

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exalief 400 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 400 mg eslikarbazepinacetat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, runde, bikonvekse tabletter med 'ESL 400' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden. Delestreken er kun for å lette delingen som gjør det enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Exalief er indisert som tilleggsbehandling hos voksne med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Exalief skal legges til eksisterende krampeløsende behandling. Anbefalt startdose er 400 mg en gang daglig som bør økes til 800 mg en gang daglig etter én eller to uker. Avhengig av individuell respons, kan dosen økes til 1200 mg en gang daglig (se pkt. 5.1).

Eldre (over 65 år)

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter da det er begrenset sikkerhetsinformasjon vedrørende bruk av Exalief hos disse pasientene.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Exalief hos barn under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (CL_{CR}) som følger:

- $CL_{CR} > 60$ ml/minutt: ingen dosejustering nødvendig
- $CL_{CR} 30-60$ ml/minutt: startdose på 400 mg annenhver dag i 2 uker etterfulgt av en dose på 400 mg en gang daglig. Dosen kan imidlertid økes, basert på individuell respons.
- $CL_{CR} < 30$ ml/minutt: på grunn av utilstrekkelige data, er bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ikke anbefalt.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Eslikarbazepins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2) og bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Administrasjonsmåte

Exalief kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin, okskarbazepin) eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Kjent andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV) -blokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Exalief har vært forbundet med visse sentralnervøse bivirkninger, som svimmelhet og somnolens, som kan øke forekomsten av ulykkesskader.

Exalief kan redusere effekten av hormonelle antikonseptiva. Bruk av ikke-hormonell prevensjon i tillegg anbefales ved bruk av Exalief (se pkt. 4.5 og 4.6).

Som for andre antiepileptika anbefales det å seponere Exalief gradvis for å begrense faren for økt anfallsfrekvens.

Samtidig bruk av Exalief og okskarbazepin anbefales ikke da det kan medføre overeksponering for aktive metabolitter.

Det er ingen erfaring med seponering av samtidig brukte antiepileptika ved behandling med Exalief (overgang til monoterapi).

Utslett forekom som bivirkning hos 1,1 % av totalpopulasjonen behandlet med Exalief i placebokontrollerte add-on - studier hos epilepsipasienter. Ved tegn eller symptomer på overfølsomhet skal Exalief seponeres.

Det er ikke rapportert tilfeller av alvorlige hudreaksjoner med eslikarbazepinacetat. Tilstedeværelse av HLA-B*1502-allele hos individer av Han Chinese- eller Thai-opphav er vist å være sterkt forbundet med risiko for utvikling av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) ved behandling med karbamazepin. Hvis mulig, bør derfor individer av Han Chinese- eller Thai-opphav sjekkes for dette allelet før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser. Tilstedeværelse av HLA-B*1502-allele hos andre etniske grupper er ubetydelig. Allelet HLA-B*1502 er ikke forbundet med SJS i den kaukasiske populasjon.

Hyponatremi er rapportert som bivirkning hos færre enn 1 % av pasienter behandlet med Exalief. Hyponatremi er i de fleste tilfeller asymptomatisk, men det kan ledsages av kliniske symptomer som forverring av anfall, forvirring, nedsatt bevissthet. Hyponatremifrekvensen økte med økende eslikarbazepinacetatdose. Hos pasienter med underliggende nyresykdom som medfører hyponatremi, eller hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som i seg selv kan medføre hyponatremi (f.eks. diuretika, desmopressin), bør serumnatriumnivå sjekkes før og under behandling med eslikarbazepinacetat. Serumnatriumnivå bør også sjekkes ved kliniske tegn på hyponatremi. I tillegg til dette bør serumnatriumnivå sjekkes ved rutinemessige laboratorieundersøkelser. Dersom klinisk relevant hyponatremi oppstår bør Exalief seponeres.

Exaliefs effekt på primære generaliserte anfall er ikke undersøkt. Bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Forlenget PR-intervall er sett i kliniske studier med eslikarbazepinacetat. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med medisinske tilstander (f.eks. lavt tyroksinnivå, hjerteledningsforstyrrelser), eller samtidig bruk av legemidler, forbundet med PR-forlengelse.

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (se pkt. 4.2). Hos pasienter med $CL_{CR} < 30$ ml/minutt er bruk ikke anbefalt på grunn av utilstrekkelige data.

Da kliniske data er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon og farmakokinetiske og kliniske data mangler for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør Exalief brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, og det er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske virkestoffer for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med eslikarbazepinacetat. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin som hovedsakelig elimineres ved glukuronidering. *In vitro* er eslikarbazepin en svak inducer av CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* har eslikarbazepin vist en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved metabolisme via CYP3A4. Økning av dosen av legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4 kan derfor være nødvendig ved samtidig bruk av Exalief. *In vivo* kan eslikarbazepin ha en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved oppstart eller seponering av behandling med Exalief eller doseendring, kan det ta 2 til 3 uker å nå nytt enzymaktivitetsnivå. Det må tas hensyn til denne forsinkelsen når Exalief brukes rett før eller i kombinasjon med andre legemidler som krever dosejustering ved samtidig bruk av Exalief. Eslikarbazepin har hemmeregenskaper med hensyn til CYP2C19. Interaksjoner kan derfor oppstå ved samtidig bruk av høye doser av eslikarbazepinacetat og legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2C19.

Interaksjoner med andre antiepileptika

Karbamazepin

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg en gang daglig og karbamazepin 400 mg to ganger daglig, gjennomsnittlig 32 % lavere eksponering for den aktive metabolitten eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering. Det ble ikke registrert endret eksponering for karbamazepin eller metabolitten karbamazepinepoksid. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke Exaliefdosen ved samtidig bruk av karbamazepin. Resultater fra pasientstudier har vist at samtidig behandling øker faren for følgende bivirkninger: diplopi (11,4 % av individer ved samtidig karbamazepin, 2,4 % av individer uten samtidig karbamazepin), koordinasjonsvansker (6,7 % ved samtidig karbamazepin, 2,7 % uten samtidig karbamazepin) og svimmelhet (30,0 % ved samtidig karbamazepin, 11,5 % uten samtidig karbamazepin). Risikoen for at andre spesifikke bivirkninger øker på grunn av samtidig bruk av karbamazepin og eslikarbazepinacetat, kan ikke utelukkes.

Fenytoin

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig og fenytoin, en gjennomsnittlig 31-33 % lavere eksponering for den aktive metabolitten, eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering, og en gjennomsnittlig 31-35 % høyere fenytoineksponering, mest sannsynlig forårsaket av CYP2C19-hemming. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke Exaliefdosen eller å redusere fenytoindosen.

Lamotrigin

Glukuronidering er den viktigste metabolismeveien for både eslikarbazepin og lamotrigin, og derfor kan interaksjon forventes. I en studie med friske forsøkspersoner viste eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig, en gjennomsnittlig liten farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin (lamotrigineksponering 15 % redusert), og dosejustering er følgelig ikke nødvendig. Som følge av interindividuell variabilitet kan effekten likevel være klinisk relevant hos enkelte individer.

Topiramat

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig og topiramat ingen signifikant endring i eslikarbazepineksponering, men 18 % lavere topiramateksponering, mest sannsynlig forårsaket av redusert topiramatbiotilgjengelighet. Dosejustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase III-studier med voksne epilepsipasienter indikerte at samtidig administrasjon av valproat eller levetiracetam ikke påvirker eslikarbazepineksponeringen, men dette er ikke bekreftet i konvensjonelle interaksjonsstudier.

Andre legemidler

Orale antikonseptiva

Administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig til kvinner som brukte et kombinert oralt antikonseptivum ga en gjennomsnittlig reduksjon på 37 % og 42 % i systemisk eksponering for henholdsvis levonorgestrel og etinyløstradiol, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Kvinner i fertil alder må derfor bruke sikker prevensjon under behandling med Exalief og inntil slutten av den inneværende menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4 og 4.6).

Simvastatin

En studie med friske forsøkspersoner viste gjennomsnittlig 50 % lavere systemisk eksponering for simvastatin ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg en gang daglig, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Økning av simvastatindosen kan være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat.

Warfarin

Samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig og warfarin ga en liten (23 %), men statistisk signifikant, reduksjon i eksponering for S-warfarin. Det var ingen effekt på R-warfarins farmakokinetikk eller på koagulasjon. Som følge av interindividuell variabilitet når det gjelder interaksjonen bør man imidlertid ha et spesielt fokus på monitorering av INR de første ukene etter oppstart eller seponering av samtidig behandling med warfarin og eslikarbazepinacetat.

Digoksin

En studie med friske forsøkspersoner viste ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig på digoksins farmakokinetikk, noe som indikerer at eslikarbazepinacetat ikke påvirker transportør-P-glykoprotein.

Monoaminoksidase (MAO)-hemmere

Ut fra en strukturell likhet mellom eslikarbazepinacetat og trisykliske antidepressiva, er en interaksjon mellom eslikarbazepinacetat og MAO-hemmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt

Hos barn født av kvinner med epilepsi er forekomsten av misdannelser vist å være to til tre ganger høyere enn forekomsten på ca 3 % hos befolkningen generelt. Hyppigst rapportert er leppespalte, hjerte- og karmisdannelser og nevralrørskader. Behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med større risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, og det er derfor viktig at monoterapi praktiseres hvis mulig. Det bør gis spesialistrådgivning til kvinner som kan bli gravide eller er i fertil alder. Behov for behandling med antiepileptika bør vurderes når en kvinne planlegger å

blir gravid. Behandling med antiepileptika må ikke seponeres brått da dette kan medføre gjennombruddsanfall som kan få alvorlige følger for mor og barn.

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se Fertilitet). Hvis kvinner som får eslikarbazepinacetat blir gravide eller planlegger å blir gravide, bør bruk av Exalief vurderes nøye. Minste effektive dose bør gis, og monoterapi bør hvis mulig foretrekkes, i hvert fall de første tre månedene av svangerskapet. Pasienter bør informeres om muligheten for økt risiko for misdannelser og gis tilbud om fostervannsprøve.

Oppfølging og forebygging

Antiepileptika kan bidra til folinsyremangel, en mulig medvirkende årsak til fosterskader. Folinsyretilskudd anbefales før og under graviditet. Da effekt av slikt tilskudd ikke er bevist, kan det tilbys spesifikk fostervannsdagnostikk også til kvinner som tar folinsyretilskudd.

Hos nyfødte barn

Blødningsforstyrrelser hos nyfødte forårsaket av antiepileptika er rapportert. For sikkerhets skyld bør vitamin K1 gis forebyggende de siste ukene av svangerskapet og til det nyfødte barnet.

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Eslikarbazepinacetat interagerer negativt med orale antikonseptiva. En alternativ, effektiv og sikker prevensjonsmetode bør derfor brukes under behandling og inntil slutten av den aktuelle menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling.

Amming

Det er ukjent om eslikarbazepinacetat utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av eslikarbazepin i brystmelk. Da risiko for barn som ammes ikke kan utelukkes, bør amming avbrytes under behandling med Exalief.

Fertilitet

Eslikarbazepinacetat er undersøkt hos rotter og mus med hensyn til mulige bivirkninger på fertilitet hos foreldre- og F1-generasjonen. En fertilitetsstudie med hann- og hunnrotter viste at eslikarbazepinacetat ga nedsatt fertilitet hos hunner. I en fertilitetsstudie med mus ble det sett utviklingseffekter hos embryo, men dette kunne også skyldes lavere antall gule legemer og dermed vise nedsatt fertilitet. Hos mus var samlet forekomst av store avvik og store skjelettaavvik økt. Det ble ikke sett effekter på fertilitetsparametre hos F1-generasjonen hos rotter eller mus.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen pasienter kan oppleve svimmelhet, somnolens eller synsforstyrrelser, spesielt ved behandlingsstart. Pasienter bør derfor informeres om at deres fysiske og/eller mentale evner som er nødvendige for å betjene maskiner eller kjøre bil, kan være svekket, og at de anbefales å avstå fra slike aktiviteter til det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte studier med 1192 voksne pasienter med partielle anfall (856 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat og 336 behandlet med placebo), fikk 45,3 % av pasientene behandlet med eslikarbazepinacetat og 24,4 % av pasientene behandlet med placebo bivirkninger.

