

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Exalief 400 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 400 mg de acetato de eslicarbazepina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, circulares biconvexos, gravados 'ESL 400' numa face e com uma ranhura na outra. A ranhura do comprimido destina-se unicamente a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não para a divisão em doses iguais.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Exalief é indicado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Exalief deve ser adicionado à terapêutica anticonvulsivante prévia. A dose inicial recomendada é de 400 mg uma vez por dia que deve ser aumentada para 800 mg uma vez por dia, após uma ou duas semanas. Dependendo da resposta individual de cada doente, esta dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia (ver secção 5.1).

#### *Idosos (com mais de 65 anos de idade)*

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes idosos, dado que a informação de segurança acerca do uso de Exalief nestes doentes é limitada.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Exalief em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### *Doentes com compromisso renal*

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina ( $CL_{CR}$ ) como se segue:

- $CL_{CR} > 60$  ml/min: não é necessário ajuste da dose.
- $CL_{CR} 30-60$  ml/min: dose inicial de 400 mg em dias alternados durante 2 semanas seguida de uma dose de 400 mg uma vez por dia. Contudo, com base na resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada.
- $CL_{CR} < 30$  ml/min: não é recomendado o uso em doentes com compromisso renal grave dado que a informação é limitada.

#### *Doentes com afeção hepática*

Não é necessário ajuste da dose em doentes com afeção hepática ligeira a moderada.

A farmacocinética da eslicarbazepina não foi avaliada em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.4 e 5.2) pelo que a sua utilização nestes doentes não é recomendada.

#### Modo de administração

Exalief pode ser tomado com e sem alimentos.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer um dos excipientes.

Diagnóstico conhecido de bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Exalief foi associado a algumas reações adversas a nível do sistema nervoso central, como tonturas e sonolência, que podem aumentar a ocorrência de acidentes.

Exalief pode diminuir a efetividade de contraceptivos hormonais. Recomenda-se a utilização de meios adicionais de contraceção não-hormonais quando se utiliza Exalief (ver secção 4.5 e 4.6).

Tal como com outros medicamentos antiepiléticos, se Exalief for descontinuado, recomenda-se a diminuição gradual da dose para minimizar o potencial aumento da frequência de crises.

O uso concomitante de Exalief com oxcarbazepina não é recomendado dado que pode causar uma sobreexposição a metabolitos ativos.

Não existem dados clínicos relativamente à descontinuação de outros medicamentos antiepiléticos usados concomitantemente durante o tratamento com Exalief (mudança para monoterapia).

Em estudos controlados com placebo em doentes epiléticos, observou-se a ocorrência de erupção cutânea, como reação adversa, em 1,1% do total da população tratada com Exalief como terapêutica adjuvante em doentes epiléticos. Se ocorrerem sinais ou sintomas de hipersensibilidade o tratamento com Exalief deverá ser interrompido.

Não foram notificados casos de reações cutâneas graves com acetato de eslicarbazepina. Foi demonstrada uma associação forte entre a presença do alelo HLA-B\* 1502 em indivíduos da etnia chinesa Han ou de etnia Thai e o desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson (SJS) quando tratados com carbamazepina. Assim, sempre que possível, indivíduos da etnia chinesa Han ou da etnia Thai devem ser rastreados relativamente à presença deste alelo antes de iniciarem tratamento com carbamazepina ou compostos quimicamente relacionados. A presença do alelo HLA-B\* 1502 em outras etnias é negligenciável. O alelo HLA-B\* 1502 não está associado ao SJS na população caucasiana.

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em menos de 1% dos doentes tratados com Exalief. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência. A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, Exalief deverá ser descontinuado.

A influência de Exalief sobre as crises epiléticas generalizadas primárias não foi estudada. Assim, o seu uso nestes doentes não é recomendado.

Nos estudos clínicos com acetato de eslicarbazepina foram observados prolongamentos do intervalo PR.

Recomenda-se precaução em doentes com situações clínicas (ex. níveis baixos de tiroxina, anomalias da condução cardíaca), ou que tomam medicamentos, que se sabe estarem associados a prolongamento do intervalo PR.

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2). Em doentes com  $CL_{CR} < 30$  ml/min a utilização não é recomendada devido à insuficiência de informação.

Como os dados clínicos são limitados em doentes com afeção hepática ligeira a moderada e não existem dados farmacocinéticos e clínicos em doentes com afeção hepática grave, Exalief deverá ser usado com precaução em doentes com afeção hepática ligeira a moderada, não estando recomendado o seu uso em doentes com afeção hepática grave.

Em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações, foram notificados ideação e comportamento suicida. Uma metanálise de ensaios clínicos aleatorizados controlados com placebo, de medicamentos antiepiléticos, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é ainda conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para o acetato de eslicarbazepina. Assim, os sinais de ideação e comportamento suicida devem ser monitorizados e deve ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e seus cuidadores) devem ser aconselhados a procurar assistência médica caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O acetato de eslicarbazepina é transformado extensamente em eslicarbazepina que é principalmente eliminada por glucoronidação. *In vitro*, a eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e das UDP-glucuronil transferases. *In vivo*, a eslicarbazepina mostrou um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4. Deste modo, pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4, quando usados concomitantemente com Exalief. A eslicarbazepina, *in vivo*, pode ter um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por conjugação através das UDP-glucuronil-transferases. Ao iniciar ou descontinuar o tratamento com Exalief ou ao mudar a dose, pode levar 2 a 3 semanas até se alcançar o novo nível da atividade enzimática. Este tempo de latência deve ser tido em consideração quando Exalief está a ser usado previamente ou em combinação com outros medicamentos que exigem ajuste da dose quando coadministrados com Exalief. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19.

##### Interações com outros medicamentos antiepiléticos

###### *Carbamazepina*

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e carbamazepina 400 mg duas vezes por dia resultou numa redução em média de 32% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação. Não se observou alteração na exposição à carbamazepina ou ao seu metabolito carbamazepina.epóxido. Com base na resposta individual, a dose de Exalief pode necessitar de ser aumentada se usada concomitantemente com carbamazepina. Resultados obtidos em estudos com doentes mostraram que o tratamento concomitante aumentou o risco das seguintes reações adversas: diplopia (11,4% dos indivíduos com carbamazepina concomitante, 2,4% dos indivíduos sem carbamazepina concomitante), alterações da coordenação (6,7% com carbamazepina concomitante, 2,7% sem carbamazepina

concomitante) e tonturas (30,0% com carbamazepina concomitante, 11,5% sem carbamazepina concomitante). Não pode ser excluído o risco de aumento de outras reações adversas específicas causadas pela coadministração de carbamazepina e acetato de eslicarbazepina.

#### *Fenitoína*

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e fenitoína resultou numa redução em média de 31-33% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação, e num aumento médio de 31-35% na exposição à fenitoína, provavelmente causada pela inibição do CYP2C19. Com base na resposta individual, a dose de Exalief pode necessitar de ser aumentada e a dose de fenitoína pode ter de ser diminuída.

#### *Lamotrigina*

A glucoronidação é a principal via metabólica para a eslicarbazepina e lamotrigina e portanto é de esperar uma interação. Um estudo realizado em voluntários saudáveis com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia mostrou uma interação farmacocinética média mínima (a exposição à lamotrigina diminuiu 15%) entre o acetato de eslicarbazepina e a lamotrigina e conseqüentemente não é necessário fazer ajustes da dose. Contudo, devido à variabilidade interindividual, o efeito pode ser clinicamente relevante nalguns indivíduos.

#### *Topiramato*

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e topiramato não mostrou alteração significativa na exposição à eslicarbazepina, mas observou-se uma redução de 18% na exposição ao topiramato, provavelmente causada por uma redução da biodisponibilidade do topiramato. Não é necessário ajuste da dose.

#### *Valproato e levetiracetam*

Uma análise farmacocinética dos estudos de fase III em doentes adultos epiléticos mostrou que a administração concomitante com valproato ou levetiracetam não afetou a exposição à eslicarbazepina, mas tal não foi verificado por estudos convencionais de interação.

#### Outros medicamentos

##### *Contraceptivos orais*

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por conseguinte, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento com Exalief, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.4 e 4.6).

##### *Sinvastatina*

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou uma redução média de 50% na exposição sistémica à sinvastatina quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Pode ser necessário aumentar a dose de sinvastatina quando usada concomitantemente com acetato de eslicarbazepina.

##### *Varfarina*

A coadministração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia com varfarina mostrou uma pequena (23%) mas significativa redução da exposição à S-varfarina. Não houve qualquer efeito sobre a farmacocinética da R-varfarina ou na coagulação. Porém, devido à variabilidade interindividual da interação, recomenda-se especial atenção à monitorização do INR (coeficiente internacional normalizado) nas primeiras semanas após o início ou o fim do tratamento concomitante de varfarina e acetato de eslicarbazepina.

##### *Digoxina*

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou que o acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia não produz efeito sobre a farmacocinética da digoxina, sugerindo que o acetato de eslicarbazepina não tem efeito sobre o transportador glicoproteína-P.

#### *Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)*

Com base numa relação estrutural do acetato de eslicarbazepina com os antidepressivos tricíclicos é teoricamente possível uma interação entre o acetato de eslicarbazepina e os IMAO.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardíacas e malformações do tubo neural. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepiléticos pode estar associado a um maior risco de malformações congênitas relativamente à monoterapia, pelo que a monoterapia deve ser preferida sempre que possível. Deve ser dado um aconselhamento especializado às mulheres que tencionam engravidar ou às mulheres com potencial para engravidar. A necessidade de tratamento antiepilético deve ser reavaliada quando uma mulher está a planear engravidar. O tratamento com antiepiléticos não deve ser descontinuado abruptamente, pois pode originar uma exacerbação das crises epilépticas, com potenciais consequências graves quer para a mãe quer para a criança.

### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do acetato de eslicarbazepina em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver Fertilidade). Se as mulheres a tomar acetato de eslicarbazepina ficarem grávidas ou se planeiam engravidar, o uso de Exalief deve ser cuidadosamente reavaliado. Devem ser administradas as doses mínimas eficazes, e sempre que possível deve preferir-se a monoterapia pelo menos durante os três primeiros meses da gravidez. Tendo em conta a possibilidade de um risco aumentado de malformações as doentes devem ser aconselhadas e deve ser-lhes dada a oportunidade de rastreio pré-natal.

### Monitorização e prevenção

Os medicamentos antiepiléticos podem contribuir para a deficiência em ácido fólico, uma potencial causa de malformações fetais. A suplementação em ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez. Atendendo a que a eficácia desta suplementação não está demonstrada, deve ser proposto um diagnóstico pré-natal mesmo nas mulheres que fazem tratamento suplementar com ácido fólico.

### Na criança recém-nascida

Foram notificadas alterações hemorrágicas no recém-nascido causadas por medicamentos antiepiléticos. Por precaução e como medida preventiva, deve ser administrada a vitamina K1 durante as últimas semanas da gravidez e ao recém-nascido.

### Mulheres com potencial para engravidar/ contraceção

O acetato de eslicarbazepina contraria os efeitos dos contraceptivos orais. Portanto deve ser utilizado um método de contraceção alternativo, eficaz e seguro, durante o tratamento e até ao final do ciclo menstrual em curso na descontinuação do tratamento.

### Amamentação

Desconhece-se se o acetato de eslicarbazepina é excretado no leite materno humano. Estudos em animais demonstraram a excreção da eslicarbazepina no leite materno. Como não se pode excluir o risco para o lactente, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Exalief.

### Fertilidade

O acetato de eslicarbazepina foi avaliado em ratos e ratinhos quanto aos seus potenciais efeitos adversos na fertilidade da geração parental e F1. Num estudo de fertilidade em ratos macho e fêmea, o acetato de eslicarbazepina demonstrou provocar disfunção da fertilidade. Num estudo de fertilidade em ratinhos foram observados efeitos no desenvolvimento em embriões; no entanto, estes efeitos

podem também resultar de uma contagem baixa de corpos lúteos e, ter-se, por isso, verificado disfunção da fertilidade. No ratinho, a incidência global de malformações graves e a incidência de malformações esqueléticas graves estavam aumentadas. Nos ratos e ratinhos não foram observados efeitos nos parâmetros de fertilidade F1.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Alguns doentes podem sentir tonturas, sonolência ou alterações da visão, especialmente no início do tratamento. Portanto, os doentes devem ser alertados de que as suas capacidades físicas e/ou mentais necessárias para a utilização de máquinas ou condução podem ser prejudicadas e devem ser aconselhados a não fazê-lo até que seja estabelecido que as capacidades necessárias para executar estas atividades não são afetadas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos controlados com placebo, incluindo 1.192 doentes adultos com epilepsia parcial (856 doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 336 tratados com placebo), observaram-se reações adversas em 45,3% dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e em 24,4% dos doentes tratados com placebo.

As reações adversas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada e ocorreram predominantemente durante as primeiras semanas do tratamento com acetato de eslicarbazepina.

