

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exalief 400 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate albe, circulare, biconvexe, gravate cu 'ESL 400' pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Exalief este indicat ca terapie adjuvantă la adulții cu crize convulsive parțiale la debut cu sau fără generalizare secundară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Exalief trebuie adăugat terapiei anticonvulsive existente. Doza inițială recomandată este de 400 mg o dată pe zi, ea trebuind mărită după una sau două săptămâni la 800 mg o dată pe zi. În funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută până la 1200 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Vârstnici (peste 65 de ani)

Este necesară prudență în tratamentul pacienților vârstnici din cauza datelor insuficiente privind siguranța utilizării Exalief la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea medicamentului Exalief la copii sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți cu insuficiență renală

Este necesară prudență în tratamentul pacienților cu insuficiență renală, fiind necesară ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (Cl_{CR}), după cum urmează:

- $Cl_{CR} > 60$ ml/min: nu este necesară ajustarea dozei
- $Cl_{CR} 30-60$ ml/min: doza inițială de 400 mg o dată la două zile timp de 2 săptămâni, urmată de o doză zilnică unică de 400 mg. Totuși, în funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută.
- $Cl_{CR} < 30$ ml/min: nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă datorită datelor insuficiente.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei al pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Farmacocinetica eslicarbazepinei nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2) și de aceea nu se recomandă folosirea la acești pacienți.

Mod de administrare

Exalief se poate lua cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină, oxcarbazepină) sau la oricare dintre excipienți.

Bloc atrioventricular (AV) cunoscut de gradul doi sau trei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Exalief a fost asociat cu unele reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi amețelă și somnolență, care pot crește posibilitatea de rănire accidentală.

Exalief poate diminua eficacitatea contraceptivelor hormonale. Atunci când se utilizează Exalief sunt recomandate suplimentar măsuri contraceptive ne hormonale. (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Ca în cazul altor medicamente antiepileptice, dacă tratamentul cu Exalief trebuie întrerupt, se recomandă ca întreruperea să se facă treptat, pentru a se reduce la minim posibilitatea de creștere a frecvenței convulsiilor.

Nu se recomandă folosirea concomitentă a Exalief cu oxcarbazepina deoarece aceasta poate produce expunerea excesivă la metaboliții activi.

Nu există experiență privind întreruperea folosirii de medicamente antiepileptice administrate concomitent pe durata tratamentului cu Exalief (trecerea la monoterapie).

Erupția cutanată a apărut ca reacție adversă la 1,1% din populația totală tratată cu Exalief în cadrul studiilor suplimentare controlate cu placebo efectuate la pacienți epileptici. Dacă apar semne sau simptome de hipersensibilitate, tratamentul cu Exalief trebuie întrerupt.

Nu s-au raportat cazuri de reacții cutanate grave la administrarea de acetat de eslicarbazepină. S-a demonstrat că prezența alelei HLA-B*1502 la persoane de origine Thai și chineză Han este strâns legată de riscul de apariție a sindromului Stevens-Johnson (SSJ) atunci când acestea sunt tratate cu carbamazepină. De aceea, ori de câte ori acest lucru este posibil, subiecții de origine Thai și chineză Han trebuie testați pentru depistarea acestei alele înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu compuși chimici asociați cu aceasta. Prezența alelei HLA-B*1502 la alte etnii este neglijabilă. Prezența alelei HLA-B*1502 nu este asociată cu SSJ la populația caucaziană.

Hiponatremia a fost raportată ca reacție adversă la mai puțin de 1% din pacienții tratați cu Exalief. În majoritatea cazurilor, hiponatremia este asimptomatică, cu toate acestea, poate fi însoțită de simptome clinice cum ar fi agravarea convulsiilor, confuzie, scăderea stării de conștiință. Frecvența hiponatremiei a crescut odată cu creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină. La pacienții cu boală renală preexistentă care duce la hiponatremie sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ele însele pot duce la hiponatremie (de exemplu diuretice, desmopresină), trebuie determinată natremia înainte și pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. În plus, trebuie determinată natremia dacă apar semne clinice de hiponatremie. În afară de aceasta, natremia trebuie determinată în timpul examenelor obișnuite de laborator. În cazul în care apare hiponatremie relevantă din punct de vedere clinic, tratamentul cu Exalief trebuie întrerupt.

Nu a fost studiată influența Exalief asupra convulsiilor primare generalizate. De aceea, nu se recomandă folosirea la acești pacienți.