Bivirkningene var vanligvis milde til moderate og oppsto hovedsakelig i løpet av de første behandlingsukene med eslikarbazepinacetat.

I tabellen under er alle bivirkninger som forekom med en høyere insidens enn placebo og numerisk hos flere enn 1 pasient, presentert etter organklasser og frekvens:
svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne

≥1/10 000 til <1/1000. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer			Hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Økt appetitt, nedsatt appetitt, hyponatremi, elektrolyttforstyrrelser, kakeksi, dehydrering, fedme	
Psykiatriske lidelser			Insomni, apati, depresjon, nervøsitet, agitasjon, irritabilitet, hyperkinetisk forstyrrelse / attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), forvirringstilstand, humørsvingninger, gråting, psykomotorisk hemming, stress, psykotisk lidelse	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet*, somnolens	Hodepine, koordinasjonsvansker*, oppmerksomhetsforstyrrelser, tremor	Nedsatt hukommelse, balanseforstyrrelser, amnesi, hypersomni, sedasjon, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, ubalanse i det autonome nervesystem, cerebellar ataksi, cerebellar syndrom, grand mal-kramper, perifer nevropati, søvnfaserytme-forstyrrelser, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, hypestesi, ageusi, brennende følelse	
Øyesykdommer		Diplopi*, tåkesyn	Synsforstyrrelser, oscillopsi, binokulær øyebevegelsesforstyrrelse, okulær hyperemi, sakkadiske øyebevegelser, øyesmerter	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	Øresmerter, hypakusis, tinnitus	
Hjertesykdommer			Palpitasjon, bradykardi, sinusbradykardi	
Karsykdommer			Hypertensjon, hypotensjon, ortostatisk hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dysfoni, epistakse, brystsmerte	

Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, diaré	Dyspepsi, gastritt, abdominalsmerter, munntørrehet, abdominalplager, oppblåst abdomen, duodenitt, epigastriske plager, gingival hyperplasi, gingivitt, irritabel tarm-syndrom, melena, odynofagi, mageplager, stomatitt, tannverk	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Lever sykdom	
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett	Alopeci, tørr hud, hyperhidrose, erytem, neglesykdommer, hudsykdommer	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi, rygg smerter, nakkesmerter	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nokturi, urinveisinfeksjon	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Uregelmessig menstruasjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Fatigue, forstyrrelser i ganglaget	Asteni, sykdomsfølelse, frysninger, perifert ødem, legemiddelbivirkninger, perifer kaldhet	
Undersøkelser			Blodtrykksfall, vekttap, redusert diastolisk blodtrykk, økt blodtrykk, redusert systolisk blodtrykk, redusert natrium i blodet, redusert hematokritt, redusert hemoglobin, økt hjertefrekvens, økte transaminaser, triglyseridøkning, redusert fritt trijodtyronin (T3), redusert fritt tyroksin (T4)	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Legemiddeltoksisitet, fall, leddskader, forgiftninger, hudskader	

* Hos pasienter samtidig behandlet med karbamazepin og eslikarbazepinacetat i placebokontrollerte studier, ble diplopi, koordinasjonsvansker og svimmelhet hyppigere rapportert.

Bruk av eslikarbazepinacetat er forbundet med forlenget PR-intervall. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. AV-blokk, synkope, bradykardi) kan oppstå. Det er ikke sett AV-blokk av andre eller høyere grad hos pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat.

Sjeldne bivirkninger som benmargshemming, anafylaktiske reaksjoner, alvorlige hudreaksjoner (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom), systemisk lupus erytematosus eller alvorlige hjerterytmier forekom ikke

i de placebokontrollerte epilepsistudiene med eslikarbazepinacetat. Det er imidlertid rapportert med okskarbazepin. Forekomst etter behandling med Exalief kan derfor ikke utelukkes.

4.9 Overdosering

Sentralnervøse symptomer som vertigo, ustabil gange og hemiparese er sett ved utilsiktet overdosering med Exalief. Det er ingen kjent, spesifikk antidot. Symptomatisk og støttende behandling bør gis etter behov. Eslikarbazepinacetatmetabolitter kan, ved behov, effektivt fjernes ved hemodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, karboksamidderivater, ATC-kode: N03A F04

Virkningsmekanisme

Den eksakte virkningsmekanismen til eslikarbazepinacetat er ukjent. Elektrofysiologiske *in vitro*-studier indikerer imidlertid at både eslikarbazepinacetat og metabolittene stabiliserer den inaktiverede tilstanden til spenningsavhengige natriumkanaler, hindrer at de returnerer til aktivert tilstand og dermed opprettholdelse av gjentatt nevronal utløsning.

Farmakodynamiske effekter

Eslikarbazepinacetat og dets aktive metabolitter hindret utvikling av anfall i prekliniske modeller for predikasjon av antikonvulsiv effekt hos mennesker. Hos mennesker utøves eslikarbazepinacetats farmakologiske effekt hovedsakelig via den aktive metabolitten eslikarbazepin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av eslikarbazepinacetat er vist i tre dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase III-studier med 1049 voksne pasienter med behandlingsrefraktær partiell epilepsi som samtidig brukte ett til tre antiepileptika. Okskarbazepin og felbamat var ikke tillatt som samtidig behandling i disse studiene. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 400 mg, 800 mg og 1200 mg, en gang daglig. Eslikarbazepinacetat 800 mg en gang daglig og 1200 mg en gang daglig var signifikant mer effektivt enn placebo med hensyn til å redusere anfallsfrekvens i en 12 ukers vedlikeholdsperiode. Andelen av pasienter med 50 % reduksjon i anfallsfrekvens i alle fase III-studier var 19 % for placebo, 21 % for eslikarbazepinacetat 400 mg, 34 % for eslikarbazepinacetat 800 mg og 36 % for eslikarbazepinacetat 1200 mg daglig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivået av eslikarbazepinacetat er vanligvis under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepins $t_{\max}$ oppnås 2 til 3 timer etter dosering. Biotilgjengelighet kan antas å være høy da mengden av metabolitter som gjenfinnes i urin tilsvarer mer enn 90 % av en eslikarbazepinacetatdose.

Distribusjon

Bindingen av eslikarbazepin til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uavhengig av konsentrasjon. *In vitro*-studier har vist at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes relevant av nærvær av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin eller tolbutamid. Bindingen av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin og tolbutamid ble ikke signifikant påvirket av nærvær av eslikarbazepin.

Metabolisme

Eslikarbazepinacetat metaboliseres raskt og omfattende til den viktigste aktive metabolitten eslikarbazepin ved hydrolytisk "first pass"-metabolisme. Maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) av eslikarbazepin oppnås 2-3 timer etter dosering, og "steady state" plasmakonsentrasjon oppnås etter 4

til 5 døgn ved dosering en gang daglig, i samsvar med en effektiv halveringstid på 20-24 timer. I studier med friske forsøkspersoner og voksne epilepsipasienter var tilsynelatende halveringstid for eslikarbazepin henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. Mindre vesentlige metabolitter i plasma er R-likarbazepin og okskarbazepin, som er vist å være aktive, og glukuronsyrekonjugater av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin og okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Studier med eslikarbazepin i ferske humane leverceller viste en svak aktivering av UGT1A1-mediert glukuronidering.

Utskillelse

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse, i uendret form og som glukuronidkonjugat. Samlet utgjør eslikarbazepin og dets glukuronid mer enn 90 % av alle metabolittene som utskilles i urin, omtrent to tredjedeler i uendret form og en tredjedel som glukuronidkonjugat.

Linearitet / ikke-linearitet

Eslikarbazepins farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i området 400-1200 mg hos både friske forsøkspersoner og pasienter.

Eldre (over 65 år)

Eslikarbazepinacetats farmakokinetiske profil er ikke endret hos eldre pasienter med kreatininclearance >60 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse. En studie med pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon viste at clearance er avhengig av nyrefunksjon. Under behandling med Exalief anbefales dosejustering hos pasienter med kreatininclearance <60 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Hemodialyse fjerner eslikarbazepinacetatmetabolitter fra plasma.

Nedsatt leverfunksjon

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk og metabolisme er undersøkt etter gjentatte orale doser hos friske forsøkspersoner og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Moderat nedsatt leverfunksjon påvirker ikke eslikarbazepinacetats farmakokinetikk. Dosejustering anbefales ikke hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Eslikarbazepins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kjønn

Studier med friske forsøkspersoner og pasienter viste at eslikarbazepinacetats farmakokinetikk ikke ble påvirket av kjønn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger sett i dyrestudier forekom ved eksponeringsnivåer betydelig lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for eslikarbazepin (eslikarbazepinacetats viktigste og farmakologisk aktive metabolitt). Sikkerhetsmarginer basert på sammenlignbar eksponering er derfor ikke fastslått.

Holdepunkter for nyretoksisitet ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotte, men ikke i studier med mus eller hund, og dette samsvarer med en forverring av spontan kronisk progressiv nefropati hos denne arten.

Centrilobulær leverhypertrofi ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos mus og rotte, og økt forekomst av leversvulster ble sett i en karsinogenitetsstudie hos mus. Disse funnene samsvarer med induksjon av mikrosomale leverenzym, en effekt som ikke er sett hos pasienter som har fått eslikarbazepinacetat.

Gentoksisitetsstudier med eslikarbazepinacetat indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon K 29/32
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Exalief 400 mg tabletter er pakket i ALU/ALU eller ALU/PVC blisterpakninger lagt i pappesker inneholdende 7, 14 eller 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/520/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21/04/2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exalief 600 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 600 mg eslikarbazepinacetat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, avlange tabletter med 'ESL 600' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden. Tabletten kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Exalief er indisert som tilleggsbehandling hos voksne med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Exalief skal legges til eksisterende krampeløsende behandling. Anbefalt startdose er 400 mg en gang daglig som bør økes til 800 mg en gang daglig etter én eller to uker. Avhengig av individuell respons, kan dosen økes til 1200 mg en gang daglig (se pkt. 5.1).

Eldre (over 65 år)

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter da det er begrenset sikkerhetsinformasjon vedrørende bruk av Exalief hos disse pasientene.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Exalief hos barn under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (CL_{CR}) som følger:

- $CL_{CR} > 60$ ml/minutt: ingen dosejustering nødvendig
- $CL_{CR} 30-60$ ml/minutt: startdose på 400 mg annenhver dag i 2 uker etterfulgt av en dose på 400 mg en gang daglig. Dosen kan imidlertid økes, basert på individuell respons.
- $CL_{CR} < 30$ ml/minutt: på grunn av utilstrekkelige data, er bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ikke anbefalt.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Eslikarbazepins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2) og bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Administrasjonsmåte

Exalief kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin, okskarbazepin) eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Kjent andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV) -blokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Exalief har vært forbundet med visse sentralnervøse bivirkninger, som svimmelhet og somnolens, som kan øke forekomsten av ulykkesskader.

Exalief kan redusere effekten av hormonelle antikonseptiva. Bruk av ikke-hormonell prevensjon i tillegg anbefales ved bruk av Exalief (se pkt. 4.5 og 4.6).

Som for andre antiepileptika anbefales det å seponere Exalief gradvis for å begrense faren for økt anfallsfrekvens.

Samtidig bruk av Exalief og okskarbazepin anbefales ikke da det kan medføre overeksponering for aktive metabolitter.

Det er ingen erfaring med seponering av samtidig brukte antiepileptika ved behandling med Exalief (overgang til monoterapi).

Utslett forekom som bivirkning hos 1,1 % av totalpopulasjonen behandlet med Exalief i placebokontrollerte add-on - studier hos epilepsipasienter. Ved tegn eller symptomer på overfølsomhet skal Exalief seponeres.

Det er ikke rapportert tilfeller av alvorlige hudreaksjoner med eslikarbazepinacetat. Tilstedeværelse av HLA-B*1502-allele hos individer av Han Chinese- eller Thai-opphav er vist å være sterkt forbundet med risiko for utvikling av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) ved behandling med karbamazepin. Hvis mulig, bør derfor individer av Han Chinese- eller Thai-opphav sjekkes for dette allelet før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser. Tilstedeværelse av HLA-B*1502-allele hos andre etniske grupper er ubetydelig. Allelet HLA-B*1502 er ikke forbundet med SJS i den kaukasiske populasjon.