No quadro abaixo apresentam-se todas as reações adversas que ocorreram com uma incidência maior do que com placebo e numericamente presentes em mais do que 1 doente, listadas por classes de sistemas e órgãos e por frequência: muito frequentes:  $\geq 1/10$ , frequentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , pouco frequentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ , raros:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ . Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Raros
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Hipersensibilidade	
<b>Doenças endócrinas</b>			Hipotiroidismo	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			Aumento do apetite, perda de apetite, hiponatremia, desequilíbrio eletrolítico, caquexia, desidratação, obesidade	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			Insónia, apatia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, stresse, perturbações psicóticas	
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Tonturas*, sonolência	Cefaleia, dificuldade de coordenação*, perturbação da	Deterioração da memória, alterações do equilíbrio, amnésia, hipersónia, sedação, afasia, disestesia,	

		atenção, tremores	distonia, letargia, parosmia, desequilíbrio do sistema nervoso autónomo, ataxia cerebelosa, síndrome cerebelosa, crise tónico-clónica generalizada, neuropatia periférica, distúrbios no ritmo do sono, nistagmo, alterações do discurso, disartria, hipoestesia, ageusia, sensação de ardor	
<b>Afeções oculares</b>		Diplopia*, visão turva	Alterações da visão, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular, movimentos bruscos dos olhos, dor ocular	
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>		Vertigem	Otalgia, hipoacúsia, zumbido	
<b>Cardiopatias</b>			Palpitações, bradicardia, bradicardia sinusal	
<b>Vasculopatias</b>			Hipertensão, hipotensão, hipotensão ortostática	
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			Disfonia, epistaxis, dor torácica	
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Náuseas, vômitos, diarreia	Dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, duodenite, desconforto epigástrico, hiperplasia gengival, gengivite, síndrome do cólon irritável, melenas, odinofagia, desconforto gástrico, estomatite, odontalgia	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Doença hepática	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea	Alopecia, pele seca, hiperidrose, eritema, alterações ungueais, alterações cutâneas	
<b>Afeções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo</b>			Mialgia, dor de costas, dor de pescoço	
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Noctúria, infeção do trato urinário	
<b>Doenças dos órgãos reprodutivos e da mama</b>			Irregularidades menstruais	
<b>Perturbações gerais e alterações no local da</b>		Fadiga, alterações da marcha	Astenia, mal-estar, arrepios, edema periférico, reações adversas medicamentosas,	

<b>administração</b>			extremidades frias
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			Redução da pressão arterial, diminuição do peso, diminuição da pressão arterial diastólica, aumento da pressão arterial, diminuição da pressão arterial sistólica, redução dos níveis de sódio no sangue, redução do hematócrito, redução da hemoglobina, aumento da frequência cardíaca, aumento das transaminases, aumento dos triglicerídeos, redução da triiodotironina (T3) livre, redução da tiroxina (T4) livre
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>			Intoxicação medicamentosa, queda, lesões articulares, envenenamento, lesões na pele

\* Em ensaios controlados com placebo, foram notificados mais frequentemente diplopia, dificuldade de coordenação e tonturas em doentes tratados simultaneamente com carbamazepina e acetato de eslicarbazepina.

O uso de acetato de eslicarbazepina está associado a um aumento do intervalo PR. Podem surgir reações adversas associadas ao prolongamento do intervalo PR (ex. bloqueio AV, síncope, bradicardia). Não foi observado bloqueio AV de segundo ou terceiro grau em doentes tratados com acetato de eslicarbazepina.

Durante os estudos controlados com placebo de desenvolvimento do acetato de eslicarbazepina na epilepsia, não ocorreram reações adversas raras tais como depressão medular, reações anafiláticas, reações cutâneas graves (ex. síndrome de Stevens-Johnson), lúpus eritematoso sistémico ou arritmias cardíacas graves, no programa da epilepsia com acetato de eslicarbazepina. Porém estas reações adversas foram notificadas com a oxcarbazepina. Por conseguinte, não se pode excluir a sua ocorrência no tratamento com Exalief.

#### 4.9 Sobredosagem

Na sobredosagem accidental com Exalief foram observados sintomas do sistema nervoso central, nomeadamente vertigem, instabilidade da marcha e hemiparesia. Desconhece-se a existência de um antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte apropriado. Se necessário, os metabolitos do acetato de eslicarbazepina podem ser eficazmente removidos por hemodiálise (ver secção 5.2).

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, derivados carboxamídicos. Código ATC: N03AF04

#### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação exato do acetato de eslicarbazepina não está completamente esclarecido. Todavia, estudos eletrofisiológicos *in vitro* mostram que quer o acetato de eslicarbazepina quer os seus metabolitos estabilizam os canais de sódio dependentes da voltagem no seu estado inativo, inibindo o seu retorno ao estado ativo e impedindo assim o disparo neuronal sustentado e repetitivo.

#### Efeito farmacodinâmico

O acetato de eslicarbazepina e os seus metabolitos ativos inibem o desenvolvimento de crises epiléticas em modelos não-clínicos preditivos da eficácia anticonvulsivante no Homem. A atividade farmacológica do acetato de eslicarbazepina em seres humanos exerce-se maioritariamente através do metabolito ativo eslicarbazepina.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança do acetato de eslicarbazepina foram demonstradas em 3 ensaios de fase III, em dupla ocultação, controlados com placebo, efetuados em 1.049 adultos com epilepsia parcial refratária ao tratamento com um a três antiepiléticos concomitantes. A oxcarbazepina e o felbamato não foram autorizados como medicamentos concomitantes nestes estudos. O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 400 mg, 800 mg e 1200 mg, uma vez por dia. O acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e 1200 mg uma vez por dia foram significativamente mais eficazes do que o placebo na redução da frequência de crises durante um período de manutenção de 12 semanas. Considerando todos os estudos de fase III, a percentagem de indivíduos com uma redução de 50% na frequência de crises foi de 19% com o placebo, 21% com acetato de eslicarbazepina 400 mg, 34% com acetato de eslicarbazepina 800 mg e 36% com acetato de eslicarbazepina 1200 mg diários.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

O acetato de eslicarbazepina é extensivamente transformado em eslicarbazepina. Após a administração oral, os níveis plasmáticos do acetato de eslicarbazepina mantêm-se geralmente abaixo do limite de quantificação. O  $t_{max}$  da eslicarbazepina é alcançado 2 a 3 h após a dose. A biodisponibilidade pode ser considerada elevada porque a quantidade de metabolitos recuperados na urina corresponde a mais de 90% de uma dose de eslicarbazepina.

#### Distribuição

A ligação da eslicarbazepina às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (<40%) e independente da concentração. Estudos *in vitro* mostraram que a ligação às proteínas plasmáticas não foi relevantemente afetada pela presença de varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida. A ligação da varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida não foi significativamente afetada pela presença de eslicarbazepina.

#### Biotransformação

O acetato de eslicarbazepina é rápida e extensivamente biotransformado no seu metabolito primário eslicarbazepina, por hidrólise de primeira passagem. Os picos de concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) da eslicarbazepina são alcançados 2 a 3 horas após a dose e o estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido após 4 a 5 dias, de toma única diária, consistente com uma semivida efetiva na ordem das 20-24 h. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis e doentes adultos epiléticos, a semivida aparente da eslicarbazepina foi de 10-20 h e 13-20 h, respetivamente. Os metabolitos secundários no plasma são R-licarbazepina e oxcarbazepina, que demonstraram ser ativos, e os conjugados de ácido glucurónico de acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

O acetato de eslicarbazepina não afeta o seu próprio metabolismo ou depuração.

Em estudos com eslicarbazepina em hepatócitos humanos frescos observou-se uma ligeira ativação da glucoronidação mediada por UGT1A1.

#### Excreção

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal, sob a forma intacta e de glucorono-conjugados. No total, a eslicarbazepina e o seu glucoronado correspondem a mais de 90% do total de metabolitos excretados na urina, aproximadamente dois terços na forma intacta e um terço como glucorono-conjugado.

#### Linearidade/ não-linearidade

A farmacocinética da eslicarbazepina é linear e proporcional às doses entre 400-1200 mg, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes.

#### Idosos (com mais de 65 anos)

O perfil farmacocinético do acetato de eslicarbazepina não foi afetado nos doentes idosos com depuração da creatinina > 60 ml/min (ver secção 4.2).

#### Compromisso renal

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal. Um estudo realizado em doentes com compromisso renal ligeiro a moderada mostrou que a depuração depende da função renal. Durante o tratamento com Exalief recomenda-se o ajuste da dose em doentes com depuração da creatinina inferior a 60 ml/min (ver secção 4.2). Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são removidos do plasma por hemodiálise.

#### Afeção hepática

A farmacocinética e o metabolismo do acetato de eslicarbazepina foram avaliados em indivíduos saudáveis e em doentes com afeção hepática moderada após administração de doses orais múltiplas. A afeção hepática moderada não afetou a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina. Não se recomenda o ajuste posológico em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secção 4.2). A farmacocinética da eslicarbazepina não foi estudada em doentes com afeção hepática grave.

#### Sexo

Estudos em indivíduos saudáveis e em doentes mostraram que a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não é afetada pelo sexo do indivíduo.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As reações adversas observadas em estudos animais ocorreram em níveis de exposição apreciavelmente mais baixos do que os níveis de exposição clínicos à eslicarbazepina (o metabolito principal e farmacologicamente ativo do acetato de eslicarbazepina). Assim, não foram estabelecidas as margens de segurança com base na exposição comparativa.

Em estudos de toxicidade de dose repetida no rato, foi evidenciada nefrotoxicidade, que não foi observada nos estudos em ratinhos e cães, e que é consistente com uma exacerbação de nefropatia espontânea progressiva crónica nesta espécie.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos e ratos foi observada hipertrofia centrolobular do fígado e um aumento da incidência de tumores no fígado num estudo de carcinogenicidade em ratinhos; estes resultados são consistentes com a indução de enzimas microsossomais hepáticas, um efeito que não foi observado em doentes que tomaram acetato de eslicarbazepina.

Os estudos de genotoxicidade com acetato de eslicarbazepina não mostraram riscos especiais para os seres humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Povidona K29/32  
Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Exalief 400 mg: comprimidos acondicionados em blister ALU/ALU ou ALU/PVC colocados em embalagens de cartão contendo 7, 14 ou 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado-Portugal

tel:+351 22 986 61 00

fax: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/520/001-006

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21.04.2009

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Exalief 600 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 600 mg de acetato de eslicarbazepina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, oblongos, gravados 'ESL 600' numa face e com uma ranhura na outra. O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Exalief é indicado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Exalief deve ser adicionado à terapêutica anticonvulsivante prévia. A dose inicial recomendada é de 400 mg uma vez por dia que deve ser aumentada para 800 mg uma vez por dia, após uma ou duas semanas. Dependendo da resposta individual de cada doente, esta dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia (ver secção 5.1).

#### *Idosos (com mais de 65 anos de idade)*

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes idosos, dado que a informação de segurança acerca do uso de Exalief nestes doentes é limitada.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Exalief em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### *Doentes com compromisso renal*

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina ( $CL_{CR}$ ) como se segue:

- $CL_{CR} > 60$  ml/min: não é necessário ajuste da dose.
- $CL_{CR} 30-60$  ml/min: dose inicial de 400 mg em dias alternados durante 2 semanas seguida de uma dose de 400 mg uma vez por dia. Contudo, com base na resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada.
- $CL_{CR} < 30$  ml/min: não é recomendado o uso em doentes com compromisso renal grave dado que a informação é limitada.

#### *Doentes com afeção hepática*

Não é necessário ajuste da dose em doentes com afeção hepática ligeira a moderada.

A farmacocinética da eslicarbazepina não foi avaliada em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.4 e 5.2) pelo que a sua utilização nestes doentes não é recomendada.

#### Modo de administração

Exalief pode ser tomado com e sem alimentos.

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer um dos excipientes.

Diagnóstico conhecido de bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Exalief foi associado a algumas reações adversas a nível do sistema nervoso central, como tonturas e sonolência, que podem aumentar a ocorrência de acidentes.

Exalief pode diminuir a efetividade de contraceptivos hormonais. Recomenda-se a utilização de meios adicionais de contraceção não-hormonais quando se utiliza Exalief (ver secção 4.5 e 4.6).

Tal como com outros medicamentos antiepiléticos, se Exalief for descontinuado, recomenda-se a diminuição gradual da dose para minimizar o potencial aumento da frequência de crises.

O uso concomitante de Exalief com oxcarbazepina não é recomendado dado que pode causar uma sobreexposição a metabolitos ativos.

Não existem dados clínicos relativamente à descontinuação de outros medicamentos antiepiléticos usados concomitantemente durante o tratamento com Exalief (mudança para monoterapia).

Em estudos controlados com placebo em doentes epiléticos, observou-se a ocorrência de erupção cutânea, como reação adversa, em 1,1% do total da população tratada com Exalief como terapêutica adjuvante em doentes epiléticos. Se ocorrerem sinais ou sintomas de hipersensibilidade o tratamento com Exalief deverá ser interrompido.

Não foram notificados casos de reações cutâneas graves com acetato de eslicarbazepina. Foi demonstrada uma associação forte entre a presença do alelo HLA-B\* 1502 em indivíduos da etnia chinesa Han ou de etnia Thai e o desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson (SJS) quando tratados com carbamazepina. Assim, sempre que possível, indivíduos da etnia chinesa Han ou da etnia Thai devem ser rastreados relativamente à presença deste alelo antes de iniciarem tratamento com carbamazepina ou compostos quimicamente relacionados. A presença do alelo HLA-B\* 1502 em outras etnias é negligenciável. O alelo HLA-B\* 1502 não está associado ao SJS na população caucasiana.

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em menos de 1% dos doentes tratados com Exalief. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência. A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, Exalief deverá ser descontinuado.

A influência de Exalief sobre as crises epiléticas generalizadas primárias não foi estudada. Assim, o seu uso nestes doentes não é recomendado.