În studiile clinice cu acetat de eslicarbazepină s-a observat prelungirea intervalului PR. Este necesară prudență la pacienții cu probleme medicale (de exemplu nivel scăzut de tiroxină, anomalii cardiace) sau care iau concomitent alte medicamente cunoscute ca fiind asociate cu prelungirea intervalului PR.

Este necesară prudență la tratarea pacienților cu insuficiență renală și doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2). Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu $Cl_{CR} < 30$ ml/min datorită insuficienței datelor.

Deoarece datele clinice referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sunt limitate, iar datele farmacocinetice și clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă lipsesc, Exalief trebuie folosit cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Ideile și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu substanțe active antiepileptice pentru câteva indicații. O metaanaliză a studiilor randomizate controlate cu placebo privind medicamente antiepileptice a indicat, de asemenea, o ușoară creștere a riscului apariției de idei și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru acetatul de eslicarbazepină. De aceea, pacienții trebuie monitorizați în privința semnelor de idei și comportament suicidar și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienți) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției de semne care indică idei și comportament suicidar.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină, care se elimină în principal prin glucuronoconjugare. *In vitro*, eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și al UDP-glucuronil transferazelor. *In vivo*, eslicarbazepina a arătat un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin metabolizare prin intermediul CYP3A4. Astfel, poate fi necesară o creștere a dozei de medicamente care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, atunci când sunt folosite concomitent cu Exalief. Eslicarbazepina *in vivo* poate avea un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin conjugare prin intermediul UDP-glucuronil transferazelor. La începerea sau întreruperea tratamentului cu Exalief sau la schimbarea dozei, poate dura între 2 și 3 săptămâni până se atinge noul nivel de activitate enzimatică. Acest interval de timp trebuie luat în considerare atunci când Exalief se folosește imediat înainte de sau în asociere cu alte medicamente a căror doză trebuie modificată atunci când se administrează concomitent cu Exalief. Eslicarbazepina are proprietatea de a inhiba CYP2C19. Astfel, pot apărea interacțiuni la administrarea concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în doze mari cu medicamente care se metabolizează în principal prin intermediul CYP2C19.

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice

Carbamazepina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu 400 mg carbamazepină de două ori pe zi a avut drept rezultat o scădere medie de 32% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuronoconjugării. Nu s-au observat modificări în expunerea la carbamazepină sau la metabolitul său, epoxid carbamazepină. Pe baza reacțiilor individuale, poate fi necesară o creștere a dozei de Exalief, atunci când se folosește concomitent cu carbamazepină. Rezultatele studiului la pacienți au arătat că tratamentul concomitent a crescut riscul de producere a următoarelor reacții adverse: diplopie (11,4% din subiecții tratați concomitent cu carbamazepină, 2,4% din subiecții care nu au fost tratați concomitent cu carbamazepină), coordonare anormală (6,7% la administrarea concomitentă de carbamazepină, 2,7% fără administrarea concomitentă de carbamazepină) și amețală (30,0% la administrarea concomitentă de carbamazepină, 11,5% fără administrarea concomitentă de carbamazepină). Nu poate fi exclus riscul de creștere a altor reacții adverse specifice cauzate de administrarea concomitentă a carbamazepinei și acetatului de eslicarbazepină.

Fenitoina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu fenitoină a avut drept rezultat o scădere medie de 31-33% a expunerii la metabolitul activ,

eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuronoconjugării, precum și o creștere medie de 31-35% a expunerii la fenitoină, cel mai probabil cauzată de o inhibare a CYP2C19. În funcție de reacția individuală, poate fi necesară creșterea dozei de Exalief și scăderea dozei de fenitoină.

Lamotrigina

Glucuronoconjugarea reprezintă principala cale de metabolizare atât pentru acetatul de eslicarbazepină cât și pentru lamotrigină și de aceea ar putea fi de așteptat o interacțiune. Un studiu la subiecți sănătoși cărora li s-au administrat 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi a indicat în medie o interacțiune farmacocinetică minoră (expunerea la lamotrigină a scăzut cu 15%) între acetatul de eslicarbazepină și lamotrigină și, ca atare, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Totuși, datorită variabilității interindividuale, efectul poate fi relevant din punct de vedere clinic la unele persoane.

Topiramatul

În cadrul unui studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu topiramat nu a indicat nici o modificare semnificativă a expunerii la eslicarbazepină, ci o scădere cu 18% a expunerii la topiramat, cel mai probabil cauzată de o reducere a biodisponibilității topiramatului. Nu este necesară ajustarea dozei.