Hyponatremi er rapportert som bivirkning hos færre enn 1 % av pasienter behandlet med Exalief. Hyponatremi er i de fleste tilfeller asymptomatisk, men det kan ledsages av kliniske symptomer som forverring av anfall, forvirring, nedsatt bevissthet. Hyponatremifrekvensen økte med økende eslikarbazepinacetatdose. Hos pasienter med underliggende nyresykdom som medfører hyponatremi, eller hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som i seg selv kan medføre hyponatremi (f.eks. diuretika, desmopressin), bør serumnatriumnivå sjekkes før og under behandling med eslikarbazepinacetat. Serumnatriumnivå bør også sjekkes ved kliniske tegn på hyponatremi. I tillegg til dette bør serumnatriumnivå sjekkes ved rutinemessige laboratorieundersøkelser. Dersom klinisk relevant hyponatremi oppstår bør Exalief seponeres.

Exaliefs effekt på primære generaliserte anfall er ikke undersøkt. Bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Forlenget PR-intervall er sett i kliniske studier med eslikarbazepinacetat. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med medisinske tilstander (f.eks. lavt tyroksinnivå, hjerteledningsforstyrrelser), eller samtidig bruk av legemidler, forbundet med PR-forlengelse.

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (se pkt. 4.2). Hos pasienter med $CL_{CR} < 30$ ml/minutt er bruk ikke anbefalt på grunn av utilstrekkelige data.

Da kliniske data er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon og farmakokinetiske og kliniske data mangler for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør Exalief brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, og det er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske virkestoffer for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med eslikarbazepinacetat. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin som hovedsakelig elimineres ved glukuronidering. *In vitro* er eslikarbazepin en svak inducer av CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* har eslikarbazepin vist en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved metabolisme via CYP3A4. Økning av dosen av legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4 kan derfor være nødvendig ved samtidig bruk av Exalief. *In vivo* kan eslikarbazepin ha en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved oppstart eller seponering av behandling med Exalief eller doseendring, kan det ta 2 til 3 uker å nå nytt enzymaktivitetsnivå. Det må tas hensyn til denne forsinkelsen når Exalief brukes rett før eller i kombinasjon med andre legemidler som krever dosejustering ved samtidig bruk av Exalief. Eslikarbazepin har hemmeregenskaper med hensyn til CYP2C19. Interaksjoner kan derfor oppstå ved samtidig bruk av høye doser av eslikarbazepinacetat og legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2C19.

Interaksjoner med andre antiepileptika

Karbamazepin

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg en gang daglig og karbamazepin 400 mg to ganger daglig, gjennomsnittlig 32 % lavere eksponering for den aktive metabolitten eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering. Det ble ikke registrert endret eksponering for karbamazepin eller metabolitten karbamazepinepoksid. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke Exaliefdosen ved samtidig bruk av karbamazepin. Resultater fra pasientstudier har vist at samtidig behandling øker faren for følgende bivirkninger: diplopi (11,4 % av individer ved samtidig karbamazepin, 2,4 % av individer uten samtidig karbamazepin), koordinasjonsvansker (6,7 % ved samtidig karbamazepin, 2,7 % uten samtidig karbamazepin) og svimmelhet (30,0 % ved samtidig karbamazepin, 11,5 % uten samtidig karbamazepin). Risikoen for at andre spesifikke bivirkninger øker på grunn av samtidig bruk av karbamazepin og eslikarbazepinacetat, kan ikke utelukkes.

Fenytoin

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig og fenytoin, en gjennomsnittlig 31-33 % lavere eksponering for den aktive metabolitten, eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering, og en gjennomsnittlig 31-35 % høyere fenytoineksponering, mest sannsynlig forårsaket av CYP2C19-hemming. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke Exaliefdosen eller å redusere fenytoindosen.

Lamotrigin

Glukuronidering er den viktigste metabolismeveien for både eslikarbazepin og lamotrigin, og derfor kan interaksjon forventes. I en studie med friske forsøkspersoner viste eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig, en gjennomsnittlig liten farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin (lamotrigineksponering 15 % redusert), og dosejustering er følgelig ikke nødvendig. Som følge av interindividuell variabilitet kan effekten likevel være klinisk relevant hos enkelte individer.

Topiramat

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig og topiramat ingen signifikant endring i eslikarbazepineksponering, men 18 % lavere topiramateksponering, mest sannsynlig forårsaket av redusert topiramatbiotilgjengelighet. Dosejustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase III-studier med voksne epilepsipasienter indikerte at samtidig administrasjon av valproat eller levetiracetam ikke påvirker eslikarbazepineksponeringen, men dette er ikke bekreftet i konvensjonelle interaksjonsstudier.

Andre legemidler

Orale antikonseptiva

Administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig til kvinner som brukte et kombinert oralt antikonseptivum ga en gjennomsnittlig reduksjon på 37 % og 42 % i systemisk eksponering for henholdsvis levonorgestrel og etinyløstradiol, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Kvinner i fertil alder må derfor bruke sikker prevensjon under behandling med Exalief og inntil slutten av den inneværende menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4 og 4.6).

Simvastatin

En studie med friske forsøkspersoner viste gjennomsnittlig 50 % lavere systemisk eksponering for simvastatin ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg en gang daglig, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Økning av simvastatindosen kan være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat.

Warfarin

Samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig og warfarin ga en liten (23 %), men statistisk signifikant, reduksjon i eksponering for S-warfarin. Det var ingen effekt på R-warfarins farmakokinetikk eller på koagulasjon. Som følge av interindividuell variabilitet når det gjelder interaksjonen bør man imidlertid ha et spesielt fokus på monitorering av INR de første ukene etter oppstart eller seponering av samtidig behandling med warfarin og eslikarbazepinacetat.

Digoksin

En studie med friske forsøkspersoner viste ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig på digoksins farmakokinetikk, noe som indikerer at eslikarbazepinacetat ikke påvirker transportør-P-glykoprotein.

Monoaminoksidase (MAO)-hemmere

Ut fra en strukturell likhet mellom eslikarbazepinacetat og trisykliske antidepressiva, er en interaksjon mellom eslikarbazepinacetat og MAO-hemmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt

Hos barn født av kvinner med epilepsi er forekomsten av misdannelser vist å være to til tre ganger høyere enn forekomsten på ca 3 % hos befolkningen generelt. Hyppigst rapportert er leppespalte, hjerte- og karmisdannelser og nevralrørskader. Behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med større risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, og det er derfor viktig at monoterapi praktiseres hvis mulig. Det bør gis spesialistrådgivning til kvinner som kan bli gravide eller er i fertil alder. Behov for behandling med antiepileptika bør vurderes når en kvinne planlegger å

blir gravid. Behandling med antiepileptika må ikke seponeres brått da dette kan medføre gjennombruddsanfall som kan få alvorlige følger for mor og barn.

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se Fertilitet). Hvis kvinner som får eslikarbazepinacetat blir gravide eller planlegger å bli gravide, bør bruk av Exalief vurderes nøye. Minste effektive dose bør gis, og monoterapi bør hvis mulig foretrekkes, i hvert fall de første tre månedene av svangerskapet. Pasienter bør informeres om muligheten for økt risiko for misdannelser og gis tilbud om fostervannsprøve.

Oppfølging og forebygging

Antiepileptika kan bidra til folinsyremangel, en mulig medvirkende årsak til fosterskader. Folinsyretilskudd anbefales før og under graviditet. Da effekt av slikt tilskudd ikke er bevist, kan det tilbys spesifikk fostervannsdagnostikk også til kvinner som tar folinsyretilskudd.

Hos nyfødte barn

Blødningsforstyrrelser hos nyfødte forårsaket av antiepileptika er rapportert. For sikkerhets skyld bør vitamin K1 gis forebyggende de siste ukene av svangerskapet og til det nyfødte barnet.

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Eslikarbazepinacetat interagerer negativt med orale antikonseptiva. En alternativ, effektiv og sikker prevensjonsmetode bør derfor brukes under behandling og inntil slutten av den aktuelle menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling.

Amming

Det er ukjent om eslikarbazepinacetat utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av eslikarbazepin i brystmelk. Da risiko for barn som ammes ikke kan utelukkes, bør amming avbrytes under behandling med Exalief.

Fertilitet

Eslikarbazepinacetat er undersøkt hos rotter og mus med hensyn til mulige bivirkninger på fertilitet hos foreldre- og F1-generasjonen. En fertilitetsstudie med hann- og hunnrotter viste at eslikarbazepinacetat ga nedsatt fertilitet hos hunner. I en fertilitetsstudie med mus ble det sett utviklingseffekter hos embryo, men dette kunne også skyldes lavere antall gule legemer og dermed vise nedsatt fertilitet. Hos mus var samlet forekomst av store avvik og store skjelettaavvik økt. Det ble ikke sett effekter på fertilitetsparametre hos F1-generasjonen hos rotter eller mus.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen pasienter kan oppleve svimmelhet, somnolens eller synsforstyrrelser, spesielt ved behandlingsstart. Pasienter bør derfor informeres om at deres fysiske og/eller mentale evner som er nødvendige for å betjene maskiner eller kjøre bil, kan være svekket, og at de anbefales å avstå fra slike aktiviteter til det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte studier med 1192 voksne pasienter med partielle anfall (856 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat og 336 behandlet med placebo), fikk 45,3 % av pasientene behandlet med eslikarbazepinacetat og 24,4 % av pasientene behandlet med placebo bivirkninger.

Bivirkningene var vanligvis milde til moderate og oppsto hovedsakelig i løpet av de første behandlingsukene med eslikarbazepinacetat.

I tabellen under er alle bivirkninger som forekom med en høyere insidens enn placebo og numerisk hos flere enn 1 pasient, presentert etter organklasser og frekvens:
svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne

≥1/10 000 til <1/1000. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer			Hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Økt appetitt, nedsatt appetitt, hyponatremi, elektrolyttforstyrrelser, kakeksi, dehydrering, fedme	
Psykiatriske lidelser			Insomni, apati, depresjon, nervøsitet, agitasjon, irritabilitet, hyperkinetisk forstyrrelse / attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), forvirringstilstand, humørsvingninger, gråting, psykomotorisk hemming, stress, psykotisk lidelse	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet*, somnolens	Hodepine, koordinasjonsvansker*, oppmerksomhetsforstyrrelser, tremor	Nedsatt hukommelse, balanseforstyrrelser, amnesi, hypersomni, sedasjon, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, ubalanse i det autonome nervesystem, cerebellar ataksi, cerebellar syndrom, grand mal-kramper, perifer nevropati, søvnfaserytme-forstyrrelser, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, hypestesi, ageusi, brennende følelse	
Øyesykdommer		Diplopi*, tåkesyn	Synsforstyrrelser, oscillopsi, binokulær øyebevegelsesforstyrrelse, okulær hyperemi, sakkadiske øyebevegelser, øyesmerter	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	Øresmerter, hypakusis, tinnitus	
Hjertesykdommer			Palpitasjon, bradykardi, sinusbradykardi	
Karsykdommer			Hypertensjon, hypotensjon, ortostatisk hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dysfoni, epistakse, brystsmerte	

Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, diaré	Dyspepsi, gastritt, abdominalsmerter, munntørrehet, abdominalplager, oppblåst abdomen, duodenitt, epigastriske plager, gingival hyperplasi, gingivitt, irritabel tarm-syndrom, melena, odynofagi, mageplager, stomatitt, tannverk	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Leversykdom	
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett	Alopece, tørr hud, hyperhidrose, erytem, neglesykdommer, hudsykdommer	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi, ryggsmarter, nakkesmerter	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nokturi, urinveisinfeksjon	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Uregelmessig menstruasjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Fatigue, forstyrrelser i ganglaget	Asteni, sykdomsfølelse, frysninger, perifert ødem, legemiddelbivirkninger, perifer kaldhet	
Undersøkelser			Blodtrykksfall, vekttap, redusert diastolisk blodtrykk, økt blodtrykk, redusert systolisk blodtrykk, redusert natrium i blodet, redusert hematokritt, redusert hemoglobin, økt hjerterefrekvens, økte transaminaser, triglyseridøkning, redusert fritt trijodtyronin (T3), redusert fritt tyroksin (T4)	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Legemiddeltoksisitet, fall, leddskader, forgiftninger, hudskader	

* Hos pasienter samtidig behandlet med karbamazepin og eslikarbazepinacetat i placebokontrollerte studier, ble diplopi, koordinasjonsvansker og svimmelhet hyppigere rapportert.