Nos estudos clínicos com acetato de eslicarbazepina foram observados prolongamentos do intervalo PR.

Recomenda-se precaução em doentes com situações clínicas (ex. níveis baixos de tiroxina, anomalias da condução cardíaca), ou que tomam medicamentos, que se sabe estarem associados a prolongamento do intervalo PR.

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2). Em doentes com  $CL_{CR} < 30$  ml/min a utilização não é recomendada devido à insuficiência de informação.

Como os dados clínicos são limitados em doentes com afeção hepática ligeira a moderada e não existem dados farmacocinéticos e clínicos em doentes com afeção hepática grave, Exalief deverá ser usado com precaução em doentes com afeção hepática ligeira a moderada, não estando recomendado o seu uso em doentes com afeção hepática grave.

Em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações, foram notificados ideação e comportamento suicida. Uma metanálise de ensaios clínicos aleatorizados controlados com placebo, de medicamentos antiepiléticos, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é ainda conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para o acetato de eslicarbazepina. Assim, os sinais de ideação e comportamento suicida devem ser monitorizados e deve ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e seus cuidadores) devem ser aconselhados a procurar assistência médica caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O acetato de eslicarbazepina é transformado extensamente em eslicarbazepina que é principalmente eliminada por glucoronidação. *In vitro*, a eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e das UDP-glucuronil transferases. *In vivo*, a eslicarbazepina mostrou um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4. Deste modo, pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4, quando usados concomitantemente com Exalief. A eslicarbazepina, *in vivo*, pode ter um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por conjugação através das UDP-glucuronil-transferases. Ao iniciar ou descontinuar o tratamento com Exalief ou ao mudar a dose, pode levar 2 a 3 semanas até se alcançar o novo nível da atividade enzimática. Este tempo de latência deve ser tido em consideração quando Exalief está a ser usado previamente ou em combinação com outros medicamentos que exigem ajuste da dose quando coadministrados com Exalief. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19.

##### Interações com outros medicamentos antiepiléticos

###### Carbamazepina

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e carbamazepina 400 mg duas vezes por dia resultou numa redução em média de 32% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação. Não se observou alteração na exposição à carbamazepina ou ao seu metabolito carbamazepina.epóxido. Com base na resposta individual, a dose de Exalief pode necessitar de ser aumentada se usada concomitantemente com carbamazepina. Resultados obtidos em estudos com doentes mostraram que o tratamento concomitante aumentou o risco das seguintes reações adversas: diplopia (11,4% dos indivíduos com carbamazepina concomitante, 2,4% dos indivíduos sem carbamazepina concomitante), alterações da coordenação (6,7% com carbamazepina concomitante, 2,7% sem carbamazepina concomitante) e tonturas (30,0% com carbamazepina concomitante, 11,5% sem carbamazepina concomitante). Não pode ser excluído o risco de aumento de outras reações adversas específicas causadas pela coadministração de carbamazepina e acetato de eslicarbazepina.

### *Fenitoína*

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e fenitoína resultou numa redução em média de 31-33% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação, e num aumento médio de 31-35% na exposição à fenitoína, provavelmente causada pela inibição do CYP2C19. Com base na resposta individual, a dose de Exalief pode necessitar de ser aumentada e a dose de fenitoína pode ter de ser diminuída.

### *Lamotrigina*

A glucoronidação é a principal via metabólica para a eslicarbazepina e lamotrigina e portanto é de esperar uma interação. Um estudo realizado em voluntários saudáveis com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia mostrou uma interação farmacocinética média mínima (a exposição à lamotrigina diminuiu 15%) entre o acetato de eslicarbazepina e a lamotrigina e consequentemente não é necessário fazer ajustes da dose. Contudo, devido à variabilidade interindividual, o efeito pode ser clinicamente relevante nalguns indivíduos.

### *Topiramato*

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e topiramato não mostrou alteração significativa na exposição à eslicarbazepina, mas observou-se uma redução de 18% na exposição ao topiramato, provavelmente causada por uma redução da biodisponibilidade do topiramato. Não é necessário ajuste da dose.

### *Valproato e levetiracetam*

Uma análise farmacocinética dos estudos de fase III em doentes adultos epiléticos mostrou que a administração concomitante com valproato ou levetiracetam não afetou a exposição à eslicarbazepina, mas tal não foi verificado por estudos convencionais de interação.

### Outros medicamentos

#### *Contraceptivos orais*

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por conseguinte, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento com Exalief, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.4 e 4.6).

#### *Sinvastatina*

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou uma redução média de 50% na exposição sistémica à sinvastatina quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Pode ser necessário aumentar a dose de sinvastatina quando usada concomitantemente com acetato de eslicarbazepina.

#### *Varfarina*

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia com varfarina mostrou uma pequena (23%) mas significativa redução da exposição à S-varfarina. Não houve qualquer efeito sobre a farmacocinética da R-varfarina ou na coagulação. Porém, devido à variabilidade interindividual da interação, recomenda-se especial atenção à monitorização do INR (coeficiente internacional normalizado) nas primeiras semanas após o início ou o fim do tratamento concomitante de varfarina e acetato de eslicarbazepina.

#### *Digoxina*

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou que o acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia não produz efeito sobre a farmacocinética da digoxina, sugerindo que o acetato de eslicarbazepina não tem efeito sobre o transportador glicoproteína-P.

#### *Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)*

Com base numa relação estrutural do acetato de eslicarbazepina com os antidepressivos tricíclicos é teoricamente possível uma interação entre o acetato de eslicarbazepina e os IMAO.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardíacas e malformações do tubo neural. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepiléticos pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas relativamente à monoterapia, pelo que a monoterapia deve ser preferida sempre que possível. Deve ser dado um aconselhamento especializado às mulheres que tencionam engravidar ou às mulheres com potencial para engravidar. A necessidade de tratamento antiepilético deve ser reavaliada quando uma mulher está a planear engravidar. O tratamento com antiepiléticos não deve ser descontinuado abruptamente, pois pode originar uma exacerbação das crises epiléticas, com potenciais consequências graves quer para a mãe quer para a criança.

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do acetato de eslicarbazepina em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver Fertilidade). Se as mulheres a tomar acetato de eslicarbazepina ficarem grávidas ou se planeiam engravidar, o uso de Exalief deve ser cuidadosamente reavaliado. Devem ser administradas as doses mínimas eficazes, e sempre que possível deve preferir-se a monoterapia pelo menos durante os três primeiros meses da gravidez. Tendo em conta a possibilidade de um risco aumentado de malformações as doentes devem ser aconselhadas e deve ser-lhes dada a oportunidade de rastreio pré-natal.

##### Monitorização e prevenção

Os medicamentos antiepiléticos podem contribuir para a deficiência em ácido fólico, uma potencial causa de malformações fetais. A suplementação em ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez. Atendendo a que a eficácia desta suplementação não está demonstrada, deve ser proposto um diagnóstico pré-natal mesmo nas mulheres que fazem tratamento suplementar com ácido fólico.

##### Na criança recém-nascida

Foram notificadas alterações hemorrágicas no recém-nascido causadas por medicamentos antiepiléticos. Por precaução e como medida preventiva, deve ser administrada a vitamina K1 durante as últimas semanas da gravidez e ao recém-nascido.

##### Mulheres com potencial para engravidar/ contraceção

O acetato de eslicarbazepina contraria os efeitos dos contraceptivos orais. Portanto deve ser utilizado um método de contraceção alternativo, eficaz e seguro, durante o tratamento e até ao final do ciclo menstrual em curso na descontinuação do tratamento.

##### Amamentação

Desconhece-se se o acetato de eslicarbazepina é excretado no leite materno humano. Estudos em animais demonstraram a excreção da eslicarbazepina no leite materno. Como não se pode excluir o risco para o lactente, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Exalief.

##### Fertilidade

O acetato de eslicarbazepina foi avaliado em ratos e ratinhos quanto aos seus potenciais efeitos adversos na fertilidade da geração parental e F1. Num estudo de fertilidade em ratos macho e fêmea, o acetato de eslicarbazepina demonstrou provocar disfunção da fertilidade. Num estudo de fertilidade em ratinhos foram observados efeitos no desenvolvimento em embriões; no entanto, estes efeitos podem também resultar de uma contagem baixa de corpos lúteos e, ter-se, por isso, verificado disfunção da fertilidade. No ratinho, a incidência global de malformações graves e a incidência de malformações esqueléticas graves estavam aumentadas. Nos ratos e ratinhos não foram observados efeitos nos parâmetros de fertilidade F1.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Alguns doentes podem sentir tonturas, sonolência ou alterações da visão, especialmente no início do tratamento. Portanto, os doentes devem ser alertados de que as suas capacidades físicas e/ou mentais necessárias para a utilização de máquinas ou condução podem ser prejudicadas e devem ser aconselhados a não fazê-lo até que seja estabelecido que as capacidades necessárias para executar estas atividades não são afetadas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos controlados com placebo, incluindo 1.192 doentes adultos com epilepsia parcial (856 doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 336 tratados com placebo), observaram-se reações adversas em 45,3% dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e em 24,4% dos doentes tratados com placebo.

As reações adversas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada e ocorreram predominantemente durante as primeiras semanas do tratamento com acetato de eslicarbazepina.

No quadro abaixo apresentam-se todas as reações adversas que ocorreram com uma incidência maior do que com placebo e numericamente presentes em mais do que 1 doente, listadas por classes de sistemas e órgãos e por frequência: muito frequentes:  $\geq 1/10$ , frequentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , pouco frequentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ , raros:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ . Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Raros
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Hipersensibilidade	
<b>Doenças endócrinas</b>			Hipotiroidismo	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			Aumento do apetite, perda de apetite, hiponatremia, desequilíbrio eletrolítico, caquexia, desidratação, obesidade	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			Insónia, apatia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, stresse, perturbações psicóticas	
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Tonturas*, sonolência	Cefaleia, dificuldade de coordenação*, perturbação da atenção, tremores	Deterioração da memória, alterações do equilíbrio, amnésia, hipersónia, sedação, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, desequilíbrio do sistema nervoso autónomo, ataxia cerebelosa, síndrome cerebeloso, crise tónico-	

			clónica generalizada, neuropatia periférica, distúrbios no ritmo do sono, nistagmo, alterações do discurso, disartria, hipoestesia, ageusia, sensação de ardor	
<b>Afeções oculares</b>		Diplopia*, visão turva	Alterações da visão, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular, movimentos bruscos dos olhos, dor ocular	
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>		Vertigem	Otalgia, hipoacúsia, zumbido	
<b>Cardiopatias</b>			Palpitações, bradicardia, bradicardia sinusal	
<b>Vasculopatias</b>			Hipertensão, hipotensão, hipotensão ortostática	
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			Disfonia, epistaxis, dor torácica	
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Náuseas, vômitos, diarreia	Dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, duodenite, desconforto epigástrico, hiperplasia gengival, gengivite, síndrome do cólon irritável, melenas, odinofagia, desconforto gástrico, estomatite, odontalgia	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Doença hepática	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea	Alopecia, pele seca, hiperidrose, eritema, alterações ungueais, alterações cutâneas	
<b>Afeções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo</b>			Mialgia, dor de costas, dor de pescoço	
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Noctúria, infecção do trato urinário	
<b>Doenças dos órgãos reprodutivos e da mama</b>			Irregularidades menstruais	
<b>Perturbações gerais e alterações no local da administração</b>		Fadiga, alterações da marcha	Astenia, mal-estar, arrepios, edema periférico, reações adversas medicamentosas, extremidades frias	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			Redução da pressão arterial, diminuição do peso, diminuição da pressão arterial diastólica, aumento	

			da pressão arterial, diminuição da pressão arterial sistólica, redução dos níveis de sódio no sangue, redução do hematócrito, redução da hemoglobina, aumento da frequência cardíaca, aumento das transaminases, aumento dos triglicéridos, redução da triiodotironina (T3) livre, redução da tiroxina (T4) livre	
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>			Intoxicação medicamentosa, queda, lesões articulares, envenenamento, lesões na pele	

\* Em ensaios controlados com placebo, foram notificados mais frequentemente diplopia, dificuldade de coordenação e tonturas em doentes tratados simultaneamente com carbamazepina e acetato de eslicarbazepina.

O uso de acetato de eslicarbazepina está associado a um aumento do intervalo PR. Podem surgir reações adversas associadas ao prolongamento do intervalo PR (ex. bloqueio AV, síncope, bradicardia). Não foi observado bloqueio AV de segundo ou terceiro grau em doentes tratados com acetato de eslicarbazepina.

Durante os estudos controlados com placebo de desenvolvimento do acetato de eslicarbazepina na epilepsia, não ocorreram reações adversas raras tais como depressão medular, reações anafiláticas, reações cutâneas graves (ex. síndrome de Stevens-Johnson), lúpus eritematoso sistémico ou arritmias cardíacas graves, no programa da epilepsia com acetato de eslicarbazepina. Porém estas reações adversas foram notificadas com a oxcarbazepina. Por conseguinte, não se pode excluir a sua ocorrência no tratamento com Exalief.

#### 4.9 Sobredosagem

Na sobredosagem acidental com Exalief foram observados sintomas do sistema nervoso central, nomeadamente vertigem, instabilidade da marcha e hemiparesia. Desconhece-se a existência de um antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte apropriado. Se necessário, os metabolitos do acetato de eslicarbazepina podem ser eficazmente removidos por hemodiálise (ver secção 5.2).