Valproatul și levetiracetamul

O analiză a farmacocineticii populaționale din studiile de fază III efectuate la pacienți epileptici adulți a indicat că administrarea concomitentă cu valproat sau levetiracetam nu a afectat expunerea la eslicarbazepină, dar aceasta nu a fost confirmată de studiile convenționale privind interacțiunea.

Alte medicamente

Contraceptive orale

Administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi subiecților de sex feminin care foloseau contraceptive orale combinate a indicat o scădere medie de 37% și de 42% a expunerii sistemice la levonorgestrel, respectiv la etinilestradiol, cel mai probabil cauzată de un efect inductor asupra CYP3A4. De aceea, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Exalief și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Simvastatin

Un studiu la subiecți sănătoși a arătat o scădere medie de 50% a expunerii sistemice la simvastatin, atunci când este administrat concomitent cu 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi, cel mai probabil cauzată de inducerea a CYP3A4. Poate fi necesară o creștere a dozei de simvastatin atunci când se folosește concomitent cu acetat de eslicarbazepină.

Warfarina

Administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu warfarină a indicat o creștere mică (23%), dar semnificativă din punct de vedere statistic a expunerii la S-warfarină. Nu a existat nici un efect asupra farmacocineticii R-warfarinei sau asupra coagulării. Totuși, datorită variabilității interindividuale a interacțiunii, trebuie acordată atenție specială monitorizării INR în primele săptămâni după începerea sau după întreruperea tratamentului concomitent cu warfarină și acetat de eslicarbazepină.

Digoxina

Un studiu la subiecți sănătoși nu a indicat nici un efect al acetatului de eslicarbazepină administrat în doză de 1200 mg o dată pe zi asupra farmacocineticii digoxinei, ceea ce sugerează că acetatul de eslicarbazepină nu are nici un efect asupra transportorului glicoproteinei-P.

Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)

Pe baza unei relații structurale dintre acetatul de eslicarbazepină și antidepressivele triciclice, teoretic este posibilă o interacțiune între acetatul de eslicarbazepină și IMAO.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Riscul legat de epilepsie și de medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că la descendenții femeilor cu epilepsie, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare față de aproximativ 3% în populația generală. Cel mai frecvent raportate sunt cheiloschizis, malformațiile cardiovasculare și defecte de tub neural. Tratamentul cu multiple medicamente antiepileptice poate fi asociat cu un risc mai mare de malformații congenitale față de monoterapie și de aceea este important să se practice monoterapia ori de câte ori acest lucru este posibil. Femeilor care este posibil să rămână gravide sau care sunt în perioada fertilă trebuie să li se acorde consiliere de către specialiști. Necesitatea aplicării unui tratament antiepileptic trebuie revizuită atunci când femeia intenționează să rămână gravidă. Tratamentul antiepileptic nu trebuie întrerupt brusc, deoarece aceasta poate duce la convulsii de întrerupere care ar putea avea consecințe grave atât asupra mamei, cât și asupra copilului.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi Fertilitate). Dacă femeile cărora li se administrează acetat de eslicarbazepină rămân gravide sau intenționează să rămână gravide, folosirea Exalief trebuie reevaluată cu grijă. Trebuie administrate doze minime eficace, iar ori de câte ori este posibil, trebuie preferată monoterapia, cel puțin în primele trei luni de sarcină. Paciente trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale și trebuie să li se ofere posibilitatea de a efectua un examen ecografic înaintea nașterii.

Monitorizarea și prevenirea

Medicamentele antiepileptice pot contribui la un deficit de acid folic, aceasta fiind o cauză posibilă a anomaliilor fetale. Se recomandă suplimentarea acidului folic înaintea și pe durata sarcinii. Deoarece eficacitatea acestei suplimentări nu este dovedită, se poate efectua o diagnosticare specifică antenatală chiar și la femeile care au luat un tratament de suplimentare a acidului folic.

Nou-născuți

Au fost raportate tulburări de sângerare la nou-născuți determinate de medicamentele antiepileptice. Ca măsură preventivă, vitamina K1 trebuie administrată atât în ultimele câteva săptămâni de sarcină, cât și la nou-născut.

Femei aflate în perioada fertilă/măsuri contraceptive

Acetatul de eslicarbazepină prezintă interacțiuni cu reacții adverse cu contraceptivele orale. De aceea, în timpul tratamentului și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, eficace și sigură.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acetatul de eslicarbazepină este excretat în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția eslicarbazepinei în lapte. Dat fiind că nu poate fi exclus un risc pentru sugar, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Exalief.