Bruk av eslikarbazepinacetat er forbundet med forlenget PR-intervall. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. AV-blokk, synkope, bradykardi) kan oppstå. Det er ikke sett AV-blokk av andre eller høyere grad hos pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat.

Sjeldne bivirkninger som benmargshemming, anafylaktiske reaksjoner, alvorlige hudreaksjoner (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom), systemisk lupus erytematosus eller alvorlige hjerterytmier forekom ikke

i de placebokontrollerte epilepsistudiene med eslikarbazepinacetat. Det er imidlertid rapportert med okskarbazepin. Forekomst etter behandling med Exalief kan derfor ikke utelukkes.

4.9 Overdosering

Sentralnervøse symptomer som vertigo, ustabil gange og hemiparese er sett ved utilsiktet overdosering med Exalief. Det er ingen kjent, spesifikk antidot. Symptomatisk og støttende behandling bør gis etter behov. Eslikarbazepinacetatmetabolitter kan, ved behov, effektivt fjernes ved hemodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, karboksamidderivater, ATC-kode: N03A F04

Virkningsmekanisme

Den eksakte virkningsmekanismen til eslikarbazepinacetat er ukjent. Elektrofysiologiske *in vitro*-studier indikerer imidlertid at både eslikarbazepinacetat og metabolittene stabiliserer den inaktiverede tilstanden til spenningsavhengige natriumkanaler, hindrer at de returnerer til aktivert tilstand og dermed opprettholdelse av gjentatt nevronal utløsning.

Farmakodynamiske effekter

Eslikarbazepinacetat og dets aktive metabolitter hindret utvikling av anfall i prekliniske modeller for predikasjon av antikonvulsiv effekt hos mennesker. Hos mennesker utøves eslikarbazepinacetats farmakologiske effekt hovedsakelig via den aktive metabolitten eslikarbazepin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av eslikarbazepinacetat er vist i tre dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase III-studier med 1049 voksne pasienter med behandlingsrefraktær partiell epilepsi som samtidig brukte ett til tre antiepileptika. Okskarbazepin og felbamat var ikke tillatt som samtidig behandling i disse studiene. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 400 mg, 800 mg og 1200 mg, en gang daglig. Eslikarbazepinacetat 800 mg en gang daglig og 1200 mg en gang daglig var signifikant mer effektivt enn placebo med hensyn til å redusere anfallsfrekvens i en 12 ukers vedlikeholdsperiode. Andelen av pasienter med 50 % reduksjon i anfallsfrekvens i alle fase III-studier var 19 % for placebo, 21 % for eslikarbazepinacetat 400 mg, 34 % for eslikarbazepinacetat 800 mg og 36 % for eslikarbazepinacetat 1200 mg daglig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivået av eslikarbazepinacetat er vanligvis under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepins t_{max} oppnås 2 til 3 timer etter dosering. Biotilgjengelighet kan antas å være høy da mengden av metabolitter som gjenfinnes i urin tilsvarer mer enn 90 % av en eslikarbazepinacetatdose.

Distribusjon

Bindingen av eslikarbazepin til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uavhengig av konsentrasjon. *In vitro*-studier har vist at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes relevant av nærvær av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin eller tolbutamid. Bindingen av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin og tolbutamid ble ikke signifikant påvirket av nærvær av eslikarbazepin.

Metabolisme

Eslikarbazepinacetat metaboliseres raskt og omfattende til den viktigste aktive metabolitten eslikarbazepin ved hydrolytisk "first pass"-metabolisme. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av eslikarbazepin oppnås 2-3 timer etter dosering, og "steady state" plasmakonsentrasjon oppnås etter 4

til 5 døgn ved dosering en gang daglig, i samsvar med en effektiv halveringstid på 20-24 timer. I studier med friske forsøkspersoner og voksne epilepsipasienter var tilsynelatende halveringstid for eslikarbazepin henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. Mindre vesentlige metabolitter i plasma er R-likarbazepin og okskarbazepin, som er vist å være aktive, og glukuronsyrekonjugater av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin og okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Studier med eslikarbazepin i ferske humane leverceller viste en svak aktivisering av UGT1A1-medierte glukuronidering.

Utskillelse

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse, i uendret form og som glukuronidkonjugat. Samlet utgjør eslikarbazepin og dets glukuronid mer enn 90 % av alle metabolittene som utskilles i urin, omtrent to tredjedeler i uendret form og en tredjedel som glukuronidkonjugat.

Linearitet / ikke-linearitet

Eslikarbazepins farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i området 400-1200 mg hos både friske forsøkspersoner og pasienter.

Eldre (over 65 år)

Eslikarbazepinacetats farmakokinetiske profil er ikke endret hos eldre pasienter med kreatininclearance >60 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse. En studie med pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon viste at clearance er avhengig av nyrefunksjon. Under behandling med Exalief anbefales dosejustering hos pasienter med kreatininclearance <60 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Hemodialyse fjerner eslikarbazepinacetatmetabolitter fra plasma.

Nedsatt leverfunksjon

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk og metabolisme er undersøkt etter gjentatte orale doser hos friske forsøkspersoner og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Moderat nedsatt leverfunksjon påvirker ikke eslikarbazepinacetats farmakokinetikk. Dosejustering anbefales ikke hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Eslikarbazepins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kjønn

Studier med friske forsøkspersoner og pasienter viste at eslikarbazepinacetats farmakokinetikk ikke ble påvirket av kjønn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger sett i dyrestudier forekom ved eksponeringsnivåer betydelig lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for eslikarbazepin (eslikarbazepinacetats viktigste og farmakologisk aktive metabolitt). Sikkerhetsmarginer basert på sammenlignbar eksponering er derfor ikke fastslått.

Holdepunkter for nyretoksisitet ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotte, men ikke i studier med mus eller hund, og dette samsvarer med en forverring av spontan kronisk progressiv nefropati hos denne arten.

Centrilobulær leverhypertrofi ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos mus og rotte, og økt forekomst av leversvulster ble sett i en karsinogenitetsstudie hos mus. Disse funnene samsvarer med induksjon av mikrosomale leverenzym, en effekt som ikke er sett hos pasienter som har fått eslikarbazepinacetat.

Gentoksisitetsstudier med eslikarbazepinacetat indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon K 29/32
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Exalief 600 mg tabletter er pakket i ALU/ALU eller ALU/PVC blisterpakninger lagt i pappesker inneholdende 30 eller 60 tabletter.

Exalief 600 mg tabletter er pakket i HDPE-bokser med barnesikret polypropylenlokk, lagt i pappesker inneholdende 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/520/007-011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21/04/2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exalief 800 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 800 mg eslikarbazepinacetat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, avlange tabletter med 'ESL 800' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden. Tabletten kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Exalief er indisert som tilleggsbehandling hos voksne med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Exalief skal legges til eksisterende krampeløsende behandling. Anbefalt startdose er 400 mg en gang daglig som bør økes til 800 mg en gang daglig etter én eller to uker. Avhengig av individuell respons, kan dosen økes til 1200 mg en gang daglig (se pkt. 5.1).

Eldre (over 65 år)

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter da det er begrenset sikkerhetsinformasjon vedrørende bruk av Exalief hos disse pasientene.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Exalief hos barn under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (CL_{CR}) som følger:

- $CL_{CR} > 60$ ml/minutt: ingen dosejustering nødvendig
- $CL_{CR} 30-60$ ml/minutt: startdose på 400 mg annenhver dag i 2 uker etterfulgt av en dose på 400 mg en gang daglig. Dosen kan imidlertid økes, basert på individuell respons.
- $CL_{CR} < 30$ ml/minutt: på grunn av utilstrekkelige data, er bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ikke anbefalt.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Eslikarbazepins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2) og bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Administrasjonsmåte

Exalief kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin, okskarbazepin) eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Kjent andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV) -blokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Exalief har vært forbundet med visse sentralnervøse bivirkninger, som svimmelhet og somnolens, som kan øke forekomsten av ulykkesskader.

Exalief kan redusere effekten av hormonelle antikonseptiva. Bruk av ikke-hormonell prevensjon i tillegg anbefales ved bruk av Exalief (se pkt. 4.5 og 4.6).

Som for andre antiepileptika anbefales det å seponere Exalief gradvis for å begrense faren for økt anfallsfrekvens.

Samtidig bruk av Exalief og okskarbazepin anbefales ikke da det kan medføre overeksponering for aktive metabolitter.

Det er ingen erfaring med seponering av samtidig brukte antiepileptika ved behandling med Exalief (overgang til monoterapi).

Utslett forekom som bivirkning hos 1,1 % av totalpopulasjonen behandlet med Exalief i placebokontrollerte add-on - studier hos epilepsipasienter. Ved tegn eller symptomer på overfølsomhet skal Exalief seponeres.

Det er ikke rapportert tilfeller av alvorlige hudreaksjoner med eslikarbazepinacetat. Tilstedeværelse av HLA-B*1502-allele hos individer av Han Chinese- eller Thai-opphav er vist å være sterkt forbundet med risiko for utvikling av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) ved behandling med karbamazepin. Hvis mulig, bør derfor individer av Han Chinese- eller Thai-opphav sjekkes for dette allelet før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser. Tilstedeværelse av HLA-B*1502-allele hos andre etniske grupper er ubetydelig. Allelet HLA-B*1502 er ikke forbundet med SJS i den kaukasiske populasjon.

Hyponatremi er rapportert som bivirkning hos færre enn 1 % av pasienter behandlet med Exalief. Hyponatremi er i de fleste tilfeller asymptomatisk, men det kan ledsages av kliniske symptomer som forverring av anfall, forvirring, nedsatt bevissthet. Hyponatremifrekvensen økte med økende eslikarbazepinacetatdose. Hos pasienter med underliggende nyresykdom som medfører hyponatremi, eller hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som i seg selv kan medføre hyponatremi (f.eks. diuretika, desmopressin), bør serumnatriumnivå sjekkes før og under behandling med eslikarbazepinacetat. Serumnatriumnivå bør også sjekkes ved kliniske tegn på hyponatremi. I tillegg til dette bør serumnatriumnivå sjekkes ved rutinemessige laboratorieundersøkelser. Dersom klinisk relevant hyponatremi oppstår bør Exalief seponeres.

Exaliefs effekt på primære generaliserte anfall er ikke undersøkt. Bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Forlenget PR-intervall er sett i kliniske studier med eslikarbazepinacetat. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med medisinske tilstander (f.eks. lavt tyroksinnivå, hjerterledningsforstyrrelser), eller samtidig bruk av legemidler, forbundet med PR-forlengelse.

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (se pkt. 4.2). Hos pasienter med $CL_{CR} < 30$ ml/minutt er bruk ikke anbefalt på grunn av utilstrekkelige data.

Da kliniske data er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon og farmakokinetiske og kliniske data mangler for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør Exalief brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, og det er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske virkestoffer for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med eslikarbazepinacetat. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin som hovedsakelig elimineres ved glukuronidering. *In vitro* er eslikarbazepin en svak inducer av CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* har eslikarbazepin vist en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved metabolisme via CYP3A4. Økning av dosen av legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4 kan derfor være nødvendig ved samtidig bruk av Exalief. *In vivo* kan eslikarbazepin ha en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved oppstart eller seponering av behandling med Exalief eller doseendring, kan det ta 2 til 3 uker å nå nytt enzymaktivitetsnivå. Det må tas hensyn til denne forsinkelsen når Exalief brukes rett før eller i kombinasjon med andre legemidler som krever dosejustering ved samtidig bruk av Exalief. Eslikarbazepin har hemmeregenskaper med hensyn til CYP2C19. Interaksjoner kan derfor oppstå ved samtidig bruk av høye doser av eslikarbazepinacetat og legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2C19.

Interaksjoner med andre antiepileptika

Karbamazepin

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg en gang daglig og karbamazepin 400 mg to ganger daglig, gjennomsnittlig 32 % lavere eksponering for den aktive metabolitten eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering. Det ble ikke registrert endret eksponering for karbamazepin eller metabolitten karbamazepinepoksid. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke Exaliefdosen ved samtidig bruk av karbamazepin. Resultater fra pasientstudier har vist at samtidig behandling øker faren for følgende bivirkninger: diplopi (11,4 % av individer ved samtidig karbamazepin, 2,4 % av individer uten samtidig karbamazepin), koordinasjonsvansker (6,7 % ved samtidig karbamazepin, 2,7 % uten samtidig karbamazepin) og svimmelhet (30,0 % ved samtidig karbamazepin, 11,5 % uten samtidig karbamazepin). Risikoen for at andre spesifikke bivirkninger øker på grunn av samtidig bruk av karbamazepin og eslikarbazepinacetat, kan ikke utelukkes.