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, derivados carboxamídicos. Código ATC: N03AF04

#### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação exato do acetato de eslicarbazepina não está completamente esclarecido. Todavia, estudos eletrofisiológicos *in vitro* mostram que quer o acetato de eslicarbazepina quer os seus metabolitos estabilizam os canais de sódio dependentes da voltagem no seu estado inativo, inibindo o seu retorno ao estado ativo e impedindo assim o disparo neuronal sustentado e repetitivo.

#### Efeito farmacodinâmico

O acetato de eslicarbazepina e os seus metabolitos ativos inibem o desenvolvimento de crises epiléticas em modelos não-clínicos preditivos da eficácia anticonvulsivante no Homem. A atividade farmacológica do acetato de eslicarbazepina em seres humanos exerce-se maioritariamente através do metabolito ativo eslicarbazepina.

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança do acetato de eslicarbazepina foram demonstradas em 3 ensaios de fase III, em dupla ocultação, controlados com placebo, efetuados em 1.049 adultos com epilepsia parcial refratária ao tratamento com um a três antiepiléticos concomitantes. A oxcarbazepina e o felbamato não foram autorizados como medicamentos concomitantes nestes estudos. O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 400 mg, 800 mg e 1200 mg, uma vez por dia. O acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e 1200 mg uma vez por dia foram significativamente mais eficazes do que o placebo na redução da frequência de crises durante um período de manutenção de 12 semanas. Considerando todos os estudos de fase III, a percentagem de indivíduos com uma redução de 50% na frequência de crises foi de 19% com o placebo, 21% com acetato de eslicarbazepina 400 mg, 34% com acetato de eslicarbazepina 800 mg e 36% com acetato de eslicarbazepina 1200 mg diários.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

O acetato de eslicarbazepina é extensivamente transformado em eslicarbazepina. Após a administração oral, os níveis plasmáticos do acetato de eslicarbazepina mantêm-se geralmente abaixo do limite de quantificação. O  $t_{max}$  da eslicarbazepina é alcançado 2 a 3 h após a dose. A biodisponibilidade pode ser considerada elevada porque a quantidade de metabolitos recuperados na urina corresponde a mais de 90% de uma dose de eslicarbazepina.

### Distribuição

A ligação da eslicarbazepina às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (<40%) e independente da concentração. Estudos *in vitro* mostraram que a ligação às proteínas plasmáticas não foi relevantemente afetada pela presença de varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida. A ligação da varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida não foi significativamente afetada pela presença de eslicarbazepina.

### Biotransformação

O acetato de eslicarbazepina é rápida e extensivamente biotransformado no seu metabolito primário eslicarbazepina, por hidrólise de primeira passagem. Os picos de concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) da eslicarbazepina são alcançados 2 a 3 horas após a dose e o estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido após 4 a 5 dias, de toma única diária, consistente com uma semivida efetiva na ordem das 20-24 h. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis e doentes adultos epiléticos, a semivida aparente da eslicarbazepina foi de 10-20 h e 13-20 h, respetivamente. Os metabolitos secundários no plasma são R-licarbazepina e oxcarbazepina, que demonstraram ser ativos, e os conjugados de ácido glucurónico de acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

O acetato de eslicarbazepina não afeta o seu próprio metabolismo ou depuração.

Em estudos com eslicarbazepina em hepatócitos humanos frescos observou-se uma ligeira ativação da glucoronidação mediada por UGT1A1.

### Excreção

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal, sob a forma intacta e de glucorono-conjugados. No total, a eslicarbazepina e o seu glucoronado correspondem a mais de 90% do total de metabolitos excretados na urina, aproximadamente dois terços na forma intacta e um terço como glucorono-conjugado.

### Linearidade/ não-linearidade

A farmacocinética da eslicarbazepina é linear e proporcional às doses entre 400-1200 mg, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes.

#### Idosos (com mais de 65 anos)

O perfil farmacocinético do acetato de eslicarbazepina não foi afetado nos doentes idosos com depuração da creatinina > 60 ml/min (ver secção 4.2).

#### Compromisso renal

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal. Um estudo realizado em doentes com compromisso renal ligeiro a moderada mostrou que a depuração depende da função renal. Durante o tratamento com Exalief recomenda-se o ajuste da dose em doentes com depuração da creatinina inferior a 60 ml/min (ver secção 4.2). Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são removidos do plasma por hemodiálise.

#### Afeção hepática

A farmacocinética e o metabolismo do acetato de eslicarbazepina foram avaliados em indivíduos saudáveis e em doentes com afeção hepática moderada após administração de doses orais múltiplas. A afeção hepática moderada não afetou a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina. Não se recomenda o ajuste posológico em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secção 4.2). A farmacocinética da eslicarbazepina não foi estudada em doentes com afeção hepática grave.

#### Sexo

Estudos em indivíduos saudáveis e em doentes mostraram que a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não é afetada pelo sexo do indivíduo.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As reações adversas observadas em estudos animais ocorreram em níveis de exposição apreciavelmente mais baixos do que os níveis de exposição clínicos à eslicarbazepina (o metabolito principal e farmacologicamente ativo do acetato de eslicarbazepina). Assim, não foram estabelecidas as margens de segurança com base na exposição comparativa.

Em estudos de toxicidade de dose repetida no rato, foi evidenciada nefrotoxicidade, que não foi observada nos estudos em ratinhos e cães, e que é consistente com uma exacerbação de nefropatia espontânea progressiva crónica nesta espécie.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos e ratos foi observada hipertrofia centrolobular do fígado e um aumento da incidência de tumores no fígado num estudo de carcinogenicidade em ratinhos; estes resultados são consistentes com a indução de enzimas microsossomais hepáticas, um efeito que não foi observado em doentes que tomaram acetato de eslicarbazepina.

Os estudos de genotoxicidade com acetato de eslicarbazepina não mostraram riscos especiais para os seres humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Povidona K29/32  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Exalief 600 mg: comprimidos acondicionados em blisters ALU/ALU ou ALU/PVC colocados em embalagens de cartão contendo 30 ou 60 comprimidos.

Exalief 600 mg: comprimidos acondicionados em frascos de polietileno de alta densidade, com fecho de segurança para crianças, colocados em embalagens de cartão contendo 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado-Portugal

tel:+351 22 986 61 00

fax: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/520/007-011

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21.04.2009

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Exalief 800 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 800 mg de acetato de eslicarbazepina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, oblongos, gravados 'ESL 800' numa face e com uma ranhura na outra. O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Exalief é indicado como terapêutica adjuvante em doentes adultos com crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Exalief deve ser adicionado à terapêutica anticonvulsivante prévia. A dose inicial recomendada é de 400 mg uma vez por dia que deve ser aumentada para 800 mg uma vez por dia, após uma ou duas semanas. Dependendo da resposta individual de cada doente, esta dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia (ver secção 5.1).

#### *Idosos (com mais de 65 anos de idade)*

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes idosos, dado que a informação de segurança acerca do uso de Exalief nestes doentes é limitada.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Exalief em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### *Doentes com compromisso renal*

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina ( $CL_{CR}$ ) como se segue:

- $CL_{CR} > 60$  ml/min: não é necessário ajuste da dose.
- $CL_{CR} 30-60$  ml/min: dose inicial de 400 mg em dias alternados durante 2 semanas seguida de uma dose de 400 mg uma vez por dia. Contudo, com base na resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada.
- $CL_{CR} < 30$  ml/min: não é recomendado o uso em doentes com compromisso renal grave dado que a informação é limitada.

#### *Doentes com afeção hepática*

Não é necessário ajuste da dose em doentes com afeção hepática ligeira a moderada.

A farmacocinética da eslicarbazepina não foi avaliada em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.4 e 5.2) pelo que a sua utilização nestes doentes não é recomendada.

#### Modo de administração

Exalief pode ser tomado com e sem alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer um dos excipientes.

Diagnóstico conhecido de bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Exalief foi associado a algumas reações adversas a nível do sistema nervoso central, como tonturas e sonolência, que podem aumentar a ocorrência de acidentes.

Exalief pode diminuir a efetividade de contraceptivos hormonais. Recomenda-se a utilização de meios adicionais de contraceção não-hormonais quando se utiliza Exalief (ver secção 4.5 e 4.6).

Tal como com outros medicamentos antiepiléticos, se Exalief for descontinuado, recomenda-se a diminuição gradual da dose para minimizar o potencial aumento da frequência de crises.

O uso concomitante de Exalief com oxcarbazepina não é recomendado dado que pode causar uma sobreexposição a metabolitos ativos.

Não existem dados clínicos relativamente à descontinuação de outros medicamentos antiepiléticos usados concomitantemente durante o tratamento com Exalief (mudança para monoterapia).

Em estudos controlados com placebo em doentes epiléticos, observou-se a ocorrência de erupção cutânea, como reação adversa, em 1,1% do total da população tratada com Exalief como terapêutica adjuvante em doentes epiléticos. Se ocorrerem sinais ou sintomas de hipersensibilidade o tratamento com Exalief deverá ser interrompido.

Não foram notificados casos de reações cutâneas graves com acetato de eslicarbazepina. Foi demonstrada uma associação forte entre a presença do alelo HLA-B\* 1502 em indivíduos da etnia chinesa Han ou de etnia Thai e o desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson (SJS) quando tratados com carbamazepina. Assim, sempre que possível, indivíduos da etnia chinesa Han ou da etnia Thai devem ser rastreados relativamente à presença deste alelo antes de iniciarem tratamento com carbamazepina ou compostos quimicamente relacionados. A presença do alelo HLA-B\* 1502 em outras etnias é negligenciável. O alelo HLA-B\* 1502 não está associado ao SJS na população caucasiana.

Foi notificada hiponatremia, como reação adversa, em menos de 1% dos doentes tratados com Exalief. A hiponatremia é assintomática na maioria dos casos. Contudo, pode ser acompanhada por sintomatologia clínica, como agravamento das convulsões, confusão e diminuição da consciência. A frequência da hiponatremia aumentou com o aumento da dose de acetato de eslicarbazepina. Em doentes com doença renal preexistente predispondo a hiponatremia, ou em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam desencadear hiponatremia (ex. diuréticos, desmopressina), os níveis de sódio sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento com acetato de eslicarbazepina. Os níveis séricos de sódio devem ainda ser determinados se surgirem sinais clínicos de hiponatremia. Além disso, os níveis séricos de sódio devem ser determinados nas análises laboratoriais de rotina. Se ocorrer hiponatremia clinicamente relevante, Exalief deverá ser descontinuado.

A influência de Exalief sobre as crises epiléticas generalizadas primárias não foi estudada. Assim, o seu uso nestes doentes não é recomendado.

Nos estudos clínicos com acetato de eslicarbazepina foram observados prolongamentos do intervalo PR.

Recomenda-se precaução em doentes com situações clínicas (ex. níveis baixos de tiroxina, anomalias da condução cardíaca), ou que tomam medicamentos, que se sabe estarem associados a prolongamento do intervalo PR.

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal e a dose deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2). Em doentes com  $CL_{CR} < 30$  ml/min a utilização não é recomendada devido à insuficiência de informação.

Como os dados clínicos são limitados em doentes com afeção hepática ligeira a moderada e não existem dados farmacocinéticos e clínicos em doentes com afeção hepática grave, Exalief deverá ser usado com precaução em doentes com afeção hepática ligeira a moderada, não estando recomendado o seu uso em doentes com afeção hepática grave.

Em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações, foram notificados ideação e comportamento suicida. Uma metanálise de ensaios clínicos aleatorizados controlados com placebo, de medicamentos antiepiléticos, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é ainda conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para o acetato de eslicarbazepina. Assim, os sinais de ideação e comportamento suicida devem ser monitorizados e deve ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e seus cuidadores) devem ser aconselhados a procurar assistência médica caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O acetato de eslicarbazepina é transformado extensamente em eslicarbazepina que é principalmente eliminada por glucoronidação. *In vitro*, a eslicarbazepina é um indutor fraco do CYP3A4 e das UDP-glucuronil transferases. *In vivo*, a eslicarbazepina mostrou um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4. Deste modo, pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos que são maioritariamente eliminados por metabolização através do CYP3A4, quando usados concomitantemente com Exalief. A eslicarbazepina, *in vivo*, pode ter um efeito indutor do metabolismo dos medicamentos que são maioritariamente eliminados por conjugação através das UDP-glucuronil-transferases. Ao iniciar ou descontinuar o tratamento com Exalief ou ao mudar a dose, pode levar 2 a 3 semanas até se alcançar o novo nível da atividade enzimática. Este tempo de latência deve ser tido em consideração quando Exalief está a ser usado previamente ou em combinação com outros medicamentos que exigem ajuste da dose quando coadministrados com Exalief. A eslicarbazepina tem propriedades inibitórias do CYP2C19. Assim, podem surgir interações quando se coadministram doses elevadas de acetato de eslicarbazepina com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C19.

##### Interações com outros medicamentos antiepiléticos

###### Carbamazepina

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e carbamazepina 400 mg duas vezes por dia resultou numa redução em média de 32% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação. Não se observou alteração na exposição à carbamazepina ou ao seu metabolito carbamazepina.epóxido. Com base na resposta individual, a dose de Exalief pode necessitar de ser aumentada se usada concomitantemente com carbamazepina. Resultados obtidos em estudos com doentes mostraram que o tratamento concomitante aumentou o risco das seguintes reações adversas: diplopia (11,4% dos indivíduos com carbamazepina concomitante, 2,4% dos indivíduos sem carbamazepina concomitante), alterações da coordenação (6,7% com carbamazepina concomitante, 2,7% sem carbamazepina concomitante) e tonturas (30,0% com carbamazepina concomitante, 11,5% sem carbamazepina concomitante). Não pode ser excluído o risco de aumento de outras reações adversas específicas causadas pela coadministração de carbamazepina e acetato de eslicarbazepina.

