht, rode ogen of oogpijn
- Vallen
- Slecht geheugen of vergeetachtigheid
- Huilen, een depressief, zenuwachtig of verward gevoel, gebrek aan interesse of emotie
- Onvermogen om te spreken, te schrijven of geschreven of gesproken taal te begrijpen
- Agitatie
- Prikkelbaarheid
- Stemningswisselingen of hallucinaties
- Moeite met spreken

- Neusbloedingen
- Pijn op de borst
- Gewichtsverlies en algemeen slechte gezondheid (cachexie)
- Gevoelloosheid van eender welk lichaamsdeel
- Branderig gevoel
- Stoornissen in de waarneming van reuk en/of smaak
- Oorpijn of gerinkel in de oren
- Gezwollen benen en armen
- Brandend maagzuur, maagklachten, buikpijn, opgeblazen buik en buikklachten of droge mond
- Bloed in de ontlasting
- Ontstoken tandvlees, ontsteking van de mond of tandpijn
- Pijn bij het slikken
- Zweten of een droge huid
- Veranderingen in de nagels of huid (bijv. rode huid)
- Haarverlies
- Onregelmatige menstruatie
- Toegenomen urineproductie 's nachts
- Urineweginfectie
- Gevoel van algemeen onwelzijn of rillingen
- Verhoogde of verminderde eetlust
- Gewichtsverlies of extreme gewichtstoename
- Spierpijn
- Rugpijn of nekpijn
- Koude ledematen
- Versnelde, vertraagde of onregelmatige hartslag
- Gevoel van slaperigheid
- Neurologische bewegingsstoornis waarbij uw spieren samentrekken waardoor spiertrekkingen en herhaalde bewegingen of abnormale houdingen worden veroorzaakt. Symptomen zijn onder meer bevingen, pijn, krampen.
- Prikkelbare-darmsyndroom (PDS). Symptomen zijn onder meer chronische abdominale krampen en diarree of constipatie.

Bijwerkingen die **zelden** voorkomen zijn:

- Verminderd aantal bloedplaatjes met als gevolg een verhoogd risico op bloedingen of bloeduitstorting
- Ernstige rug- en maagpijn
- Verminderd aantal witte bloedcellen met als gevolg een verhoogde kans op infecties

Het gebruik van Exalief wordt geassocieerd met een afwijking op het ECG (elektrocardiogram), met name een verlengde PR-interval. Bijwerkingen die gepaard gaan met deze afwijking op het ECG (bijv. flauwvallen en vertraging van de hartslag) kunnen optreden.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U EXALIEF

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Exalief niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blisterverpakking, de fles en de doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Exalief

- Het werkzame bestanddeel is eslicarbazepineacetaat. Elke tablet bevat 400 mg eslicarbazepineacetaat.
- De andere bestanddelen zijn povidon K29/32, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Exalief er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Exalief 400 mg tabletten zijn wit, rond en biconvex. De tabletten hebben aan één zijde de inscriptie 'ESL 400' en aan de andere zijde een breukstreep. De breukstreep is alleen om het breken van de tablet in twee te vereenvoudigen, zodat het slikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling van de tablet in twee gelijke doses.

De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 7, 14 of 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in MMM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Exalief 600 mg tabletten

Eslicarbazepineacetaat

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Exalief en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Exalief inneemt
3. Hoe wordt Exalief ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Exalief
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS EXALIEF EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Exalief behoort tot een groep van geneesmiddelen, anti-epileptica genaamd, die gebruikt worden om epilepsie te behandelen, een aandoening waarbij iemand herhaalde insulten of aanvallen krijgt.

Exalief wordt gebruikt bij volwassen patiënten die reeds andere anti-epileptische geneesmiddelen innemen en die nog steeds aanvallen ondervinden die één deel van de hersenen beïnvloeden (partiële aanval). Deze aanvallen kunnen al dan niet gevolgd worden door een aanval die alle hersenen beïnvloedt (secundaire generalisatie).