Fenytoin

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig og fenytoin, en gjennomsnittlig 31-33 % lavere eksponering for den aktive metabolitten, eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering, og en gjennomsnittlig 31-35 % høyere fenytoineksponering, mest sannsynlig forårsaket av CYP2C19-hemming. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke Exaliefdosen eller å redusere fenytoindosen.

Lamotrigin

Glukuronidering er den viktigste metabolismeveien for både eslikarbazepin og lamotrigin, og derfor kan interaksjon forventes. I en studie med friske forsøkspersoner viste eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig, en gjennomsnittlig liten farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin (lamotrigineksponering 15 % redusert), og dosejustering er følgelig ikke nødvendig. Som følge av interindividuell variabilitet kan effekten likevel være klinisk relevant hos enkelte individer.

Topiramet

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig og topiramet ingen signifikant endring i eslikarbazepineksponering, men 18 % lavere topiramateksponering, mest sannsynlig forårsaket av redusert topiramatbiotilgjengelighet. Dosejustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase III-studier med voksne epilepsipasienter indikerte at samtidig administrasjon av valproat eller levetiracetam ikke påvirker eslikarbazepineksponeringen, men dette er ikke bekreftet i konvensjonelle interaksjonsstudier.

Andre legemidler

Orale antikonseptiva

Administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig til kvinner som brukte et kombinert oralt antikonseptivum ga en gjennomsnittlig reduksjon på 37 % og 42 % i systemisk eksponering for henholdsvis levonorgestrel og etinyløstradiol, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Kvinner i fertil alder må derfor bruke sikker prevensjon under behandling med Exalief og inntil slutten av den inneværende menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4 og 4.6).

Simvastatin

En studie med friske forsøkspersoner viste gjennomsnittlig 50 % lavere systemisk eksponering for simvastatin ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg en gang daglig, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Økning av simvastatindosen kan være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat.

Warfarin

Samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig og warfarin ga en liten (23 %), men statistisk signifikant, reduksjon i eksponering for S-warfarin. Det var ingen effekt på R-warfarins farmakokinetikk eller på koagulasjon. Som følge av interindividuell variabilitet når det gjelder interaksjonen bør man imidlertid ha et spesielt fokus på monitorering av INR de første ukene etter oppstart eller seponering av samtidig behandling med warfarin og eslikarbazepinacetat.

Digoksin

En studie med friske forsøkspersoner viste ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gang daglig på digoksins farmakokinetikk, noe som indikerer at eslikarbazepinacetat ikke påvirker transportør-P-glykoprotein.

Monoaminoksidase (MAO)-hemmere

Ut fra en strukturell likhet mellom eslikarbazepinacetat og trisykliske antidepressiva, er en interaksjon mellom eslikarbazepinacetat og MAO-hemmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt

Hos barn født av kvinner med epilepsi er forekomsten av misdannelser vist å være to til tre ganger høyere enn forekomsten på ca 3 % hos befolkningen generelt. Hyppigst rapportert er leppespalte, hjerte- og karmisdannelser og nevralrørskader. Behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med større risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, og det er derfor viktig at monoterapi praktiseres hvis mulig. Det bør gis spesialistrådgivning til kvinner som kan bli gravide eller er i fertil alder. Behov for behandling med antiepileptika bør vurderes når en kvinne planlegger å

blir gravid. Behandling med antiepileptika må ikke seponeres brått da dette kan medføre gjennombruddsanfall som kan få alvorlige følger for mor og barn.

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se Fertilitet). Hvis kvinner som får eslikarbazepinacetat blir gravide eller planlegger å bli gravide, bør bruk av Exalief vurderes nøye. Minste effektive dose bør gis, og monoterapi bør hvis mulig foretrekkes, i hvert fall de første tre månedene av svangerskapet. Pasienter bør informeres om muligheten for økt risiko for misdannelser og gis tilbud om fostervannsprøve.

Oppfølging og forebygging

Antiepileptika kan bidra til folinsyremangel, en mulig medvirkende årsak til fosterskader. Folinsyretilskudd anbefales før og under graviditet. Da effekt av slikt tilskudd ikke er bevist, kan det tilbys spesifikk fostervannsdagnostikk også til kvinner som tar folinsyretilskudd.

Hos nyfødte barn

Blødningsforstyrrelser hos nyfødte forårsaket av antiepileptika er rapportert. For sikkerhets skyld bør vitamin K1 gis forebyggende de siste ukene av svangerskapet og til det nyfødte barnet.

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Eslikarbazepinacetat interagerer negativt med orale antikonseptiva. En alternativ, effektiv og sikker prevensjonsmetode bør derfor brukes under behandling og inntil slutten av den aktuelle menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling.

Amming

Det er ukjent om eslikarbazepinacetat utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av eslikarbazepin i brystmelk. Da risiko for barn som ammes ikke kan utelukkes, bør amming avbrytes under behandling med Exalief.

Fertilitet

Eslikarbazepinacetat er undersøkt hos rotter og mus med hensyn til mulige bivirkninger på fertilitet hos foreldre- og F1-generasjonen. En fertilitetsstudie med hann- og hunnrotter viste at eslikarbazepinacetat ga nedsatt fertilitet hos hunner. I en fertilitetsstudie med mus ble det sett utviklingseffekter hos embryo, men dette kunne også skyldes lavere antall gule legemer og dermed vise nedsatt fertilitet. Hos mus var samlet forekomst av store avvik og store skjelettaavvik økt. Det ble ikke sett effekter på fertilitetsparametre hos F1-generasjonen hos rotter eller mus.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen pasienter kan oppleve svimmelhet, somnolens eller synsforstyrrelser, spesielt ved behandlingsstart. Pasienter bør derfor informeres om at deres fysiske og/eller mentale evner som er nødvendige for å betjene maskiner eller kjøre bil, kan være svekket, og at de anbefales å avstå fra slike aktiviteter til det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte studier med 1192 voksne pasienter med partielle anfall (856 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat og 336 behandlet med placebo), fikk 45,3 % av pasientene behandlet med eslikarbazepinacetat og 24,4 % av pasientene behandlet med placebo bivirkninger.

Bivirkningene var vanligvis milde til moderate og oppsto hovedsakelig i løpet av de første behandlingsukene med eslikarbazepinacetat.

I tabellen under er alle bivirkninger som forekom med en høyere insidens enn placebo og numerisk hos flere enn 1 pasient, presentert etter organklasser og frekvens:
svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne

≥1/10 000 til <1/1000. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer			Hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Økt appetitt, nedsatt appetitt, hyponatremi, elektrolyttforstyrrelser, kakeksi, dehydrering, fedme	
Psykiatriske lidelser			Insomni, apati, depresjon, nervøsitet, agitasjon, irritabilitet, hyperkinetisk forstyrrelse / attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), forvirringstilstand, humørsvingninger, gråting, psykomotorisk hemming, stress, psykotisk lidelse	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet*, somnolens	Hodepine, koordinasjonsvansker*, oppmerksomhetsforstyrrelser, tremor	Nedsatt hukommelse, balanseforstyrrelser, amnesi, hypersomni, sedasjon, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, ubalanse i det autonome nervesystem, cerebellar ataksi, cerebellar syndrom, grand mal-kramper, perifer nevropati, søvnfaserytme-forstyrrelser, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, hypestesi, ageusi, brennende følelse	
Øyesykdommer		Diplopi*, tåkesyn	Synsforstyrrelser, oscillopsi, binokulær øyebevegelsesforstyrrelse, okulær hyperemi, sakkadiske øyebevegelser, øyesmerter	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	Øresmerter, hypakusis, tinnitus	
Hjertesykdommer			Palpitasjon, bradykardi, sinusbradykardi	
Karsykdommer			Hypertensjon, hypotensjon, ortostatisk hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dysfoni, epistakse, brystsmerte	

Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, diaré	Dyspepsi, gastritt, abdominalsmerter, munntørrehet, abdominalplager, oppblåst abdomen, duodenitt, epigastriske plager, gingival hyperplasi, gingivitt, irritabel tarm-syndrom, melena, odynofagi, mageplager, stomatitt, tannverk	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Leversykdom	
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett	Alopece, tørr hud, hyperhidrose, erytem, neglesykdommer, hudsykdommer	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi, ryggsmerte, nakkesmerter	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nokturi, urinveisinfeksjon	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Uregelmessig menstruasjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Fatigue, forstyrrelser i ganglaget	Asteni, sykdomsfølelse, frysninger, perifert ødem, legemiddelbivirkninger, perifer kaldhet	
Undersøkelser			Blodtrykksfall, vekttap, redusert diastolisk blodtrykk, økt blodtrykk, redusert systolisk blodtrykk, redusert natrium i blodet, redusert hematokritt, redusert hemoglobin, økt hjerterefrekvens, økte transaminaser, triglyseridøkning, redusert fritt trijodtyronin (T3), redusert fritt tyroksin (T4)	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Legemiddeltoksisitet, fall, leddskader, forgiftninger, hudskader	

* Hos pasienter samtidig behandlet med karbamazepin og eslikarbazepinacetat i placebokontrollerte studier, ble diplopi, koordinasjonsvansker og svimmelhet hyppigere rapportert.

Bruk av eslikarbazepinacetat er forbundet med forlenget PR-intervall. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. AV-blokk, synkope, bradykardi) kan oppstå. Det er ikke sett AV-blokk av andre eller høyere grad hos pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat.

Sjeldne bivirkninger som benmargshemming, anafylaktiske reaksjoner, alvorlige hudreaksjoner (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom), systemisk lupus erytematosus eller alvorlige hjerterytmier forekom ikke

i de placebokontrollerte epilepsistudiene med eslikarbazepinacetat. Det er imidlertid rapportert med okskarbazepin. Forekomst etter behandling med Exalief kan derfor ikke utelukkes.

4.9 Overdosering

Sentralnervøse symptomer som vertigo, ustabil gange og hemiparese er sett ved utilsiktet overdosering med Exalief. Det er ingen kjent, spesifikk antidot. Symptomatisk og støttende behandling bør gis etter behov. Eslikarbazepinacetatmetabolitter kan, ved behov, effektivt fjernes ved hemodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, karboksamidderivater, ATC-kode: N03A F04

Virkningsmekanisme

Den eksakte virkningsmekanismen til eslikarbazepinacetat er ukjent. Elektrofysiologiske *in vitro*-studier indikerer imidlertid at både eslikarbazepinacetat og metabolittene stabiliserer den inaktiverede tilstanden til spenningsavhengige natriumkanaler, hindrer at de returnerer til aktivert tilstand og dermed opprettholdelse av gjentatt nevronal utløsning.

Farmakodynamiske effekter

Eslikarbazepinacetat og dets aktive metabolitter hindret utvikling av anfall i prekliniske modeller for predikasjon av antikonvulsiv effekt hos mennesker. Hos mennesker utøves eslikarbazepinacetats farmakologiske effekt hovedsakelig via den aktive metabolitten eslikarbazepin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av eslikarbazepinacetat er vist i tre dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase III-studier med 1049 voksne pasienter med behandlingsrefraktær partiell epilepsi som samtidig brukte ett til tre antiepileptika. Okskarbazepin og felbamat var ikke tillatt som samtidig behandling i disse studiene. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 400 mg, 800 mg og 1200 mg, en gang daglig. Eslikarbazepinacetat 800 mg en gang daglig og 1200 mg en gang daglig var signifikant mer effektivt enn placebo med hensyn til å redusere anfallsfrekvens i en 12 ukers vedlikeholdsperiode. Andelen av pasienter med 50 % reduksjon i anfallsfrekvens i alle fase III-studier var 19 % for placebo, 21 % for eslikarbazepinacetat 400 mg, 34 % for eslikarbazepinacetat 800 mg og 36 % for eslikarbazepinacetat 1200 mg daglig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivået av eslikarbazepinacetat er vanligvis under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepins t_{max} oppnås 2 til 3 timer etter dosering. Biotilgjengelighet kan antas å være høy da mengden av metabolitter som gjenfinnes i urin tilsvarer mer enn 90 % av en eslikarbazepinacetatdose.