### *Fenitoína*

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e fenitoína resultou numa redução em média de 31-33% na exposição à eslicarbazepina, provavelmente causada pela indução de glucoronidação, e num aumento médio de 31-35% na exposição à fenitoína, provavelmente causada pela inibição do CYP2C19. Com base na resposta individual, a dose de Exalief pode necessitar de ser aumentada e a dose de fenitoína pode ter de ser diminuída.

### *Lamotrigina*

A glucoronidação é a principal via metabólica para a eslicarbazepina e lamotrigina e portanto é de esperar uma interação. Um estudo realizado em voluntários saudáveis com acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia mostrou uma interação farmacocinética média mínima (a exposição à lamotrigina diminuiu 15%) entre o acetato de eslicarbazepina e a lamotrigina e conseqüentemente não é necessário fazer ajustes da dose. Contudo, devido à variabilidade interindividual, o efeito pode ser clinicamente relevante nalguns indivíduos.

### *Topiramato*

Num estudo em voluntários saudáveis, a administração concomitante de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia e topiramato não mostrou alteração significativa na exposição à eslicarbazepina, mas observou-se uma redução de 18% na exposição ao topiramato, provavelmente causada por uma redução da biodisponibilidade do topiramato. Não é necessário ajuste da dose.

### *Valproato e levetiracetam*

Uma análise farmacocinética dos estudos de fase III em doentes adultos epiléticos mostrou que a administração concomitante com valproato ou levetiracetam não afetou a exposição à eslicarbazepina, mas tal não foi verificado por estudos convencionais de interação.

### Outros medicamentos

#### *Contraceptivos orais*

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia a mulheres que faziam contraceção oral combinada mostrou uma redução média de 37% e 42% na exposição sistémica ao levonorgestrel e etinilestradiol, respetivamente, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Por conseguinte, as mulheres em idade fértil deverão fazer contraceção adequada durante o tratamento com Exalief, e até ao final do ciclo menstrual em curso no momento da descontinuação do tratamento (ver secção 4.4 e 4.6).

#### *Sinvastatina*

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou uma redução média de 50% na exposição sistémica à sinvastatina quando coadministrada com acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia, provavelmente causada pela indução do CYP3A4. Pode ser necessário aumentar a dose de sinvastatina quando usada concomitantemente com acetato de eslicarbazepina.

#### *Varfarina*

A administração de acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia com varfarina mostrou uma pequena (23%) mas significativa redução da exposição à S-varfarina. Não houve qualquer efeito sobre a farmacocinética da R-varfarina ou na coagulação. Porém, devido à variabilidade interindividual da interação, recomenda-se especial atenção à monitorização do INR (coeficiente internacional normalizado) nas primeiras semanas após o início ou o fim do tratamento concomitante de varfarina e acetato de eslicarbazepina.

#### *Digoxina*

Um estudo em voluntários saudáveis mostrou que o acetato de eslicarbazepina 1200 mg uma vez por dia não produz efeito sobre a farmacocinética da digoxina, sugerindo que o acetato de eslicarbazepina não tem efeito sobre o transportador glicoproteína-P.

#### *Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)*

Com base numa relação estrutural do acetato de eslicarbazepina com os antidepressivos tricíclicos é teoricamente possível uma interação entre o acetato de eslicarbazepina e os IMAO.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Risco associado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos descendentes de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior à taxa de aproximadamente 3% na população geral. As mais frequentemente notificadas são lábio leporino, malformações cardíacas e malformações do tubo neural. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepiléticos pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas relativamente à monoterapia, pelo que a monoterapia deve ser preferida sempre que possível. Deve ser dado um aconselhamento especializado às mulheres que tencionam engravidar ou às mulheres com potencial para engravidar. A necessidade de tratamento antiepilético deve ser reavaliada quando uma mulher está a planear engravidar. O tratamento com antiepiléticos não deve ser descontinuado abruptamente, pois pode originar uma exacerbação das crises epiléticas, com potenciais consequências graves quer para a mãe quer para a criança.

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do acetato de eslicarbazepina em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver Fertilidade). Se as mulheres a tomar acetato de eslicarbazepina ficarem grávidas ou se planeiam engravidar, o uso de Exalief deve ser cuidadosamente reavaliado. Devem ser administradas as doses mínimas eficazes, e sempre que possível deve preferir-se a monoterapia pelo menos durante os três primeiros meses da gravidez. Tendo em conta a possibilidade de um risco aumentado de malformações as doentes devem ser aconselhadas e deve ser-lhes dada a oportunidade de rastreio pré-natal.

##### Monitorização e prevenção

Os medicamentos antiepiléticos podem contribuir para a deficiência em ácido fólico, uma potencial causa de malformações fetais. A suplementação em ácido fólico é recomendada antes e durante a gravidez. Atendendo a que a eficácia desta suplementação não está demonstrada, deve ser proposto um diagnóstico pré-natal mesmo nas mulheres que fazem tratamento suplementar com ácido fólico.

##### Na criança recém-nascida

Foram notificadas alterações hemorrágicas no recém-nascido causadas por medicamentos antiepiléticos. Por precaução e como medida preventiva, deve ser administrada a vitamina K1 durante as últimas semanas da gravidez e ao recém-nascido.

##### Mulheres com potencial para engravidar/ contraceção

O acetato de eslicarbazepina contraria os efeitos dos contraceptivos orais. Portanto deve ser utilizado um método de contraceção alternativo, eficaz e seguro, durante o tratamento e até ao final do ciclo menstrual em curso na descontinuação do tratamento.

##### Amamentação

Desconhece-se se o acetato de eslicarbazepina é excretado no leite materno humano. Estudos em animais demonstraram a excreção da eslicarbazepina no leite materno. Como não se pode excluir o risco para o lactente, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Exalief.

##### Fertilidade

O acetato de eslicarbazepina foi avaliado em ratos e ratinhos quanto aos seus potenciais efeitos adversos na fertilidade da geração parental e F1. Num estudo de fertilidade em ratos macho e fêmea, o acetato de eslicarbazepina demonstrou provocar disfunção da fertilidade. Num estudo de fertilidade em ratinhos foram observados efeitos no desenvolvimento em embriões; no entanto, estes efeitos podem também resultar de uma contagem baixa de corpos lúteos e, ter-se, por isso, verificado disfunção da fertilidade. No ratinho, a incidência global de malformações graves e a incidência de malformações esqueléticas graves estavam aumentadas. Nos ratos e ratinhos não foram observados efeitos nos parâmetros de fertilidade F1.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Alguns doentes podem sentir tonturas, sonolência ou alterações da visão, especialmente no início do tratamento. Portanto, os doentes devem ser alertados de que as suas capacidades físicas e/ou mentais necessárias para a utilização de máquinas ou condução podem ser prejudicadas e devem ser aconselhados a não fazê-lo até que seja estabelecido que as capacidades necessárias para executar estas atividades não são afetadas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos controlados com placebo, incluindo 1.192 doentes adultos com epilepsia parcial (856 doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e 336 tratados com placebo), observaram-se reações adversas em 45,3% dos doentes tratados com acetato de eslicarbazepina e em 24,4% dos doentes tratados com placebo.

As reações adversas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada e ocorreram predominantemente durante as primeiras semanas do tratamento com acetato de eslicarbazepina.

No quadro abaixo apresentam-se todas as reações adversas que ocorreram com uma incidência maior do que com placebo e numericamente presentes em mais do que 1 doente, listadas por classes de sistemas e órgãos e por frequência: muito frequentes:  $\geq 1/10$ , frequentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , pouco frequentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ , raros:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ . Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Sistema/Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequentes	Raros
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Hipersensibilidade	
<b>Doenças endócrinas</b>			Hipotiroidismo	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			Aumento do apetite, perda de apetite, hiponatremia, desequilíbrio eletrolítico, caquexia, desidratação, obesidade	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			Insónia, apatia, depressão, nervosismo, agitação, irritabilidade, défice de atenção/ hiperatividade, estado confusional, alterações do humor, choro, lentificação psicomotora, stresse, perturbações psicóticas	
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Tonturas*, sonolência	Cefaleia, dificuldade de coordenação*, perturbação da atenção, tremores	Deterioração da memória, alterações do equilíbrio, amnésia, hipersónia, sedação, afasia, disestesia, distonia, letargia, parosmia, desequilíbrio do sistema nervoso autónomo, ataxia cerebelosa, síndrome cerebeloso, crise tónico-	

			clónica generalizada, neuropatia periférica, distúrbios no ritmo do sono, nistagmo, alterações do discurso, disartria, hipoestesia, ageusia, sensação de ardor	
<b>Afeções oculares</b>		Diplopia*, visão turva	Alterações da visão, oscilopsia, alterações de movimento binocular, hiperemia ocular, movimentos bruscos dos olhos, dor ocular	
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>		Vertigem	Otalgia, hipoacúsia, zumbido	
<b>Cardiopatias</b>			Palpitações, bradicardia, bradicardia sinusal	
<b>Vasculopatias</b>			Hipertensão, hipotensão, hipotensão ortostática	
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			Disfonia, epistaxis, dor torácica	
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Náuseas, vômitos, diarreia	Dispepsia, gastrite, dor abdominal, boca seca, desconforto abdominal, distensão abdominal, duodenite, desconforto epigástrico, hiperplasia gengival, gengivite, síndrome do cólon irritável, melenas, odinofagia, desconforto gástrico, estomatite, odontalgia	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Doença hepática	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea	Alopecia, pele seca, hiperidrose, eritema, alterações ungueais, alterações cutâneas	
<b>Afeções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo</b>			Mialgia, dor de costas, dor de pescoço	
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Noctúria, infecção do trato urinário	
<b>Doenças dos órgãos reprodutivos e da mama</b>			Irregularidades menstruais	
<b>Perturbações gerais e alterações no local da administração</b>		Fadiga, alterações da marcha	Astenia, mal-estar, arrepios, edema periférico, reações adversas medicamentosas, extremidades frias	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			Redução da pressão arterial, diminuição do peso, diminuição da pressão arterial diastólica, aumento	

			da pressão arterial, diminuição da pressão arterial sistólica, redução dos níveis de sódio no sangue, redução do hematócrito, redução da hemoglobina, aumento da frequência cardíaca, aumento das transaminases, aumento dos triglicéridos, redução da triiodotironina (T3) livre, redução da tiroxina (T4) livre	
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>			Intoxicação medicamentosa, queda, lesões articulares, envenenamento, lesões na pele	

\* Em ensaios controlados com placebo, foram notificados mais frequentemente diplopia, dificuldade de coordenação e tonturas em doentes tratados simultaneamente com carbamazepina e acetato de eslicarbazepina.

O uso de acetato de eslicarbazepina está associado a um aumento do intervalo PR. Podem surgir reações adversas associadas ao prolongamento do intervalo PR (ex. bloqueio AV, síncope, bradicardia). Não foi observado bloqueio AV de segundo ou terceiro grau em doentes tratados com acetato de eslicarbazepina.

Durante os estudos controlados com placebo de desenvolvimento do acetato de eslicarbazepina na epilepsia, não ocorreram reações adversas raras tais como depressão medular, reações anafiláticas, reações cutâneas graves (ex. síndrome de Stevens-Johnson), lúpus eritematoso sistémico ou arritmias cardíacas graves, no programa da epilepsia com acetato de eslicarbazepina. Porém estas reações adversas foram notificadas com a oxcarbazepina. Por conseguinte, não se pode excluir a sua ocorrência no tratamento com Exalief.

#### 4.9 Sobredosagem

Na sobredosagem accidental com Exalief foram observados sintomas do sistema nervoso central, nomeadamente vertigem, instabilidade da marcha e hemiparesia. Desconhece-se a existência de um antídoto específico. Deve ser administrado tratamento sintomático e de suporte apropriado. Se necessário, os metabolitos do acetato de eslicarbazepina podem ser eficazmente removidos por hemodiálise (ver secção 5.2).

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, derivados carboxamídicos. Código ATC: N03AF04

#### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação exato do acetato de eslicarbazepina não está completamente esclarecido. Todavia, estudos eletrofisiológicos *in vitro* mostram que quer o acetato de eslicarbazepina quer os seus metabolitos estabilizam os canais de sódio dependentes da voltagem no seu estado inativo, inibindo o seu retorno ao estado ativo e impedindo assim o disparo neuronal sustentado e repetitivo.

#### Efeito farmacodinâmico

O acetato de eslicarbazepina e os seus metabolitos ativos inibem o desenvolvimento de crises epiléticas em modelos não-clínicos preditivos da eficácia anticonvulsivante no Homem. A atividade farmacológica do acetato de eslicarbazepina em seres humanos exerce-se maioritariamente através do metabolito ativo eslicarbazepina.