Uw arts heeft u Exalief voorgeschreven om het aantal aanvallen dat u krijgt, te verminderen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U EXALIEF INNEEMT

Neem Exalief niet in als:

- u allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel (eslicarbazepineacetaat), voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine of oxcarbazepine, geneesmiddelen die gebruikt worden om epilepsie te behandelen) of voor één van de andere bestanddelen.
- u een bepaald type hartritmestoornis heeft (tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok)

Wees extra voorzichtig met Exalief

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als:

- u huiduitslag, slik- of ademhalingsproblemen krijgt of als uw lippen, gezicht, keel of tong opzwellen. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.
- u last hebt van verwardheid, verergering van de aanvallen of verminderd bewustzijn, wat tekenen kunnen zijn van een laag zoutgehalte in uw bloed

Vertel uw arts als:

- u nierproblemen heeft. Het kan noodzakelijk zijn dat uw arts de dosis moet aanpassen. Exalief wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nieraandoening.
- u leverproblemen heeft. Exalief wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverproblemen.

- u een geneesmiddel neemt dat afwijkingen op het ECG (elektrocardiogram) kan veroorzaken, met name een verlengde PR-interval. Als u niet zeker bent of de geneesmiddelen die u neemt dit effect kunnen hebben, bespreek dit dan met uw arts.
- u een hartaandoening hebt, zoals hartfalen of een hartaanval.
- u aanvallen krijgt die beginnen met een uitgebreide elektrische ontlading in beide zijden van de hersenen.

Door het gebruik van Exalief kunt u zich duizelig en/of suf voelen, vooral bij het begin van de behandeling. Wees extra voorzichtig wanneer u Exalief inneemt, om verwondingen te vermijden die kunnen ontstaan als u valt.

Een klein aantal mensen dat met anti-epileptica wordt behandeld, heeft gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u ooit dergelijke gedachten hebt terwijl u Exalief gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Kinderen

Exalief mag niet aan kinderen en adolescenten worden toegediend.

Inname met andere geneesmiddelen

- Vertel uw arts als u fenytoïne inneemt (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), aangezien uw dosis in dat geval misschien moet worden aangepast.
- Vertel uw arts als u carbamazepine inneemt (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast en de volgende bijwerkingen van Exalief vaker kunnen optreden: dubbelzien, abnormale coördinatie en duizeligheid.
- Vertel uw arts als u simvastatine (een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte) inneemt omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast.
- Vertel uw arts als u de bloedverdunner warfarine inneemt.
- Vertel uw arts als u tricyclische antidepressiva, zoals amitriptyline, inneemt.
- Vertel uw arts als u hormonale/orale anticonceptiva gebruikt. Exalief kan de doeltreffendheid van hormonale anticonceptiva, zoals de anticonceptiepil, verminderen. Daarom is het aanbevolen om andere vormen van veilige en doeltreffende anticonceptie te gebruiken wanneer u Exalief inneemt en tot het einde van de menstruatiecyclus na stopzetting van de behandeling.
- Neem geen oxcarbazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen) met Exalief, aangezien niet bekend is of het veilig is om deze geneesmiddelen samen in te nemen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Dit is voor het geval dat een van deze geneesmiddelen de werking van Exalief verstoort of Exalief de werking van deze geneesmiddelen verstoort.

Inname van Exalief met voedsel en drank

Exalief tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel uw arts onmiddellijk als u zwanger bent of als u zwanger wenst te worden. U mag Exalief enkel innemen tijdens de zwangerschap als uw arts u dit aanraadt.

Onderzoek heeft een verhoogd risico op geboortefwijkingen aangetoond bij kinderen van vrouwen die anti-epileptische geneesmiddelen nemen. Anderzijds mag een doeltreffende anti-epileptische behandeling niet onderbroken worden, aangezien een verergering van de ziekte schadelijk is voor zowel de moeder als het ongeboren kind.