Distribusjon

Bindingen av eslikarbazepin til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uavhengig av konsentrasjon. *In vitro*-studier har vist at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes relevant av nærvær av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin eller tolbutamid. Bindingen av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin og tolbutamid ble ikke signifikant påvirket av nærvær av eslikarbazepin.

Metabolisme

Eslikarbazepinacetat metaboliseres raskt og omfattende til den viktigste aktive metabolitten eslikarbazepin ved hydrolytisk "first pass"-metabolisme. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av eslikarbazepin oppnås 2-3 timer etter dosering, og "steady state" plasmakonsentrasjon oppnås etter 4

til 5 døgn ved dosering en gang daglig, i samsvar med en effektiv halveringstid på 20-24 timer. I studier med friske forsøkspersoner og voksne epilepsipasienter var tilsynelatende halveringstid for eslikarbazepin henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. Mindre vesentlige metabolitter i plasma er R-likarbazepin og okskarbazepin, som er vist å være aktive, og glukuronsyrekonjugater av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin og okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Studier med eslikarbazepin i ferske humane leverceller viste en svak aktivisering av UGT1A1-mediert glukuronidering.

Utskillelse

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse, i uendret form og som glukuronidkonjugat. Samlet utgjør eslikarbazepin og dets glukuronid mer enn 90 % av alle metabolittene som utskilles i urin, omtrent to tredjedeler i uendret form og en tredjedel som glukuronidkonjugat.

Linearitet / ikke-linearitet

Eslikarbazepins farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i området 400-1200 mg hos både friske forsøkspersoner og pasienter.

Eldre (over 65 år)

Eslikarbazepinacetats farmakokinetiske profil er ikke endret hos eldre pasienter med kreatininclearance >60 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse. En studie med pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon viste at clearance er avhengig av nyrefunksjon. Under behandling med Exalief anbefales dosejustering hos pasienter med kreatininclearance <60 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Hemodialyse fjerner eslikarbazepinacetatmetabolitter fra plasma.

Nedsatt leverfunksjon

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk og metabolisme er undersøkt etter gjentatte orale doser hos friske forsøkspersoner og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Moderat nedsatt leverfunksjon påvirker ikke eslikarbazepinacetats farmakokinetikk. Dosejustering anbefales ikke hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Eslikarbazepins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kjønn

Studier med friske forsøkspersoner og pasienter viste at eslikarbazepinacetats farmakokinetikk ikke ble påvirket av kjønn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger sett i dyrestudier forekom ved eksponeringsnivåer betydelig lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for eslikarbazepin (eslikarbazepinacetats viktigste og farmakologisk aktive metabolitt). Sikkerhetsmarginer basert på sammenlignbar eksponering er derfor ikke fastslått.

Holdepunkter for nyretoksisitet ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotte, men ikke i studier med mus eller hund, og dette samsvarer med en forverring av spontan kronisk progressiv nefropati hos denne arten.

Centrilobulær leverhypertrofi ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos mus og rotte, og økt forekomst av leversvulster ble sett i en karsinogenitetsstudie hos mus. Disse funnene samsvarer med induksjon av mikrosomale leverenzym, en effekt som ikke er sett hos pasienter som har fått eslikarbazepinacetat.

Gentoksisitetsstudier med eslikarbazepinacetat indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon K 29/32
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Exalief 800 mg tabletter er pakket i ALU/ALU eller ALU/PVC blisterpakninger lagt i pappesker inneholdende 20, 30, 60 eller 90 tabletter.

Exalief 800 mg tabletter er pakket i HDPE-bokser med barnesikret polypropylenlokk, lagt i pappesker inneholdende 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/520/012-020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21/04/2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG
FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddel underlagt reseptplikt.

• VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

• ANDRE VILKÅR

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, som presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan

Innehaveren av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning slik det er beskrevet i legemiddelovervåkningsplanen, som er en del av den omforente risikohåndteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) versjon 4.0, presentert i Modul 1.8.2 i søknaden om markedsføringstillatelse samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av CHMP.

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal enhver oppdatert RMP sendes inn på samme tidspunkt som den påfølgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra det europeiske legemiddelkontoret

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske med 7, 14 eller 28 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exalief 400 mg tabletter
Eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 400 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 tabletter
14 tabletter
28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Exalief 400 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

ALU/ALU blister

PVC/ALU blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exalief 400 mg tabletter

Eslikarbazepinacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BIAL

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske med 30 eller 60 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exalief 600 mg tabletter
Eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 600 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter
60 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/520/007	30 tabletter - ALU/ALU blister
EU/1/09/520/008	60 tabletter - ALU/ALU blister
EU/1/09/520/009	30 tabletter - PVC/ALU blister
EU/1/09/520/010	60 tabletter - PVC/ALU blister

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Exalief 600 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

ALU/ALU blister

PVC/ALU blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exalief 600 mg tabletter

Eslikarbazepinacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BIAL

3. UTLØPSDATO

EX

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske til HDPE-boks og HDPE-boks med 90 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exalief 600 mg tabletter
Eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 600 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/520/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Exalief 600 mg

(kun yttereske)

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske med 20, 30, 60 eller 90 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exalief 800 mg tabletter
Eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 800 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 tabletter
30 tabletter
60 tabletter
90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Exalief 800 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

ALU/ALU blister

PVC/ALU blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exalief 800 mg tabletter

Eslikarbazepinacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BIAL

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske til HDPE-boks og HDPE-boks med 90 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exalief 800 mg tabletter
Eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 800 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/520/020

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Exalief 800 mg

(kun yttereske)

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Exalief 400 mg tabletter Eslikarbazepinacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Exalief er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Exalief
3. Hvordan du bruker Exalief
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Exalief
6. Ytterligere informasjon

1. HVA EXALIEF ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Exalief tilhører en legemiddelgruppe som kalles antiepileptika som brukes til å behandle epilepsi, en tilstand med gjentatte kramper eller anfall.

Exalief brukes av voksne pasienter som allerede tar andre legemidler mot epilepsi, men likevel får anfall som rammer en del av hjernen (partielle anfall). Disse anfallene kan eventuelt etterfølges av et anfall som rammer hele hjernen (sekundær generalisering).

Legen din har gitt deg Exalief for å redusere antall anfall.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER EXALIEF

Bruk ikke Exalief hvis:

- du er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffet (eslikarbazepinacetat), overfor andre karboksamiderivater (f.eks. karbamazepin eller okskarbazepin, legemidler som brukes til å behandle epilepsi) eller et av de andre innholdsstoffene
- du har en viss type hjerterytmeforstyrrelse (andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk)

Vis forsiktighet ved bruk av Exalief

Kontakt lege omgående hvis:

- du får utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.
- du lider av forvirring, forverring av anfall eller nedsatt bevissthet som kan være tegn på lavt saltnivå i blodet

Inform legemiddellegen din dersom:

- du har nyreproblemer. Det kan være nødvendig at legen justerer dosen. Exalief anbefales ikke til pasienter med alvorlig nyresykdom.
- du har leverproblemer. Exalief anbefales ikke til pasienter med alvorlige leverproblemer.
- du bruker legemidler som kan gi et avvik i EKG (elektrokardiogram) som kalles forlenget PR-intervall. Diskuter det med legen hvis du ikke er sikker på om legemidler du tar kan ha en slik effekt.

- du har en hjertesykdom som hjertesvikt eller hjerteattakk.
- du har kramper som starter med en utstrakt elektrisk utladning som omfatter begge sider av hjernen.

Exalief kan gjøre deg svimmel og/eller døs, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Vis forsiktighet ved bruk av Exalief for å unngå ulykkesskader (fall).

Et lite antall mennesker som blir behandlet med legemidler mot epilepsi har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, mens du bruker Exalief, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Barn

Exalief skal ikke gis til barn og ungdom.

Bruk av andre legemidler sammen med Exalief

- Informer legen din dersom du bruker fenytoin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen din må justeres.
- Informer legen din dersom du bruker karbamazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen må endres og følgende bivirkninger av Exalief kan oppstå mer hyppig: dobbeltsyn, koordinasjonsvansker og svimmelhet.
- Informer legen din dersom du bruker simvastatin (et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået) da det er mulig at dosen må endres.
- Informer legen din dersom du bruker det blodfortynnende legemidlet warfarin.
- Informer legen din dersom du bruker trisykliske antidepressiva, f.eks. amitriptylin.
- Informer legen din dersom du bruker hormonell prevensjon. Exalief kan gjøre hormonell prevensjon som p-piller mindre effektiv. Det anbefales derfor at du bruker andre former for sikker og effektiv prevensjon mens du tar Exalief og til slutten av den inneværende menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling.
- Bruk ikke okskarbazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) sammen med Exalief da det ikke er kjent om det er trygt å bruke disse legemidlene sammen.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette bare i tilfelle noen av dem påvirker hvordan Exalief virker eller Exalief påvirker deres effekt.

Inntak av Exalief sammen med mat og drikke

Exalief tabletter kan tas med eller uten mat.

Graviditet og amming

Informér legen din omgående hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid. Du skal kun bruke Exalief under graviditet dersom legen sier du skal gjøre det.

Forskning har vist økt risiko for medfødte skader hos barn født av kvinner som tar legemidler mot epilepsi. På den annen side skal man ikke avbryte behandling med effektive legemidler mot epilepsi, da forverring av sykdommen er skadelig for både moren og det ufødte barnet.

Du skal ikke amme mens du tar Exalief. Det er ikke kjent om det går over i morsmelk.

Se 'Bruk av andre legemidler sammen med Exalief' for råd vedrørende prevensjon.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Exalief kan gjøre deg svimmel, døs og påvirke synet ditt, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever dette.

3. HVORDAN DU BRUKER EXALIEF

Bruk alltid Exalief slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne

Det er to doseringsopplegg for voksne:

Dose ved behandlingsstart

400 mg dose en gang daglig i én eller to uker, før økning til vedlikeholdsdose. Legen din bestemmer om du skal ta denne dosen i én eller to uker.

Vedlikeholdsdose

Den vanlige vedlikeholdsdosen er 800 mg en gang daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på Exalief, kan dosen din økes til 1200 mg en gang daglig.

Eldre (over 65 år)

Hvis du er eldre finner legen din en passende dose til deg.

Pasienter med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer vil du vanligvis få en lavere dose av Exalief. Legen din finner den riktige dosen til deg. Exalief anbefales ikke hvis du har alvorlige nyreproblemer.

Pasienter med leverproblemer

Dosen er den samme som for voksne. Exalief anbefales imidlertid ikke hvis du har alvorlige leverproblemer. Rådfør deg med legen din dersom du er usikker på hvilken dose du skal ta.

Bruksmåte

Svelg tablettene med et glass vann.

Dersom du tar for mye av Exalief

Informér lege omgående eller oppsøk skade- eller akuttavdeling ved et sykehus dersom du ved et uhell tar for mye av Exalief. Ta med deg legemiddelpakningen, slik at legen vet hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Exalief

Dersom du har glemt å ta en tablett, ta den så snart du husker det og fortsett som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en du har glemt.