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança do acetato de eslicarbazepina foram demonstradas em 3 ensaios de fase III, em dupla ocultação, controlados com placebo, efetuados em 1.049 adultos com epilepsia parcial refratária ao tratamento com um a três antiepiléticos concomitantes. A oxcarbazepina e o felbamato não foram autorizados como medicamentos concomitantes nestes estudos. O acetato de eslicarbazepina foi testado nas doses de 400 mg, 800 mg e 1200 mg, uma vez por dia. O acetato de eslicarbazepina 800 mg uma vez por dia e 1200 mg uma vez por dia foram significativamente mais eficazes do que o placebo na redução da frequência de crises durante um período de manutenção de 12 semanas. Considerando todos os estudos de fase III, a percentagem de indivíduos com uma redução de 50% na frequência de crises foi de 19% com o placebo, 21% com acetato de eslicarbazepina 400 mg, 34% com acetato de eslicarbazepina 800 mg e 36% com acetato de eslicarbazepina 1200 mg diários.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

O acetato de eslicarbazepina é extensivamente transformado em eslicarbazepina. Após a administração oral, os níveis plasmáticos do acetato de eslicarbazepina mantêm-se geralmente abaixo do limite de quantificação. O  $t_{max}$  da eslicarbazepina é alcançado 2 a 3 h após a dose. A biodisponibilidade pode ser considerada elevada porque a quantidade de metabolitos recuperados na urina corresponde a mais de 90% de uma dose de eslicarbazepina.

### Distribuição

A ligação da eslicarbazepina às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (<40%) e independente da concentração. Estudos *in vitro* mostraram que a ligação às proteínas plasmáticas não foi relevantemente afetada pela presença de varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida. A ligação da varfarina, diazepam, digoxina, fenitoína e tolbutamida não foi significativamente afetada pela presença de eslicarbazepina.

### Biotransformação

O acetato de eslicarbazepina é rápida e extensivamente biotransformado no seu metabolito primário eslicarbazepina, por hidrólise de primeira passagem. Os picos de concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) da eslicarbazepina são alcançados 2 a 3 horas após a dose e o estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido após 4 a 5 dias, de toma única diária, consistente com uma semivida efetiva na ordem das 20-24 h. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis e doentes adultos epiléticos, a semivida aparente da eslicarbazepina foi de 10-20 h e 13-20 h, respetivamente. Os metabolitos secundários no plasma são R-licarbazepina e oxcarbazepina, que demonstraram ser ativos, e os conjugados de ácido glucurónico de acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina e oxcarbazepina.

O acetato de eslicarbazepina não afeta o seu próprio metabolismo ou depuração.

Em estudos com eslicarbazepina em hepatócitos humanos frescos observou-se uma ligeira ativação da glucoronidação mediada por UGT1A1.

### Excreção

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal, sob a forma intacta e de glucorono-conjugados. No total, a eslicarbazepina e o seu glucoronado correspondem a mais de 90% do total de metabolitos excretados na urina, aproximadamente dois terços na forma intacta e um terço como glucorono-conjugado.

### Linearidade/ não-linearidade

A farmacocinética da eslicarbazepina é linear e proporcional às doses entre 400-1200 mg, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes.

#### Idosos (com mais de 65 anos)

O perfil farmacocinético do acetato de eslicarbazepina não foi afetado nos doentes idosos com depuração da creatinina > 60 ml/min (ver secção 4.2).

#### Compromisso renal

Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são eliminados da circulação sistémica essencialmente por excreção renal. Um estudo realizado em doentes com compromisso renal ligeiro a moderada mostrou que a depuração depende da função renal. Durante o tratamento com Exalief recomenda-se o ajuste da dose em doentes com depuração da creatinina inferior a 60 ml/min (ver secção 4.2). Os metabolitos do acetato de eslicarbazepina são removidos do plasma por hemodiálise.

#### Afeção hepática

A farmacocinética e o metabolismo do acetato de eslicarbazepina foram avaliados em indivíduos saudáveis e em doentes com afeção hepática moderada após administração de doses orais múltiplas. A afeção hepática moderada não afetou a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina. Não se recomenda o ajuste posológico em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secção 4.2). A farmacocinética da eslicarbazepina não foi estudada em doentes com afeção hepática grave.

#### Sexo

Estudos em indivíduos saudáveis e em doentes mostraram que a farmacocinética do acetato de eslicarbazepina não é afetada pelo sexo do indivíduo.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As reações adversas observadas em estudos animais ocorreram em níveis de exposição apreciavelmente mais baixos do que os níveis de exposição clínicos à eslicarbazepina (o metabolito principal e farmacologicamente ativo do acetato de eslicarbazepina). Assim, não foram estabelecidas as margens de segurança com base na exposição comparativa.

Em estudos de toxicidade de dose repetida no rato, foi evidenciada nefrotoxicidade, que não foi observada nos estudos em ratinhos e cães, e que é consistente com uma exacerbação de nefropatia espontânea progressiva crónica nesta espécie.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos e ratos foi observada hipertrofia centrolobular do fígado e um aumento da incidência de tumores no fígado num estudo de carcinogenicidade em ratinhos; estes resultados são consistentes com a indução de enzimas microsossomais hepáticas, um efeito que não foi observado em doentes que tomaram acetato de eslicarbazepina.

Os estudos de genotoxicidade com acetato de eslicarbazepina não mostraram riscos especiais para os seres humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Povidona K29/32  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Exalief 800 mg: comprimidos acondicionados em blisters ALU/ALU ou ALU/PVC colocados em embalagens de cartão contendo 20, 30, 60 ou 90 comprimidos.

Exalief 800 mg: comprimidos acondicionados em frascos de polietileno de alta densidade, com fecho de segurança para crianças, colocados em embalagens de cartão contendo 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>., S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado-Portugal

tel:+351 22 986 61 00

fax: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/520/012-020

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21.04.2009

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANEXO II**

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO  
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO**

Medicamento já não autorizado

## **A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e morada do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

### **• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

### **• OUTRAS CONDIÇÕES**

#### Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1 da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

#### Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efetuar os estudos e as atividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 4.0 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2 do Pedido da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as atualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer atualização do PGR deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR atualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Caixa de 7, 14 ou 28 comprimidos

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Exalief 400 mg comprimidos  
Acetato de eslicarbazepina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 400 mg de acetato de eslicarbazepina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos  
14 comprimidos  
28 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Exalief 400 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister ALU/ALU**  
**Blister PVC/ALU**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Exalief 400 mg comprimidos  
Acetato de eslicarbazepina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BIAL

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Caixa de 30 ou 60 comprimidos

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Exalief 600 mg comprimidos  
Acetato de eslicarbazepina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 600 mg de acetato de eslicarbazepina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos  
60 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Exalief 600 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister ALU/ALU**  
**Blister PVC/ALU**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Exalief 600 mg comprimidos  
Acetato de eslicarbazepina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BIAL

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Caixa contendo frascos de plástico de 90 comprimidos

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Exalief 600 mg comprimidos  
Acetato de eslicarbazepina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 600 mg de acetato de eslicarbazepina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/520/011

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Exalief 600 mg  
(só no acondicionamento secundário)

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Caixa de 20, 30, 60 ou 90 comprimidos

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Exalief 800 mg comprimidos  
Acetato de eslicarbazepina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 800 mg de acetato de eslicarbazepina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 comprimidos  
30 comprimidos  
60 comprimidos  
90 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO.**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Exalief 800 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister ALU/ALU**  
**Blister PVC/ALU**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Exalief 800 mg comprimidos  
Acetato de eslicarbazepina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BIAL

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Caixa contendo frascos de plástico de 90 comprimidos

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Exalief 800 mg comprimidos  
Acetato de eslicarbazepina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 800 mg de acetato de eslicarbazepina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/520/020

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Exalief 800 mg  
(só no acondicionamento secundário)

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Exalief 400 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

#### Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### Neste folheto

1. O que é Exalief e para que é utilizado
2. Antes de tomar Exalief
3. Como tomar Exalief
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Exalief
6. Outras informações

### 1. O QUE É EXALIEF E PARA QUE É UTILIZADO

Exalief é usado para tratar a epilepsia, uma doença que se manifesta por convulsões ou crises epiléticas repetidas.

Exalief é usado no tratamento de doentes adultos que já estejam a tomar outros medicamentos antiepiléticos mas que ainda têm crises epiléticas denominadas crises parciais. Estas crises podem ser seguidas ou não, de uma crise generalizada.

O seu médico receitou-lhe Exalief para reduzir o número de crises epiléticas.

### 2. ANTES DE TOMAR EXALIEF

#### Não tome Exalief

- se tem alergia (hipersensibilidade) à substância ativa (acetato de eslicarbazepina), a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer um dos excipientes de Exalief
- se sofre de arritmia (alteração do ritmo cardíaco por bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau).

#### Tome especial cuidado com Exalief

Contacte imediatamente o seu médico se:

- tem erupção na pele, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço nos lábios, face, garganta e língua. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica
- se sentir confuso, se tiver agravamento das crises epiléticas ou diminuição da consciência, que podem ser sinais de níveis baixos de sal no sangue.

Por favor informe o seu médico se:

- tem doenças dos rins. O seu médico poderá ter de ajustar a dose. O Exalief não é recomendado para doentes com doença renal grave.
- tem doenças do fígado. Exalief não é recomendado em doentes com doenças graves no fígado.

- está a tomar algum medicamento que possa causar uma anomalia no ECG (eletrocardiograma), conhecida por aumento do intervalo do PR. Se não tem a certeza de que os medicamentos que está a tomar tenham este efeito, fale com o seu médico.
- se sofre de uma doença do coração tal como disfunção cardíaca ou ataque cardíaco
- se sofre de crises epiléticas que começam com descargas elétricas generalizadas envolvendo ambos os lados do cérebro

Exalief pode fazê-lo sentir tonturas e/ou sonolência, particularmente no início do tratamento. Tome especial cuidado enquanto estiver a tomar Exalief para evitar acidentes (queda).

Um pequeno número de doentes a fazer tratamento com antiepiléticos tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se nalgum momento tiver esses pensamentos enquanto estiver a tomar Exalief, contacte imediatamente o seu médico.

### Crianças

Exalief não deve ser administrado a crianças.

### **Ao tomar Exalief com outros medicamentos**

- Informe o seu médico se está a tomar fenitoína (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose.
- Informe o seu médico se está a tomar carbamazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose e os seguintes efeitos secundários podem surgir com maior frequência: visão dupla, alterações da coordenação e tonturas.
- Informe o seu médico se está a tomar sinvastatina (um medicamento para baixar os níveis de colesterol) porque pode ser necessário ajustar a dose.
- Informe o seu médico se está a tomar um medicamento – varfarina – para tornar o sangue mais fluído.
- Informe o seu médico se está a tomar antidepressivos tricíclicos, por ex. amitriptilina.
- Informe o seu médico se está a tomar contraceptivos hormonais/orais. Exalief pode diminuir o efeito dos contraceptivos hormonais, por exemplo a pílula. Por conseguinte, recomenda-se que use outras formas de contraceção seguras e efetivas, durante o tratamento com Exalief e até ao final do ciclo menstrual se parar o tratamento.
- Não tome oxcarbazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) com Exalief, porque não se sabe se é seguro tomar estes dois medicamentos juntos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto para o caso de algum deles poder interferir com o Exalief ou do Exalief interferir com o seu efeito.

### **Ao tomar Exalief com alimentos e bebidas**

Os comprimidos de Exalief podem ser tomados com ou sem alimentos.

### **Gravidez e aleitamento**

Informe imediatamente o seu médico se estiver grávida ou a planear engravidar. Só deve tomar Exalief durante a gravidez se for receitado pelo seu médico.

A investigação revelou um risco aumentado de malformações em crianças nascidas de mães que tomavam antiepiléticos. Por outro lado, um tratamento antiepilético eficaz não deve ser interrompido, dado que o agravamento da doença é prejudicial quer para a mãe quer para o feto.

Não amamente enquanto estiver a tomar Exalief. Desconhece-se se ele passa para o leite materno.

Ver a secção ‘Ao tomar Exalief com outros medicamentos’ com conselhos sobre contraceção.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Exalief pode fazê-lo sentir tonturas ou sonolência e afetar a sua visão, especialmente no início do tratamento. Caso isto aconteça não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **3. COMO TOMAR EXALIEF**

Tome Exalief sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### Adultos

Existem dois regimes posológicos para adultos:

#### *Dose para início do tratamento*

400 mg, uma vez por dia durante uma a duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção. O seu médico decidirá se deve fazer esta dose durante uma ou duas semanas.

#### *Dose de manutenção*

A dose habitual de manutenção é de 800 mg uma vez por dia.

Dependendo do modo como vai reagir ao Exalief, a sua dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia.

#### Idosos (com mais de 65 anos de idade)

Se é idoso o seu médico decidirá qual a dose adequada para si.

#### Doentes renais

Se tem doenças dos rins, ser-lhe-á dada uma dose mais baixa de Exalief. O seu médico indicará qual a dose adequada para si. Exalief não é recomendado se tem doença renal grave.

#### Doentes hepáticos

A dose é a mesma dos doentes adultos. Porém, o Exalief não é recomendado se tem doença grave do fígado. Deve falar com o seu médico se não tem a certeza sobre a dose que deve tomar.

#### Modo e via de administração

Engolir o comprimido com um copo de água.