Geef geen borstvoeding terwijl u Exalief inneemt. Het is niet bekend of het geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Zie de rubriek 'Inname met andere geneesmiddelen' voor advies over anticonceptie.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Exalief kan u duizelig of suf doen voelen en kan uw gezichtsvermogen beïnvloeden, in het bijzonder bij het begin van de behandeling. Als u deze effecten ervaart, mag u geen voertuigen besturen noch gereedschap of machines gebruiken.

3. HOE WORDT EXALIEF INGENOMEN

Volg bij het innemen van Exalief nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Volwassenen

Er zijn twee doseringsschema's voor volwassenen:

Dosering bij aanvang van de behandeling

Dosis van 400 mg eenmaal daags gedurende één of twee weken, voordat de dosis wordt opgedreven tot de onderhoudsdosis. Uw arts zal beslissen of u deze dosis gedurende één of twee weken zult krijgen.

Onderhoudsdosis

De gebruikelijke onderhoudsdosis is 800 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van hoe u op Exalief reageert, kan uw dosering verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags.

Bejaarden (ouder dan 65 jaar)

Als u bejaard bent, zal uw arts beslissen welke dosering geschikt is voor u.

Patiënten met nierproblemen

Als u nierproblemen heeft, zal u doorgaans een lagere dosering Exalief worden toegediend. Uw arts zal de juiste dosering voor u berekenen. Exalief wordt niet aanbevolen als u ernstige nierproblemen hebt.

Patiënten met leverproblemen

De dosis is hetzelfde als die voor volwassenen. Exalief wordt echter niet aanbevolen als u ernstige leverproblemen heeft. Raadpleeg uw arts als u niet zeker weet welke dosis u moet innemen.

Toedieningswijze en toedieningsweg

Slik de tablet in met een glas water.

Wat u moet doen als u meer van Exalief heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u per ongeluk meer van Exalief heeft ingenomen dan u zou mogen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Zo weet de arts wat u precies heeft ingenomen.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Exalief in te nemen

Als u een tablet vergeet in te nemen, neem de tablet dan onmiddellijk in wanneer u zich dit herinnert en neem de volgende dosissen zoals gewoonlijk in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van Exalief

Stop niet plots met de inname van uw tabletten. Als u dit wel doet, loopt u het risico om meer aanvallen te krijgen. Uw arts zal beslissen hoe lang u Exalief moet innemen. Als uw arts beslist om uw behandeling met Exalief stop te zetten, dan zal uw dosis doorgaans geleidelijk worden verlaagd. Het is belangrijk dat u de behandeling volgt zoals uw arts u dit heeft aangeraden, want anders kunnen uw symptomen verergeren.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Exalief bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn. Als u een van deze bijwerkingen krijgt, moet u stoppen met de inname van Exalief en moet u onmiddellijk een arts raadplegen of naar een ziekenhuis gaan, aangezien u mogelijk een dringende medische behandeling nodig heeft:

- Huiduitslag, problemen bij het slikken of ademen, gezwollen lippen, gezicht, keel of tong. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie

De frequentie van mogelijke bijwerkingen hieronder wordt gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

vaak (bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

soms (bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

zelden (bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

zeer zelden (bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

Bijwerkingen die **zeer vaak** voorkomen zijn:

- Gevoel van duizeligheid of slaperigheid

Bijwerkingen die **vaak** voorkomen zijn:

- Onstabiel gevoel of een draaierig of zweverig gevoel
- Gevoel van misselijkheid of braken
- Hoofdpijn
- Diarree
- Dubbel of wazig zien
- Concentratieproblemen
- Gebrek aan energie; moeheid
- Beven
- Onhandigheid
- Huiduitslag
- Gevoelloosheid en tintelingen in handen en voeten

Bijwerkingen die **soms** voorkomen zijn:

- Overgevoeligheid
- Verergering van aanvallen
- Slecht werkende schildklier. Symptomen zijn onder meer intolerantie voor koude, opgezette tong, dunne en breekbare vingernagels of haar en lage lichaamstemperatuur.
- Verhoogd gehalte aan circulerende vetten in uw bloed
- Moeite met slapen
- Leverproblemen
- Hoge of lage bloeddruk of daling van de bloeddruk bij het opstaan
- Bloedtesten die aantonen dat u een laag zout- of natriumgehalte of een verminderd aantal rode bloedcellen hebt in uw bloed
- Dehydratie
- Veranderingen in oogbewegingen, wazig zicht, rode ogen of oogpijn
- Vallen
- Slecht geheugen of vergeetachtigheid
- Huilen, een depressief, zenuwachtig of verward gevoel, gebrek aan interesse of emotie
- Onvermogen om te spreken, te schrijven of geschreven of gesproken taal te begrijpen
- Agitatie
- Prikkelbaarheid
- Stemningswisselingen of hallucinaties
- Moeite met spreken

- Neusbloedingen
- Pijn op de borst
- Gewichtsverlies en algemeen slechte gezondheid (cachexie)
- Gevoelloosheid van eender welk lichaamsdeel
- Branderig gevoel
- Stoornissen in de waarneming van reuk en/of smaak
- Oorpijn of gerinkel in de oren
- Gezwollen benen en armen
- Brandend maagzuur, maagklachten, buikpijn, opgeblazen buik en buikklachten of droge mond
- Bloed in de ontlasting
- Ontstoken tandvlees, ontsteking van de mond of tandpijn
- Pijn bij het slikken
- Zweten of een droge huid
- Veranderingen in de nagels of huid (bijv. rode huid)
- Haarverlies
- Onregelmatige menstruatie
- Toegenomen urineproductie 's nachts
- Urineweginfectie
- Gevoel van algemeen onwelzijn of rillingen
- Verhoogde of verminderde eetlust
- Gewichtsverlies of extreme gewichtstoename
- Spierpijn
- Rugpijn of nekpijn
- Koude ledematen
- Versnelde, vertraagde of onregelmatige hartslag
- Gevoel van slaperigheid
- Neurologische bewegingsstoornis waarbij uw spieren samentrekken waardoor spiertrekkingen en herhaalde bewegingen of abnormale houdingen worden veroorzaakt. Symptomen zijn onder meer bevingen, pijn, krampen.
- Prikkelbare-darmsyndroom (PDS). Symptomen zijn onder meer chronische abdominale krampen en diarree of constipatie.

Bijwerkingen die **zelden** voorkomen zijn:

- Verminderd aantal bloedplaatjes met als gevolg een verhoogd risico op bloedingen of bloeduitstorting
- Ernstige rug- en maagpijn
- Verminderd aantal witte bloedcellen met als gevolg een verhoogde kans op infecties

Het gebruik van Exalief wordt geassocieerd met een afwijking op het ECG (elektrocardiogram), met name een verlengde PR-interval. Bijwerkingen die gepaard gaan met deze afwijking op het ECG (bijv. flauwvallen en vertraging van de hartslag) kunnen optreden.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U EXALIEF

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Exalief niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blisterverpakking, de fles en de doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Exalief

- Het werkzame bestanddeel is eslicarbazepineacetaat. Elke tablet bevat 600 mg eslicarbazepineacetaat.
- De andere bestanddelen zijn povidon K29/32, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Exalief er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Exalief 600 mg tabletten zijn wit en langwerpig. De tabletten hebben aan één zijde de inscriptie 'ESL 600' en aan de andere zijde een breukstreep waarmee de tabletten in twee gelijke helften kunnen worden verdeeld.

De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 30 of 60 tabletten, en in HDPE-flessen met kindveilige sluiting in kartonnen dozen met 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in MMM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Exalief 800 mg tabletten

Eslicarbazepineacetaat

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Exalief en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Exalief inneemt
3. Hoe wordt Exalief ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Exalief
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS EXALIEF EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Exalief behoort tot een groep van geneesmiddelen, anti-epileptica genaamd, die gebruikt worden om epilepsie te behandelen, een aandoening waarbij iemand herhaalde insulten of aanvallen krijgt.