Dersom du avbryter behandling med Exalief

Du må ikke brått slutte å ta tablettene dine. Hvis du gjør det, er det fare for at du får flere anfall. Legen din bestemmer hvor lenge du skal ta Exalief. Skulle legen din beslutte å avbryte din behandling med Exalief, vil dosen vanligvis bli redusert gradvis. Det er viktig at behandlingen din fullføres som anbefalt av legen din, ellers kan symptomene dine forverres.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Exalief forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan være svært alvorlige. Hvis du får dem skal du slutte å ta Exalief og kontakte en lege eller oppsøke nærmeste sykehus omgående, da du kan trenge medisinsk akuttbehandling:

- Utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon

Hyppigheten av bivirkningene nevnt nedenfor er definert ved hjelp av følgende konvensjon:

svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere)
vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere)
mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere)
sjeldne (rammer 1 til 10 av 10 000 brukere)
svært sjeldne (rammer færre enn 1 av 10 000 brukere)

Svært vanlige bivirkninger er:

- Svimmelhet eller søvnighet

Vanlige bivirkninger er:

- Ustøhet eller følelse av å snurre rundt eller sveve
- Kvalme, oppkast
- Hodepine
- Diaré
- Dobbeltsyn, tåkesyn
- Konsentrasjonsvansker
- Følelse av å ha lite energi, tretthet
- Skjelving
- Klossethet
- Hudutslett
- Nummenhet og prikking i hender og føtter

Mindre vanlige bivirkninger er:

- Overfølsomhet
- Forverring av anfall
- Skjoldbruskkjertelen har lavere aktivitet enn normalt. Symptomer omfatter at man ikke tåler kulde, stor tunge, tynne og sprø fingernegler eller hår og lav kroppstemperatur.
- Økt nivå av sirkulerende fett i blodet
- Søvnvansker
- Leverproblemer
- Høyt eller lavt blodtrykk eller blodtrykksfall når man reiser seg opp
- Blodprøver som viser at du har lavt nivå av salter eller natrium i blodet eller redusert antall røde blodceller
- Væsketap
- Øyebevegelsesforandringer, uklart syn, røde øyne, øyesmerter
- Fall
- Dårlig hukommelse eller glemsomhet
- Gråting, depresjon, nervøsitet, forvirring, tap av interesse eller medfølelse
- Manglende evne til å snakke eller skrive eller forstå muntlig eller skriftlig språk
- Uro/opphisselse
- Irritabilitet
- Humørforandringer, hallusinasjoner
- Talevansker
- Neseblødning
- Brystsmerte
- Vekttap og generelt dårlig helse (kakeksi)
- Nummenhet hvor som helst i kroppen
- Brennende følelse
- Forstyrrelser i lukte- og/eller smakssans
- Øresmerter eller øresus
- Hevelse i ben og armer
- Halsbrann, urolig mage, magesmerter, oppblåst mage og ubehag, munntørrehet
- Blod i avføringen
- Betennelse i tannkjøttet, betennelse i munnen, tannverk

- Smerter ved svelging
- Svette, tørr hud
- Negle- eller hudforandringer (f.eks. rød hud)
- Hårtap
- Uregelmessig menstruasjon
- Økt urinproduksjon om natten
- Urinveisinfeksjon
- Sykdomsfølelse, frysninger
- Økt eller nedsatt appetitt
- Vekttap eller ekstrem vektøkning
- Muskelsmerter
- Ryggsmerter, nakkesmerter
- Kalde hender og føtter
- Raskere, langsommere eller uregelmessig puls
- Søvnighet
- Nevrologisk bevegelsesforstyrrelse hvor musklene dine trekker seg sammen og medfører vridninger og gjentatte bevegelser eller unormal kroppsholdning. Symptomer omfatter skjelving, smerter, kramper.
- Irritabel tarm-syndrom (IBS). Symptomer omfatter kroniske magekramper og diaré eller forstoppelse.

Sjeldne bivirkninger er:

- Redusert antall blodplater som øker faren for blødning eller blåmerker
- Sterke smerter i rygg og mage
- Redusert antall hvite blodceller som øker infeksjonsfaren

Bruk av Exalief er forbundet med et avvik i EKG (elektrokardiogram) kalt økning i PR-intervall. Bivirkninger forbundet med dette EKG-avviket (f.eks. besvimelse og langsom puls) kan oppstå.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER EXALIEF

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Exalief etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Exalief

- Virkestoff er eslikarbazepinacetat. Hver tablett inneholder 400 mg eslikarbazepinacetat.
- Andre innholdsstoffer er povidon K29/32, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

Hvordan Exalief ser ut og innholdet i pakningen

Exalief 400 mg tabletter er hvite, runde og bikonvekse. Tablettene har 'ESL 400' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden. Delestreken er kun for å lette delingen av tablettene i to som gjør det enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

Tablettene er pakket i blisterpakninger i pappesker inneholdende 7, 14 eller 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent MMM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Exalief 600 mg tabletter Eslikarbazepinacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Exalief er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Exalief
3. Hvordan du bruker Exalief
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Exalief
6. Ytterligere informasjon

1. HVA EXALIEF ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Exalief tilhører en legemiddelgruppe som kalles antiepileptika som brukes til å behandle epilepsi, en tilstand med gjentatte kramper eller anfall.

Exalief brukes av voksne pasienter som allerede tar andre legemidler mot epilepsi, men likevel får anfall som rammer en del av hjernen (partiell anfall). Disse anfallene kan eventuelt etterfølges av et anfall som rammer hele hjernen (sekundær generalisering).

Legen din har gitt deg Exalief for å redusere antall anfall.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER EXALIEF

Bruk ikke Exalief hvis:

- du er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffet (eslikarbazepinacetat), overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin eller okskarbazepin, legemidler som brukes til å behandle epilepsi) eller et av de andre innholdsstoffene
- du har en viss type hjerterytmeforstyrrelse (andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk)

Vis forsiktighet ved bruk av Exalief

Kontakt lege omgående hvis:

- du får utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.
- du lider av forvirring, forverring av anfall eller nedsatt bevissthet som kan være tegn på lavt saltnivå i blodet

Inform legemiddellegen din dersom:

- du har nyreproblemer. Det kan være nødvendig at legen justerer dosen. Exalief anbefales ikke til pasienter med alvorlig nyresykdom.
- du har leverproblemer. Exalief anbefales ikke til pasienter med alvorlige leverproblemer.
- du bruker legemidler som kan gi et avvik i EKG (elektrokardiogram) som kalles forlenget PR-intervall. Diskuter det med legen hvis du ikke er sikker på om legemidler du tar kan ha en slik effekt.

- du har en hjertesykdom som hjertesvikt eller hjerteattakk.
- du har kramper som starter med en utstrakt elektrisk utladning som omfatter begge sider av hjernen.

Exalief kan gjøre deg svimmel og/eller døs, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Vis forsiktighet ved bruk av Exalief for å unngå ulykkesskader (fall).

Et lite antall mennesker som blir behandlet med legemidler mot epilepsi har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, mens du bruker Exalief, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Barn

Exalief skal ikke gis til barn og ungdom.

Bruk av andre legemidler sammen med Exalief

- Informer legen din dersom du bruker fenytoin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen din må justeres.
- Informer legen din dersom du bruker karbamazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen må endres og følgende bivirkninger av Exalief kan oppstå mer hyppig: dobbeltsyn, koordinasjonsvansker og svimmelhet.
- Informer legen din dersom du bruker simvastatin (et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået) da det er mulig at dosen må endres.
- Informer legen din dersom du bruker det blodfortynnende legemidlet warfarin.
- Informer legen din dersom du bruker trisykliske antidepressiva, f.eks. amitriptylin.
- Informer legen din dersom du bruker hormonell prevensjon. Exalief kan gjøre hormonell prevensjon som p-piller mindre effektiv. Det anbefales derfor at du bruker andre former for sikker og effektiv prevensjon mens du tar Exalief og til slutten av den inneværende menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling.
- Bruk ikke okskarbazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) sammen med Exalief da det ikke er kjent om det er trygt å bruke disse legemidlene sammen.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette bare i tilfelle noen av dem påvirker hvordan Exalief virker eller Exalief påvirker deres effekt.

Inntak av Exalief sammen med mat og drikke

Exalief tabletter kan tas med eller uten mat.

Graviditet og amming

Informér legen din omgående hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid. Du skal kun bruke Exalief under graviditet dersom legen sier du skal gjøre det.

Forskning har vist økt risiko for medfødte skader hos barn født av kvinner som tar legemidler mot epilepsi. På den annen side skal man ikke avbryte behandling med effektive legemidler mot epilepsi, da forverring av sykdommen er skadelig for både moren og det ufødte barnet.

Du skal ikke amme mens du tar Exalief. Det er ikke kjent om det går over i morsmelk.

Se 'Bruk av andre legemidler sammen med Exalief' for råd vedrørende prevensjon.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Exalief kan gjøre deg svimmel, døs og påvirke synet ditt, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever dette.

3. HVORDAN DU BRUKER EXALIEF

Bruk alltid Exalief slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne

Det er to doseringsopplegg for voksne:

Dose ved behandlingsstart

400 mg dose en gang daglig i én eller to uker, før økning til vedlikeholdsdose. Legen din bestemmer om du skal ta denne dosen i én eller to uker.

Vedlikeholdsdose

Den vanlige vedlikeholdsdosen er 800 mg en gang daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på Exalief, kan dosen din økes til 1200 mg en gang daglig.

Eldre (over 65 år)

Hvis du er eldre finner legen din en passende dose til deg.

Pasienter med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer vil du vanligvis få en lavere dose av Exalief. Legen din finner den riktige dosen til deg. Exalief anbefales ikke hvis du har alvorlige nyreproblemer.

Pasienter med leverproblemer

Dosen er den samme som for voksne. Exalief anbefales imidlertid ikke hvis du har alvorlige leverproblemer. Rådfør deg med legen din dersom du er usikker på hvilken dose du skal ta.

Bruksmåte

Svelg tablettene med et glass vann.

Dersom du tar for mye av Exalief

Informér lege omgående eller oppsøk skade- eller akuttavdeling ved et sykehus dersom du ved et uhell tar for mye av Exalief. Ta med deg legemiddelpakningen, slik at legen vet hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Exalief

Dersom du har glemt å ta en tablett, ta den så snart du husker det og fortsett som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en du har glemt.

Dersom du avbryter behandling med Exalief

Du må ikke brått slutte å ta tablettene dine. Hvis du gjør det, er det fare for at du får flere anfall. Legen din bestemmer hvor lenge du skal ta Exalief. Skulle legen din beslutte å avbryte din behandling med Exalief, vil dosen vanligvis bli redusert gradvis. Det er viktig at behandlingen din fullføres som anbefalt av legen din, ellers kan symptomene dine forverres.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Exalief forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan være svært alvorlige. Hvis du får dem skal du slutte å ta Exalief og kontakte en lege eller oppsøke nærmeste sykehus omgående, da du kan trenge medisinsk akuttbehandling:

- Utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon

Hyppigheten av bivirkningene nevnt nedenfor er definert ved hjelp av følgende konvensjon:

svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere)
vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere)
mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere)
sjeldne (rammer 1 til 10 av 10 000 brukere)
svært sjeldne (rammer færre enn 1 av 10 000 brukere)

Svært vanlige bivirkninger er:

- Svimmelhet eller søvnighet

Vanlige bivirkninger er:

- Ustøhet eller følelse av å snurre rundt eller sveve
- Kvalme, oppkast
- Hodepine
- Diaré
- Dobbeltsyn, tåkesyn
- Konsentrasjonsvansker
- Følelse av å ha lite energi, tretthet
- Skjelving
- Klossethet
- Hudutslett
- Nummenhet og prikking i hender og føtter

Mindre vanlige bivirkninger er:

- Overfølsomhet
- Forverring av anfall
- Skjoldbruskkjertelen har lavere aktivitet enn normalt. Symptomer omfatter at man ikke tåler kulde, stor tunge, tynne og sprø fingernegler eller hår og lav kroppstemperatur.
- Økt nivå av sirkulerende fett i blodet
- Søvnvansker
- Leverproblemer
- Høyt eller lavt blodtrykk eller blodtrykksfall når man reiser seg opp
- Blodprøver som viser at du har lavt nivå av salter eller natrium i blodet eller redusert antall røde blodceller
- Væsketap
- Øyebevegelsesforandringer, uklart syn, røde øyne, øyesmerter
- Fall
- Dårlig hukommelse eller glemsomhet
- Gråting, depresjon, nervøsitet, forvirring, tap av interesse eller medfølelse
- Manglende evne til å snakke eller skrive eller forstå muntlig eller skriftlig språk
- Uro/opphisselse
- Irritabilitet
- Humørforandringer, hallusinasjoner
- Talevansker
- Neseblødning
- Brystsmerte
- Vekttap og generelt dårlig helse (kakeksi)
- Nummenhet hvor som helst i kroppen
- Brennende følelse
- Forstyrrelser i lukte- og/eller smakssans
- Øresmerter eller øresus
- Hevelse i ben og armer
- Halsbrann, urolig mage, magesmerter, oppblåst mage og ubehag, munntørrehet
- Blod i avføringen
- Betennelse i tannkjøttet, betennelse i munnen, tannverk

- Smerter ved svelging
- Svetting, tørr hud
- Negle- eller hudforandringer (f.eks. rød hud)
- Hårtap
- Uregelmessig menstruasjon
- Økt urinproduksjon om natten
- Urinveisinfeksjon
- Sykdomsfølelse, frysninger
- Økt eller nedsatt appetitt
- Vekttap eller ekstrem vektøkning
- Muskelsmerter
- Ryggsmerter, nakkesmerter
- Kalde hender og føtter
- Raskere, langsommere eller uregelmessig puls
- Søvnighet
- Nevrologisk bevegelsesforstyrrelse hvor musklene dine trekker seg sammen og medfører vridninger og gjentatte bevegelser eller unormal kroppsholdning. Symptomer omfatter skjelving, smerter, kramper.
- Irritabel tarm-syndrom (IBS). Symptomer omfatter kroniske magekramper og diaré eller forstoppelse.