#### **Se tomar mais Exalief do que deveria**

Se tomou acidentalmente mais Exalief do que deveria, informe o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital ou a um serviço de urgência. Leve consigo a embalagem para que o médico saiba o que tomou.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Exalief**

Tome-o logo que se lembre e retome a posologia habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Exalief**

Não pare de tomar os comprimidos repentinamente. Se o fizer, correrá o risco de ter mais crises. O seu médico decidirá durante quanto tempo vai tomar Exalief. Se o seu médico decidir interromper o tratamento, a redução da dose é habitualmente gradual. É importante que o tratamento seja cumprido tal como recomendado pelo seu médico, ou então os seus sintomas poderão piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Exalief pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários podem ser muito graves. Se eles surgirem deverá parar de tomar Exalief e informar um médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital, pois pode necessitar de tratamento médico urgente:

- Erupção na pele, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço dos lábios, cara, garganta ou língua. Estes podem ser sinais de reação alérgica

A frequência dos efeitos secundários possíveis mencionados abaixo é definida usando a seguinte convenção:

muito frequentes (afetam mais de 1 utilizador em cada 10)  
frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100)  
pouco frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)  
raros (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000)  
muito raros (afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000)

Os efeitos secundários **muito frequentes** são:

- Sensação de tontura ou sonolência

Os efeitos secundários **frequentes** são:

- Sensação de instabilidade ou sensação de cabeça à roda ou flutuação
- Sensação de enjoo ou vômito
- Dor de cabeça
- Diarreia
- Visão dupla ou visão turva
- Dificuldade de concentração
- Sensação de falta de energia ou cansaço
- Tremores
- Sensação de peso
- Erupção na pele
- Adormecimento e formigamento das mãos e dos pés.

Os efeitos secundários **pouco frequentes** são:

- Hipersensibilidade
- Agravamento das crises
- Menor funcionamento da tiroide. Os sintomas incluem intolerância ao frio, língua volumosa, unhas ou cabelos finos e quebradiços e baixa temperatura corporal.
- Níveis elevados de gorduras circulantes no seu sangue
- Dificuldade em adormecer
- Problemas de fígado
- Tensão alta ou baixa ou queda na tensão arterial ao levantar-se
- Análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sal ou sódio no sangue ou redução dos glóbulos vermelhos
- Desidratação
- Alteração dos movimentos oculares, visão embaçada, vermelhidão nos olhos e dor ocular
- Quedas
- Falta de memória ou esquecimento
- Choro, sensação de depressão, nervosismo ou confusão, falta de interesse ou emoção
- Dificuldade em falar ou escrever ou compreender a linguagem falada ou escrita
- Agitação
- Irritabilidade
- Alterações do humor ou alucinações
- Dificuldade em falar
- Hemorragia (sangramento) nasal

- Dor no peito
- Perda de peso e mau estar geral (caquexia)
- Sentir um adormecimento em qualquer parte do corpo
- Sensação de queimadura
- Alterações do odor e/ou paladar
- Dor no ouvido ou zumbidos
- Inchaço nas pernas e braços
- Azia, indisposição gástrica, dor abdominal, abdómen distendido e desconforto ou boca seca
- Sangue nas fezes
- Gengivas inflamadas, inflamação da boca e dores de dentes
- Dor ao engolir
- Suor ou pele seca
- Alterações nas unhas e pele (por ex. pele vermelha)
- Queda de cabelo
- Períodos menstruais irregulares
- Aumento da produção de urina durante a noite
- Infecção do trato urinário
- Sensação de mal-estar geral ou de arrepios
- Aumento ou diminuição do apetite
- Perda de peso ou aumento exagerado de peso
- Dor muscular
- Dores nas costas ou no pescoço
- Membros frios
- Batimentos cardíacos rápidos, lentos ou irregulares
- Sonolência
- Doenças neurológicas do movimento, em que os seus músculos se contraem causando movimentos de torção e repetitivos ou postura anormal. Os sintomas incluem tremores, dor, câibras.
- Síndrome do cólon irritável. Os sintomas incluem cólicas abdominais crónicas e diarreia ou prisão de ventre.

Os efeitos secundários **raros** são:

- Diminuição das plaquetas que aumenta o risco de hemorragias ou hematomas.
- Dor forte nas costas e estômago
- Diminuição dos glóbulos brancos o que pode facilitar a ocorrência de infeções

O uso de Exalief está associado a uma alteração no ECG (eletrocardiograma) designada por aumento do intervalo PR. Podem ocorrer efeitos secundários associados com esta alteração do ECG (ex. desmaio ou redução da frequência cardíaca).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR EXALIEF

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Exalief após o prazo de validade impresso no blister ou na embalagem exterior, a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Exalief

- A substância ativa é o acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contém 400 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Os outros componentes são povidona K29/32, croscarmelosa sódica e estearato de magnésio

### Qual o aspeto de Exalief e conteúdo da embalagem

Exalief 400 mg: comprimidos brancos, circulares biconvexos, gravados 'ESL 400' numa face e com uma ranhura na outra. A ranhura do comprimido destina-se unicamente a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não para a divisão em doses iguais.

Os comprimidos são acondicionados em blisters em caixas de cartão contendo 7, 14 ou 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Exalief 600 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

#### Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### Neste folheto

1. O que é Exalief e para que é utilizado
2. Antes de tomar Exalief
3. Como tomar Exalief
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Exalief
6. Outras informações

### 1. O QUE É EXALIEF E PARA QUE É UTILIZADO

Exalief é usado para tratar a epilepsia, uma doença que se manifesta por convulsões ou crises epiléticas repetidas.

Exalief é usado no tratamento de doentes adultos que já estejam a tomar outros medicamentos antiepiléticos mas que ainda têm crises epiléticas denominadas crises parciais. Estas crises podem ser seguidas ou não, de uma crise generalizada.

O seu médico receitou-lhe Exalief para reduzir o número de crises epiléticas.

### 2. ANTES DE TOMAR EXALIEF

#### Não tome Exalief

- se tem alergia (hipersensibilidade) à substância ativa (acetato de eslicarbazepina), a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer um dos excipientes de Exalief
- se sofre de arritmia (alteração do ritmo cardíaco por bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau).

#### Tome especial cuidado com Exalief

Contacte imediatamente o seu médico se:

- tem erupção na pele, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço nos lábios, face, garganta e língua. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica
- se sentir confuso, se tiver agravamento das crises epiléticas ou diminuição da consciência, que podem ser sinais de níveis baixos de sal no sangue.

Por favor informe o seu médico se:

- tem doenças dos rins. O seu médico poderá ter de ajustar a dose. O Exalief não é recomendado para doentes com doença renal grave.
- tem doenças do fígado. Exalief não é recomendado em doentes com doenças graves no fígado.

- está a tomar algum medicamento que possa causar uma anomalia no ECG (eletrocardiograma), conhecida por aumento do intervalo do PR. Se não tem a certeza de que os medicamentos que está a tomar tenham este efeito, fale com o seu médico.
- se sofre de uma doença do coração tal como disfunção cardíaca ou ataque cardíaco
- se sofre de crises epiléticas que começam com descargas elétricas generalizadas envolvendo ambos os lados do cérebro

Exalief pode fazê-lo sentir tonturas e/ou sonolência, particularmente no início do tratamento. Tome especial cuidado enquanto estiver a tomar Exalief para evitar acidentes (queda).

Um pequeno número de doentes a fazer tratamento com antiepiléticos tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se nalgum momento tiver esses pensamentos enquanto estiver a tomar Exalief, contacte imediatamente o seu médico.

### Crianças

Exalief não deve ser administrado a crianças.

### **Ao tomar Exalief com outros medicamentos**

- Informe o seu médico se está a tomar fenitoína (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose.
- Informe o seu médico se está a tomar carbamazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose e os seguintes efeitos secundários podem surgir com maior frequência: visão dupla, alterações da coordenação e tonturas.
- Informe o seu médico se está a tomar sinvastatina (um medicamento para baixar os níveis de colesterol) porque pode ser necessário ajustar a dose.
- Informe o seu médico se está a tomar um medicamento – varfarina – para tornar o sangue mais fluído.
- Informe o seu médico se está a tomar antidepressivos tricíclicos, por ex. amitriptilina.
- Informe o seu médico se está a tomar contraceptivos hormonais/orais. Exalief pode diminuir o efeito dos contraceptivos hormonais, por exemplo a pílula. Por conseguinte, recomenda-se que use outras formas de contraceção seguras e efetivas, durante o tratamento com Exalief e até ao final do ciclo menstrual se parar o tratamento.
- Não tome oxcarbazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) com Exalief, porque não se sabe se é seguro tomar estes dois medicamentos juntos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto para o caso de algum deles poder interferir com o Exalief ou do Exalief interferir com o seu efeito.

### **Ao tomar Exalief com alimentos e bebidas**

Os comprimidos de Exalief podem ser tomados com ou sem alimentos.

### **Gravidez e aleitamento**

Informe imediatamente o seu médico se estiver grávida ou a planear engravidar. Só deve tomar Exalief durante a gravidez se for receitado pelo seu médico.

A investigação revelou um risco aumentado de malformações em crianças nascidas de mães que tomavam antiepiléticos. Por outro lado, um tratamento antiepilético eficaz não deve ser interrompido, dado que o agravamento da doença é prejudicial quer para a mãe quer para o feto.

Não amamente enquanto estiver a tomar Exalief. Desconhece-se se ele passa para o leite materno.

Ver a secção ‘Ao tomar Exalief com outros medicamentos’ com conselhos sobre contraceção.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Exalief pode fazê-lo sentir tonturas ou sonolência e afetar a sua visão, especialmente no início do tratamento. Caso isto aconteça não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **3. COMO TOMAR EXALIEF**

Tome Exalief sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### Adultos

Existem dois regimes posológicos para adultos:

#### *Dose para início do tratamento*

400 mg, uma vez por dia durante uma a duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção. O seu médico decidirá se deve fazer esta dose durante uma ou duas semanas.

#### *Dose de manutenção*

A dose habitual de manutenção é de 800 mg uma vez por dia.

Dependendo do modo como vai reagir ao Exalief, a sua dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia.

#### Idosos (com mais de 65 anos de idade)

Se é idoso o seu médico decidirá qual a dose adequada para si.

#### Doentes renais

Se tem doenças dos rins, ser-lhe-á dada uma dose mais baixa de Exalief. O seu médico indicará qual a dose adequada para si. Exalief não é recomendado se tem doença renal grave.

#### Doentes hepáticos

A dose é a mesma dos doentes adultos. Porém, o Exalief não é recomendado se tem doença grave do fígado. Deve falar com o seu médico se não tem a certeza sobre a dose que deve tomar.

#### Modo e via de administração

Engolir o comprimido com um copo de água.

#### **Se tomar mais Exalief do que deveria**

Se tomou acidentalmente mais Exalief do que deveria, informe o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital ou a um serviço de urgência. Leve consigo a embalagem para que o médico saiba o que tomou.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Exalief**

Tome-o logo que se lembre e retome a posologia habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Exalief**

Não pare de tomar os comprimidos repentinamente. Se o fizer, correrá o risco de ter mais crises. O seu médico decidirá durante quanto tempo vai tomar Exalief. Se o seu médico decidir interromper o tratamento, a redução da dose é habitualmente gradual. É importante que o tratamento seja cumprido tal como recomendado pelo seu médico, ou então os seus sintomas poderão piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Exalief pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários podem ser muito graves. Se eles surgirem deverá parar de tomar Exalief e informar um médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital, pois pode necessitar de tratamento médico urgente:

- Erupção na pele, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço dos lábios, cara, garganta ou língua. Estes podem ser sinais de reação alérgica

A frequência dos efeitos secundários possíveis mencionados abaixo é definida usando a seguinte convenção:

muito frequentes (afetam mais de 1 utilizador em cada 10)  
frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100)  
pouco frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)  
raros (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000)  
muito raros (afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000)

Os efeitos secundários **muito frequentes** são:

- Sensação de tontura ou sonolência

Os efeitos secundários **frequentes** são:

- Sensação de instabilidade ou sensação de cabeça à roda ou flutuação
- Sensação de enjoo ou vômito
- Dor de cabeça
- Diarreia
- Visão dupla ou visão turva
- Dificuldade de concentração
- Sensação de falta de energia ou cansaço
- Tremores
- Sensação de peso
- Erupção na pele
- Adormecimento e formigamento das mãos e dos pés.

Os efeitos secundários **pouco frequentes** são:

- Hipersensibilidade
- Agravamento das crises
- Menor funcionamento da tiroide. Os sintomas incluem intolerância ao frio, língua volumosa, unhas ou cabelos finos e quebradiços e baixa temperatura corporal.
- Níveis elevados de gorduras circulantes no seu sangue
- Dificuldade em adormecer
- Problemas de fígado
- Tensão alta ou baixa ou queda na tensão arterial ao levantar-se
- Análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sal ou sódio no sangue ou redução dos glóbulos vermelhos
- Desidratação
- Alteração dos movimentos oculares, visão embaçada, vermelhidão nos olhos e dor ocular
- Quedas
- Falta de memória ou esquecimento
- Choro, sensação de depressão, nervosismo ou confusão, falta de interesse ou emoção
- Dificuldade em falar ou escrever ou compreender a linguagem falada ou escrita
- Agitação
- Irritabilidade
- Alterações do humor ou alucinações
- Dificuldade em falar
- Hemorragia (sangramento) nasal

- Dor no peito
- Perda de peso e mau estar geral (caquexia)
- Sentir um adormecimento em qualquer parte do corpo
- Sensação de queimadura
- Alterações do odor e/ou paladar
- Dor no ouvido ou zumbidos
- Inchaço nas pernas e braços
- Azia, indisposição gástrica, dor abdominal, abdómen distendido e desconforto ou boca seca
- Sangue nas fezes
- Gengivas inflamadas, inflamação da boca e dores de dentes
- Dor ao engolir
- Suor ou pele seca
- Alterações nas unhas e pele (por ex. pele vermelha)
- Queda de cabelo
- Períodos menstruais irregulares
- Aumento da produção de urina durante a noite
- Infecção do trato urinário
- Sensação de mal-estar geral ou de arrepios
- Aumento ou diminuição do apetite
- Perda de peso ou aumento exagerado de peso
- Dor muscular
- Dores nas costas ou no pescoço
- Membros frios
- Batimentos cardíacos rápidos, lentos ou irregulares
- Sonolência
- Doenças neurológicas do movimento, em que os seus músculos se contraem causando movimentos de torção e repetitivos ou postura anormal. Os sintomas incluem tremores, dor, câibras.
- Síndrome do cólon irritável. Os sintomas incluem cólicas abdominais crónicas e diarreia ou prisão de ventre.