Exalief wordt gebruikt bij volwassen patiënten die reeds andere anti-epileptische geneesmiddelen innemen en die nog steeds aanvallen ondervinden die één deel van de hersenen beïnvloeden (partiële aanval). Deze aanvallen kunnen al dan niet gevolgd worden door een aanval die alle hersenen beïnvloedt (secundaire generalisatie).

Uw arts heeft u Exalief voorgeschreven om het aantal aanvallen dat u krijgt, te verminderen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U EXALIEF INNEEMT

Neem Exalief niet in als:

- u allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel (eslicarbazepineacetaat), voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine of oxcarbazepine, geneesmiddelen die gebruikt worden om epilepsie te behandelen) of voor één van de andere bestanddelen.
- u een bepaald type hartritmestoornis heeft (tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok)

Wees extra voorzichtig met Exalief

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als:

- u huiduitslag, slik- of ademhalingsproblemen krijgt of als uw lippen, gezicht, keel of tong opzwellen. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.
- u last hebt van verwardheid, verergering van de aanvallen of verminderd bewustzijn, wat tekenen kunnen zijn van een laag zoutgehalte in uw bloed

Vertel uw arts als:

- u nierproblemen heeft. Het kan noodzakelijk zijn dat uw arts de dosis moet aanpassen. Exalief wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nieraandoening.
- u leverproblemen heeft. Exalief wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverproblemen.

- u een geneesmiddel neemt dat afwijkingen op het ECG (elektrocardiogram) kan veroorzaken, met name een verlengde PR-interval. Als u niet zeker bent of de geneesmiddelen die u neemt dit effect kunnen hebben, bespreek dit dan met uw arts.
- u een hartaandoening hebt, zoals hartfalen of een hartaanval.
- u aanvallen krijgt die beginnen met een uitgebreide elektrische ontlading in beide zijden van de hersenen.

Door het gebruik van Exalief kunt u zich duizelig en/of suf voelen, vooral bij het begin van de behandeling. Wees extra voorzichtig wanneer u Exalief inneemt, om verwondingen te vermijden die kunnen ontstaan als u valt.

Een klein aantal mensen dat met anti-epileptica wordt behandeld, heeft gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u ooit dergelijke gedachten hebt terwijl u Exalief gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Kinderen

Exalief mag niet aan kinderen en adolescenten worden toegediend.

Inname met andere geneesmiddelen

- Vertel uw arts als u fenytoïne inneemt (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), aangezien uw dosis in dat geval misschien moet worden aangepast.
- Vertel uw arts als u carbamazepine inneemt (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast en de volgende bijwerkingen van Exalief vaker kunnen optreden: dubbelzien, abnormale coördinatie en duizeligheid.
- Vertel uw arts als u simvastatine (een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte) inneemt omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast.
- Vertel uw arts als u de bloedverdunner warfarine inneemt.
- Vertel uw arts als u tricyclische antidepressiva, zoals amitriptyline, inneemt.
- Vertel uw arts als u hormonale/orale anticonceptiva gebruikt. Exalief kan de doeltreffendheid van hormonale anticonceptiva, zoals de anticonceptiepil, verminderen. Daarom is het aanbevolen om andere vormen van veilige en doeltreffende anticonceptie te gebruiken wanneer u Exalief inneemt en tot het einde van de menstruatiecyclus na stopzetting van de behandeling.
- Neem geen oxcarbazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen) met Exalief, aangezien niet bekend is of het veilig is om deze geneesmiddelen samen in te nemen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Dit is voor het geval dat een van deze geneesmiddelen de werking van Exalief verstoort of Exalief de werking van deze geneesmiddelen verstoort.

Inname van Exalief met voedsel en drank

Exalief tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel uw arts onmiddellijk als u zwanger bent of als u zwanger wenst te worden. U mag Exalief enkel innemen tijdens de zwangerschap als uw arts u dit aanraadt.