Sjeldne bivirkninger er:

- Redusert antall blodplater som øker faren for blødning eller blåmerker
- Sterke smerter i rygg og mage
- Redusert antall hvite blodceller som øker infeksjonsfaren

Bruk av Exalief er forbundet med et avvik i EKG (elektrokardiogram) kalt økning i PR-intervall. Bivirkninger forbundet med dette EKG-avviket (f.eks. besvimelse og langsom puls) kan oppstå.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER EXALIEF

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Exalief etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen, boksen og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Exalief

- Virkestoff er eslikarbazepinacetat. Hver tablett inneholder 600 mg eslikarbazepinacetat.
- Andre innholdsstoffer er povidon K29/32, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

Hvordan Exalief ser ut og innholdet i pakningen

Exalief 600 mg tabletter er hvite og avlange. Tablettene har 'ESL 600' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden, som gjør at tablettene kan deles i to like deler.

Tablettene er pakket i blisterpakninger i pappesker inneholdende 30 eller 60 tabletter, og i HDPE-bokser med barnesikret lokk i pappesker inneholdende 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent MMM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Exalief 800 mg tabletter Eslikarbazepinacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Exalief er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Exalief
3. Hvordan du bruker Exalief
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Exalief
6. Ytterligere informasjon

1. HVA EXALIEF ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Exalief tilhører en legemiddelgruppe som kalles antiepileptika som brukes til å behandle epilepsi, en tilstand med gjentatte kramper eller anfall.

Exalief brukes av voksne pasienter som allerede tar andre legemidler mot epilepsi, men likevel får anfall som rammer en del av hjernen (partiell anfall). Disse anfallene kan eventuelt etterfølges av et anfall som rammer hele hjernen (sekundær generalisering).

Legen din har gitt deg Exalief for å redusere antall anfall.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER EXALIEF

Bruk ikke Exalief hvis:

- du er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffet (eslikarbazepinacetat), overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin eller okskarbazepin, legemidler som brukes til å behandle epilepsi) eller et av de andre innholdsstoffene
- du har en viss type hjerterytmeforstyrrelse (andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk)

Vis forsiktighet ved bruk av Exalief

Kontakt lege omgående hvis:

- du får utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.
- du lider av forvirring, forverring av anfall eller nedsatt bevissthet som kan være tegn på lavt saltnivå i blodet

Inform legemiddellegen din dersom:

- du har nyreproblemer. Det kan være nødvendig at legen justerer dosen. Exalief anbefales ikke til pasienter med alvorlig nyresykdom.
- du har leverproblemer. Exalief anbefales ikke til pasienter med alvorlige leverproblemer.
- du bruker legemidler som kan gi et avvik i EKG (elektrokardiogram) som kalles forlenget PR-intervall. Diskuter det med legen hvis du ikke er sikker på om legemidler du tar kan ha en slik effekt.

- du har en hjertesykdom som hjertesvikt eller hjerteattakk.
- du har kramper som starter med en utstrakt elektrisk utladning som omfatter begge sider av hjernen.

Exalief kan gjøre deg svimmel og/eller døs, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Vis forsiktighet ved bruk av Exalief for å unngå ulykkesskader (fall).

Et lite antall mennesker som blir behandlet med legemidler mot epilepsi har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, mens du bruker Exalief, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Barn

Exalief skal ikke gis til barn og ungdom.

Bruk av andre legemidler sammen med Exalief

- Informer legen din dersom du bruker fenytoin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen din må justeres.
- Informer legen din dersom du bruker karbamazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen må endres og følgende bivirkninger av Exalief kan oppstå mer hyppig: dobbeltsyn, koordinasjonsvansker og svimmelhet.
- Informer legen din dersom du bruker simvastatin (et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået) da det er mulig at dosen må endres.
- Informer legen din dersom du bruker det blodfortynnende legemidlet warfarin.
- Informer legen din dersom du bruker trisykliske antidepressiva, f.eks. amitriptylin.
- Informer legen din dersom du bruker hormonell prevensjon. Exalief kan gjøre hormonell prevensjon som p-piller mindre effektiv. Det anbefales derfor at du bruker andre former for sikker og effektiv prevensjon mens du tar Exalief og til slutten av den inneværende menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling.
- Bruk ikke okskarbazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) sammen med Exalief da det ikke er kjent om det er trygt å bruke disse legemidlene sammen.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette bare i tilfelle noen av dem påvirker hvordan Exalief virker eller Exalief påvirker deres effekt.

Inntak av Exalief sammen med mat og drikke

Exalief tabletter kan tas med eller uten mat.

Graviditet og amming

Informér legen din omgående hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid. Du skal kun bruke Exalief under graviditet dersom legen sier du skal gjøre det.

Forskning har vist økt risiko for medfødte skader hos barn født av kvinner som tar legemidler mot epilepsi. På den annen side skal man ikke avbryte behandling med effektive legemidler mot epilepsi, da forverring av sykdommen er skadelig for både moren og det ufødte barnet.

Du skal ikke amme mens du tar Exalief. Det er ikke kjent om det går over i morsmelk.

Se 'Bruk av andre legemidler sammen med Exalief' for råd vedrørende prevensjon.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Exalief kan gjøre deg svimmel, døs og påvirke synet ditt, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever dette.

3. HVORDAN DU BRUKER EXALIEF

Bruk alltid Exalief slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne

Det er to doseringsopplegg for voksne:

Dose ved behandlingsstart

400 mg dose en gang daglig i én eller to uker, før økning til vedlikeholdsdose. Legen din bestemmer om du skal ta denne dosen i én eller to uker.

Vedlikeholdsdose

Den vanlige vedlikeholdsdosen er 800 mg en gang daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på Exalief, kan dosen din økes til 1200 mg en gang daglig.

Eldre (over 65 år)

Hvis du er eldre finner legen din en passende dose til deg.

Pasienter med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer vil du vanligvis få en lavere dose av Exalief. Legen din finner den riktige dosen til deg. Exalief anbefales ikke hvis du har alvorlige nyreproblemer.

Pasienter med leverproblemer

Dosen er den samme som for voksne. Exalief anbefales imidlertid ikke hvis du har alvorlige leverproblemer. Rådfør deg med legen din dersom du er usikker på hvilken dose du skal ta.

Bruksmåte

Svelg tablettene med et glass vann.

Dersom du tar for mye av Exalief

Informér lege omgående eller oppsøk skade- eller akuttavdeling ved et sykehus dersom du ved et uhell tar for mye av Exalief. Ta med deg legemiddelpakningen, slik at legen vet hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Exalief

Dersom du har glemt å ta en tablett, ta den så snart du husker det og fortsett som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en du har glemt.

Dersom du avbryter behandling med Exalief

Du må ikke brått slutte å ta tablettene dine. Hvis du gjør det, er det fare for at du får flere anfall. Legen din bestemmer hvor lenge du skal ta Exalief. Skulle legen din beslutte å avbryte din behandling med Exalief, vil dosen vanligvis bli redusert gradvis. Det er viktig at behandlingen din fullføres som anbefalt av legen din, ellers kan symptomene dine forverres.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Exalief forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan være svært alvorlige. Hvis du får dem skal du slutte å ta Exalief og kontakte en lege eller oppsøke nærmeste sykehus omgående, da du kan trenge medisinsk akuttbehandling:

- Utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon

Hyppigheten av bivirkningene nevnt nedenfor er definert ved hjelp av følgende konvensjon:

svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere)
vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere)
mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere)
sjeldne (rammer 1 til 10 av 10 000 brukere)
svært sjeldne (rammer færre enn 1 av 10 000 brukere)

Svært vanlige bivirkninger er:

- Svimmelhet eller søvnighet

Vanlige bivirkninger er:

- Ustøhet eller følelse av å snurre rundt eller sveve
- Kvalme, oppkast
- Hodepine
- Diaré
- Dobbeltsyn, tåkesyn
- Konsentrasjonsvansker
- Følelse av å ha lite energi, tretthet
- Skjelving
- Klossethet
- Hudutslett
- Nummenhet og prikking i hender og føtter

Mindre vanlige bivirkninger er:

- Overfølsomhet
- Forverring av anfall
- Skjoldbruskkjertelen har lavere aktivitet enn normalt. Symptomer omfatter at man ikke tåler kulde, stor tunge, tynne og sprø fingernegler eller hår og lav kroppstemperatur.
- Økt nivå av sirkulerende fett i blodet
- Søvnvansker
- Leverproblemer
- Høyt eller lavt blodtrykk eller blodtrykksfall når man reiser seg opp
- Blodprøver som viser at du har lavt nivå av salter eller natrium i blodet eller redusert antall røde blodceller
- Væsketap
- Øyebevegelsesforandringer, uklart syn, røde øyne, øyesmerter
- Fall
- Dårlig hukommelse eller glemsomhet
- Gråting, depresjon, nervøsitet, forvirring, tap av interesse eller medfølelse
- Manglende evne til å snakke eller skrive eller forstå muntlig eller skriftlig språk
- Uro/opphisselse
- Irritabilitet
- Humørforandringer, hallusinasjoner
- Talevansker
- Neseblødning
- Brystsmerte
- Vekttap og generelt dårlig helse (kakeksi)
- Nummenhet hvor som helst i kroppen
- Brennende følelse
- Forstyrrelser i lukte- og/eller smakssans
- Øresmerter eller øresus
- Hevelse i ben og armer
- Halsbrann, urolig mage, magesmerter, oppblåst mage og ubehag, munntørrehet
- Blod i avføringen
- Betennelse i tannkjøttet, betennelse i munnen, tannverk

- Smerter ved svelging
- Svetting, tørr hud
- Negle- eller hudforandringer (f.eks. rød hud)
- Hårtap
- Uregelmessig menstruasjon
- Økt urinproduksjon om natten
- Urinveisinfeksjon
- Sykdomsfølelse, frysninger
- Økt eller nedsatt appetitt
- Vekttap eller ekstrem vektøkning
- Muskelsmerter
- Ryggsmerter, nakkesmerter
- Kalde hender og føtter
- Raskere, langsommere eller uregelmessig puls
- Søvnighet
- Nevrologisk bevegelsesforstyrrelse hvor musklene dine trekker seg sammen og medfører vridninger og gjentatte bevegelser eller unormal kroppsholdning. Symptomer omfatter skjelving, smerter, kramper.
- Irritabel tarm-syndrom (IBS). Symptomer omfatter kroniske magekramper og diaré eller forstoppelse.

Sjeldne bivirkninger er:

- Redusert antall blodplater som øker faren for blødning eller blåmerker
- Sterke smerter i rygg og mage
- Redusert antall hvite blodceller som øker infeksjonsfaren

Bruk av Exalief er forbundet med et avvik i EKG (elektrokardiogram) kalt økning i PR-intervall. Bivirkninger forbundet med dette EKG-avviket (f.eks. besvimelse og langsom puls) kan oppstå.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER EXALIEF

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Exalief etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen, boksen og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Exalief

- Virkestoff er eslikarbazepinacetat. Hver tablett inneholder 800 mg eslikarbazepinacetat.
- Andre innholdsstoffer er povidon K29/32, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

Hvordan Exalief ser ut og innholdet i pakningen

Exalief 800 mg tabletter er hvite og avlange. Tablettene har 'ESL 800' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden, som gjør at tablettene kan deles i to like deler.

Tablettene er pakket i blisterpakninger i pappesker inneholdende 20, 30, 60 eller 90 tabletter, og i HDPE-bokser med barnesikret lokk i pappesker inneholdende 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent MMM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.