Os efeitos secundários **raros** são:

- Diminuição das plaquetas que aumenta o risco de hemorragias ou hematomas.
- Dor forte nas costas e estômago
- Diminuição dos glóbulos brancos o que pode facilitar a ocorrência de infeções

O uso de Exalief está associado a uma alteração no ECG (eletrocardiograma) designada por aumento do intervalo PR. Podem ocorrer efeitos secundários associados com esta alteração do ECG (ex. desmaio ou redução da frequência cardíaca).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR EXALIEF

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Exalief após o prazo de validade impresso no blister, no frasco ou na embalagem exterior, a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Exalief

- A substância ativa é o acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contém 600 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Os outros componentes são povidona K29/32, croscarmelosa sódica e estearato de magnésio

### Qual o aspeto de Exalief e conteúdo da embalagem

Exalief 600 mg: comprimidos brancos, oblongos, gravados 'ESL 600' numa face e com uma ranhura na outra, o que permite dividir o comprimido em metades iguais.

Os comprimidos são acondicionados em blisters em caixas de cartão contendo 30 ou 60 comprimidos e em frascos de polietileno de alta densidade com fecho de segurança para crianças em caixas de cartão contendo 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Exalief 800 mg comprimidos

Acetato de eslicarbazepina

#### Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### Neste folheto

1. O que é Exalief e para que é utilizado
2. Antes de tomar Exalief
3. Como tomar Exalief
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Exalief
6. Outras informações

### 1. O QUE É EXALIEF E PARA QUE É UTILIZADO

Exalief é usado para tratar a epilepsia, uma doença que se manifesta por convulsões ou crises epiléticas repetidas.

Exalief é usado no tratamento de doentes adultos que já estejam a tomar outros medicamentos antiepiléticos mas que ainda têm crises epiléticas denominadas crises parciais. Estas crises podem ser seguidas ou não, de uma crise generalizada.

O seu médico receitou-lhe Exalief para reduzir o número de crises epiléticas.

### 2. ANTES DE TOMAR EXALIEF

#### Não tome Exalief

- se tem alergia (hipersensibilidade) à substância ativa (acetato de eslicarbazepina), a outros derivados carboxamídicos (ex. carbamazepina, oxcarbazepina) ou a qualquer um dos excipientes de Exalief
- se sofre de arritmia (alteração do ritmo cardíaco por bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo ou terceiro grau).

#### Tome especial cuidado com Exalief

Contacte imediatamente o seu médico se:

- tem erupção na pele, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço nos lábios, face, garganta e língua. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica
- se sentir confuso, se tiver agravamento das crises epiléticas ou diminuição da consciência, que podem ser sinais de níveis baixos de sal no sangue.

Por favor informe o seu médico se:

- tem doenças dos rins. O seu médico poderá ter de ajustar a dose. O Exalief não é recomendado para doentes com doença renal grave.
- tem doenças do fígado. Exalief não é recomendado em doentes com doenças graves no fígado.

- está a tomar algum medicamento que possa causar uma anomalia no ECG (eletrocardiograma), conhecida por aumento do intervalo do PR. Se não tem a certeza de que os medicamentos que está a tomar tenham este efeito, fale com o seu médico.
- se sofre de uma doença do coração tal como disfunção cardíaca ou ataque cardíaco
- se sofre de crises epiléticas que começam com descargas elétricas generalizadas envolvendo ambos os lados do cérebro

Exalief pode fazê-lo sentir tonturas e/ou sonolência, particularmente no início do tratamento. Tome especial cuidado enquanto estiver a tomar Exalief para evitar acidentes (queda).

Um pequeno número de doentes a fazer tratamento com antiepiléticos tem pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se nalgum momento tiver esses pensamentos enquanto estiver a tomar Exalief, contacte imediatamente o seu médico.

### Crianças

Exalief não deve ser administrado a crianças.

### **Ao tomar Exalief com outros medicamentos**

- Informe o seu médico se está a tomar fenitoína (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose.
- Informe o seu médico se está a tomar carbamazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) porque pode ser necessário ajustar a dose e os seguintes efeitos secundários podem surgir com maior frequência: visão dupla, alterações da coordenação e tonturas.
- Informe o seu médico se está a tomar sinvastatina (um medicamento para baixar os níveis de colesterol) porque pode ser necessário ajustar a dose.
- Informe o seu médico se está a tomar um medicamento – varfarina – para tornar o sangue mais fluído.
- Informe o seu médico se está a tomar antidepressivos tricíclicos, por ex. amitriptilina.
- Informe o seu médico se está a tomar contraceptivos hormonais/orais. Exalief pode diminuir o efeito dos contraceptivos hormonais, por exemplo a pílula. Por conseguinte, recomenda-se que use outras formas de contraceção seguras e efetivas, durante o tratamento com Exalief e até ao final do ciclo menstrual se parar o tratamento.
- Não tome oxcarbazepina (um medicamento para tratar a epilepsia) com Exalief, porque não se sabe se é seguro tomar estes dois medicamentos juntos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto para o caso de algum deles poder interferir com o Exalief ou do Exalief interferir com o seu efeito.

### **Ao tomar Exalief com alimentos e bebidas**

Os comprimidos de Exalief podem ser tomados com ou sem alimentos.

### **Gravidez e aleitamento**

Informe imediatamente o seu médico se estiver grávida ou a planear engravidar. Só deve tomar Exalief durante a gravidez se for receitado pelo seu médico.

A investigação revelou um risco aumentado de malformações em crianças nascidas de mães que tomavam antiepiléticos. Por outro lado, um tratamento antiepilético eficaz não deve ser interrompido, dado que o agravamento da doença é prejudicial quer para a mãe quer para o feto.

Não amamente enquanto estiver a tomar Exalief. Desconhece-se se ele passa para o leite materno.

Ver a secção ‘Ao tomar Exalief com outros medicamentos’ com conselhos sobre contraceção.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Exalief pode fazê-lo sentir tonturas ou sonolência e afetar a sua visão, especialmente no início do tratamento. Caso isto aconteça não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **3. COMO TOMAR EXALIEF**

Tome Exalief sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### Adultos

Existem dois regimes posológicos para adultos:

#### *Dose para início do tratamento*

400 mg, uma vez por dia durante uma a duas semanas, antes de aumentar para a dose de manutenção. O seu médico decidirá se deve fazer esta dose durante uma ou duas semanas.

#### *Dose de manutenção*

A dose habitual de manutenção é de 800 mg uma vez por dia.

Dependendo do modo como vai reagir ao Exalief, a sua dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia.

#### Idosos (com mais de 65 anos de idade)

Se é idoso o seu médico decidirá qual a dose adequada para si.

#### Doentes renais

Se tem doenças dos rins, ser-lhe-á dada uma dose mais baixa de Exalief. O seu médico indicará qual a dose adequada para si. Exalief não é recomendado se tem doença renal grave.

#### Doentes hepáticos

A dose é a mesma dos doentes adultos. Porém, o Exalief não é recomendado se tem doença grave do fígado. Deve falar com o seu médico se não tem a certeza sobre a dose que deve tomar.

#### Modo e via de administração

Engolir o comprimido com um copo de água.

#### **Se tomar mais Exalief do que deveria**

Se tomou acidentalmente mais Exalief do que deveria, informe o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital ou a um serviço de urgência. Leve consigo a embalagem para que o médico saiba o que tomou.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Exalief**

Tome-o logo que se lembre e retome a posologia habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Exalief**

Não pare de tomar os comprimidos repentinamente. Se o fizer, correrá o risco de ter mais crises. O seu médico decidirá durante quanto tempo vai tomar Exalief. Se o seu médico decidir interromper o tratamento, a redução da dose é habitualmente gradual. É importante que o tratamento seja cumprido tal como recomendado pelo seu médico, ou então os seus sintomas poderão piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Exalief pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários podem ser muito graves. Se eles surgirem deverá parar de tomar Exalief e informar um médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital, pois pode necessitar de tratamento médico urgente:

- Erupção na pele, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço dos lábios, cara, garganta ou língua. Estes podem ser sinais de reação alérgica

A frequência dos efeitos secundários possíveis mencionados abaixo é definida usando a seguinte convenção:

muito frequentes (afetam mais de 1 utilizador em cada 10)  
frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100)  
pouco frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)  
raros (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000)  
muito raros (afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000)

Os efeitos secundários **muito frequentes** são:

- Sensação de tontura ou sonolência

Os efeitos secundários **frequentes** são:

- Sensação de instabilidade ou sensação de cabeça à roda ou flutuação
- Sensação de enjoo ou vômito
- Dor de cabeça
- Diarreia
- Visão dupla ou visão turva
- Dificuldade de concentração
- Sensação de falta de energia ou cansaço
- Tremores
- Sensação de peso
- Erupção na pele
- Adormecimento e formigamento das mãos e dos pés.

Os efeitos secundários **pouco frequentes** são:

- Hipersensibilidade
- Agravamento das crises
- Menor funcionamento da tiroide. Os sintomas incluem intolerância ao frio, língua volumosa, unhas ou cabelos finos e quebradiços e baixa temperatura corporal.
- Níveis elevados de gorduras circulantes no seu sangue
- Dificuldade em adormecer
- Problemas de fígado
- Tensão alta ou baixa ou queda na tensão arterial ao levantar-se
- Análises de sangue que mostram que tem níveis baixos de sal ou sódio no sangue ou redução dos glóbulos vermelhos
- Desidratação
- Alteração dos movimentos oculares, visão embaçada, vermelhidão nos olhos e dor ocular
- Quedas
- Falta de memória ou esquecimento
- Choro, sensação de depressão, nervosismo ou confusão, falta de interesse ou emoção
- Dificuldade em falar ou escrever ou compreender a linguagem falada ou escrita
- Agitação
- Irritabilidade
- Alterações do humor ou alucinações
- Dificuldade em falar
- Hemorragia (sangramento) nasal

- Dor no peito
- Perda de peso e mau estar geral (caquexia)
- Sentir um adormecimento em qualquer parte do corpo
- Sensação de queimadura
- Alterações do odor e/ou paladar
- Dor no ouvido ou zumbidos
- Inchaço nas pernas e braços
- Azia, indisposição gástrica, dor abdominal, abdómen distendido e desconforto ou boca seca
- Sangue nas fezes
- Gengivas inflamadas, inflamação da boca e dores de dentes
- Dor ao engolir
- Suor ou pele seca
- Alterações nas unhas e pele (por ex. pele vermelha)
- Queda de cabelo
- Períodos menstruais irregulares
- Aumento da produção de urina durante a noite
- Infecção do trato urinário
- Sensação de mal-estar geral ou de arrepios
- Aumento ou diminuição do apetite
- Perda de peso ou aumento exagerado de peso
- Dor muscular
- Dores nas costas ou no pescoço
- Membros frios
- Batimentos cardíacos rápidos, lentos ou irregulares
- Sonolência
- Doenças neurológicas do movimento, em que os seus músculos se contraem causando movimentos de torção e repetitivos ou postura anormal. Os sintomas incluem tremores, dor, câibras.
- Síndrome do cólon irritável. Os sintomas incluem cólicas abdominais crónicas e diarreia ou prisão de ventre.

Os efeitos secundários **raros** são:

- Diminuição das plaquetas que aumenta o risco de hemorragias ou hematomas.
- Dor forte nas costas e estômago
- Diminuição dos glóbulos brancos o que pode facilitar a ocorrência de infeções

O uso de Exalief está associado a uma alteração no ECG (eletrocardiograma) designada por aumento do intervalo PR. Podem ocorrer efeitos secundários associados com esta alteração do ECG (ex. desmaio ou redução da frequência cardíaca).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR EXALIEF

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Exalief após o prazo de validade impresso no blister, no frasco ou na embalagem exterior, a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Exalief

- A substância ativa é o acetato de eslicarbazepina. Cada comprimido contém 800 mg de acetato de eslicarbazepina.
- Os outros componentes são povidona K29/32, croscarmelosa sódica e estearato de magnésio

### Qual o aspeto de Exalief e conteúdo da embalagem

Exalief 800 mg: comprimidos brancos, oblongos, gravados 'ESL 800' numa face e com uma ranhura na outra, o que permite dividir o comprimido em metades iguais.

Os comprimidos são acondicionados em blisters em caixas de cartão contendo 20, 30, 60 ou 90 comprimidos e em frascos de polietileno de alta densidade com fecho de segurança para crianças em caixas de cartão contendo 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.