Onderzoek heeft een verhoogd risico op geboortefwijkingen aangetoond bij kinderen van vrouwen die anti-epileptische geneesmiddelen nemen. Anderzijds mag een doeltreffende anti-epileptische behandeling niet onderbroken worden, aangezien een verergering van de ziekte schadelijk is voor zowel de moeder als het ongeboren kind.

Geef geen borstvoeding terwijl u Exalief inneemt. Het is niet bekend of het geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Zie de rubriek 'Inname met andere geneesmiddelen' voor advies over anticonceptie.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Exalief kan u duizelig of suf doen voelen en kan uw gezichtsvermogen beïnvloeden, in het bijzonder bij het begin van de behandeling. Als u deze effecten ervaart, mag u geen voertuigen besturen noch gereedschap of machines gebruiken.

3. HOE WORDT EXALIEF INGENOMEN

Volg bij het innemen van Exalief nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Volwassenen

Er zijn twee doseringsschema's voor volwassenen:

Dosering bij aanvang van de behandeling

Dosis van 400 mg eenmaal daags gedurende één of twee weken, voordat de dosis wordt opgedreven tot de onderhoudsdosis. Uw arts zal beslissen of u deze dosis gedurende één of twee weken zult krijgen.

Onderhoudsdosis

De gebruikelijke onderhoudsdosis is 800 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van hoe u op Exalief reageert, kan uw dosering verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags.

Bejaarden (ouder dan 65 jaar)

Als u bejaard bent, zal uw arts beslissen welke dosering geschikt is voor u.

Patiënten met nierproblemen

Als u nierproblemen heeft, zal u doorgaans een lagere dosering Exalief worden toegediend. Uw arts zal de juiste dosering voor u berekenen. Exalief wordt niet aanbevolen als u ernstige nierproblemen hebt.

Patiënten met leverproblemen

De dosis is hetzelfde als die voor volwassenen. Exalief wordt echter niet aanbevolen als u ernstige leverproblemen heeft. Raadpleeg uw arts als u niet zeker weet welke dosis u moet innemen.

Toedieningswijze en toedieningsweg

Slik de tablet in met een glas water.

Wat u moet doen als u meer van Exalief heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u per ongeluk meer van Exalief heeft ingenomen dan u zou mogen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Zo weet de arts wat u precies heeft ingenomen.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Exalief in te nemen

Als u een tablet vergeet in te nemen, neem de tablet dan onmiddellijk in wanneer u zich dit herinnert en neem de volgende dosissen zoals gewoonlijk in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van Exalief

Stop niet plots met de inname van uw tabletten. Als u dit wel doet, loopt u het risico om meer aanvallen te krijgen. Uw arts zal beslissen hoe lang u Exalief moet innemen. Als uw arts beslist om uw behandeling met Exalief stop te zetten, dan zal uw dosis doorgaans geleidelijk worden verlaagd. Het is belangrijk dat u de behandeling volgt zoals uw arts u dit heeft aangeraden, want anders kunnen uw symptomen verergeren.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Exalief bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn. Als u een van deze bijwerkingen krijgt, moet u stoppen met de inname van Exalief en moet u onmiddellijk een arts raadplegen of naar een ziekenhuis gaan, aangezien u mogelijk een dringende medische behandeling nodig heeft:

- Huiduitslag, problemen bij het slikken of ademen, gezwollen lippen, gezicht, keel of tong. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie

De frequentie van mogelijke bijwerkingen hieronder wordt gedefinieerd op basis van de volgende conventie:

zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

vaak (bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

soms (bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

zelden (bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

zeer zelden (bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

Bijwerkingen die **zeer vaak** voorkomen zijn:

- Gevoel van duizeligheid of slaperigheid

Bijwerkingen die **vaak** voorkomen zijn:

- Onstabiel gevoel of een draaierig of zweverig gevoel
- Gevoel van misselijkheid of braken
- Hoofdpijn
- Diarree
- Dubbel of wazig zien
- Concentratieproblemen
- Gebrek aan energie; moeheid
- Beven
- Onhandigheid
- Huiduitslag
- Gevoelloosheid en tintelingen in handen en voeten

Bijwerkingen die **soms** voorkomen zijn:

- Overgevoeligheid
- Verergering van aanvallen
- Slecht werkende schildklier. Symptomen zijn onder meer intolerantie voor koude, opgezette tong, dunne en breekbare vingernagels of haar en lage lichaamstemperatuur.
- Verhoogd gehalte aan circulerende vetten in uw bloed
- Moeite met slapen
- Leverproblemen
- Hoge of lage bloeddruk of daling van de bloeddruk bij het opstaan
- Bloedtesten die aantonen dat u een laag zout- of natriumgehalte of een verminderd aantal rode bloedcellen hebt in uw bloed
- Dehydratie
- Veranderingen in oogbewegingen, wazig zicht, rode ogen of oogpijn
- Vallen
- Slecht geheugen of vergeetachtigheid
- Huilen, een depressief, zenuwachtig of verward gevoel, gebrek aan interesse of emotie
- Onvermogen om te spreken, te schrijven of geschreven of gesproken taal te begrijpen
- Agitatie
- Prikkelbaarheid
- Stemningswisselingen of hallucinaties
- Moeite met spreken

- Neusbloedingen
- Pijn op de borst
- Gewichtsverlies en algemeen slechte gezondheid (cachexie)
- Gevoelloosheid van eender welk lichaamsdeel
- Branderig gevoel
- Stoornissen in de waarneming van reuk en/of smaak
- Oorpijn of gerinkel in de oren
- Gezwollen benen en armen
- Brandend maagzuur, maagklachten, buikpijn, opgeblazen buik en buikklachten of droge mond
- Bloed in de ontlasting
- Ontstoken tandvlees, ontsteking van de mond of tandpijn
- Pijn bij het slikken
- Zweten of een droge huid
- Veranderingen in de nagels of huid (bijv. rode huid)
- Haarverlies
- Onregelmatige menstruatie
- Toegenomen urineproductie 's nachts
- Urineweginfectie
- Gevoel van algemeen onwelzijn of rillingen
- Verhoogde of verminderde eetlust
- Gewichtsverlies of extreme gewichtstoename
- Spierpijn
- Rugpijn of nekpijn
- Koude ledematen
- Versnelde, vertraagde of onregelmatige hartslag
- Gevoel van slaperigheid
- Neurologische bewegingsstoornis waarbij uw spieren samentrekken waardoor spiertrekkingen en herhaalde bewegingen of abnormale houdingen worden veroorzaakt. Symptomen zijn onder meer bevingen, pijn, krampen.
- Prikkelbare-darmsyndroom (PDS). Symptomen zijn onder meer chronische abdominale krampen en diarree of constipatie.

Bijwerkingen die **zelden** voorkomen zijn:

- Verminderd aantal bloedplaatjes met als gevolg een verhoogd risico op bloedingen of bloeduitstorting
- Ernstige rug- en maagpijn
- Verminderd aantal witte bloedcellen met als gevolg een verhoogde kans op infecties

Het gebruik van Exalief wordt geassocieerd met een afwijking op het ECG (elektrocardiogram), met name een verlengde PR-interval. Bijwerkingen die gepaard gaan met deze afwijking op het ECG (bijv. flauwvallen en vertraging van de hartslag) kunnen optreden.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U EXALIEF

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Exalief niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blisterverpakking, de fles en de doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Exalief

- Het werkzame bestanddeel is eslicarbazepineacetaat. Elke tablet bevat 800 mg eslicarbazepineacetaat.
- De andere bestanddelen zijn povidon K29/32, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Exalief er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Exalief 800 mg tabletten zijn wit en langwerpig. De tabletten hebben aan één zijde de inscriptie 'ESL 800' en aan de andere zijde een breukstreep waarmee de tabletten in twee gelijke helften kunnen worden verdeeld.

De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 20, 30, 60 of 90 tabletten, en in HDPE-flessen met kindveilige sluiting in kartonnen dozen met 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in MMM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu/>.