Fertilitate

Acetatul de eslicarbazepină a fost evaluat la șobolani și șoareci pentru potențiale reacții adverse asupra fertilității parentale și a generației F1. Într-un studiu de fertilitate efectuat la șobolani masculi și femele, s-a arătat scăderea fertilității femelelor de către acetatul de eslicarbazepină. Într-un studiu de fertilitate efectuat la șoareci, sau observat efecte asupra dezvoltării la embrioni; totuși, efectele puteau de asemenea rezulta dintr-un număr mai mic de *corpora lutea* și astfel arăta scăderea fertilității. La șoareci, a crescut incidența totală a anormalităților majore și incidența anormalităților scheletice majore. Nu s-au observat efecte asupra parametrilor de fertilitate F1 la șobolani și șoareci.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unii pacienți pot prezenta amețelă, somnolență sau tulburări de vedere, în special la începerea tratamentului. De aceea, pacienții trebuie avertizați că pot fi afectate capacitățile lor fizice și/sau mentale necesare conducerii

de vehicule sau folosirii de utilaje și trebuie să li se recomande să nu desfășoare astfel de activități până ce nu se stabilește că nu le-a fost afectată capacitatea de a le efectua.

4.8 Reacții adverse

În cadrul studiilor controlate cu placebo care au inclus 1192 de pacienți adulți cu convulsii cu debut parțial (856 de pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină și 336 tratați cu placebo), 45,3% dintre pacienții tratați cu acetat de eslicarbazepină și 24,4% dintre pacienții tratați cu placebo au prezentat reacții adverse.

Reacțiile adverse au avut de obicei o intensitate de la ușoară până la moderată și au survenit cu precădere în primele săptămâni de tratament cu acetat de eslicarbazepină.

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse care au apărut cu o incidență mai mare decât la placebo și care au fost prezente la mai mult de 1 pacient sunt enumerate pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$, mai puțin frecvente $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$ și rare $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Trombocitopenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism	
Tulburări metabolice și de nutriție			Apetit alimentar crescut, apetit alimentar scăzut, hiponatremie, dezechilibru electrolitic, cașexie, deshidratare, obezitate	
Tulburări psihice			Insomnie, apatie, depresie, nervozitate, agitație, iritabilitate, deficit de atenție/hiperactivitate, stare de confuzie, oscilații ale dispoziției, plâns, retard psihomotor, stres, tulburare psihotică	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală*, somnolență	Cefalee, coordonare anormală*, tulburări ale atenției, tremor	Tulburări de memorie, tulburări de echilibru, amnezie, hipersomnie, sedare, afazie, diestezie, distonie, letargie, parosmie, dezechilibru al sistemului nervos autonom, ataxie cerebeloasă, sindrom cerebelos, convulsie de tip grand mal, neuropatie periferică, tulburarea ritmului fazelor somnului, nistagmus, tulburări de vorbire, dizartrie, hipoestezie, ageuzie, senzație de arsură	

Tulburări oculare		Diplopie*, vedere încețoșată	Tulburări de vedere, oscilopsie, tulburări ale mișcărilor binoculare, hiperemie oculară, mișcări oculare sacadate, dureri de ochi	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	Dureri de urechi, hipoacuzie, tinitus	
Tulburări cardiace			Palpitații, bradicardie, bradicardie sinusală	
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Disfonie, epistaxis, durere toracică anterioară	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături, diaree	Dispepsie, gastrită, dureri abdominale, gură uscată, disconfort abdominal, balonare, duodenită, disconfort epigastric, hiperplazie gingivală, gingivită, sindromul de colon iritabil, melenă, odinofagie, disconfort stomacal, stomatită, dureri de dinți	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Tulburări hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Alopecie, piele uscată, hiperhidroză, eritem, afecțiuni ale unghiilor, afecțiuni cutanate	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, dorsalgii, dureri de gât	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nicturie, infecție a tractului urinar	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Menstruație neregulată	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală, tulburări de mers	Astenie, stare generală de rău, frisoane, edem periferic, reacție adversă la medicament, extremități reci	

Investigații diagnostice			Scăderea tensiunii arteriale, scăderea greutății corporale, scăderea tensiunii diastolice, creșterea tensiunii arteriale, scăderea tensiunii sistolice, scăderea natremiei, hematocrit scăzut, hemoglobină scăzută, ritm cardiac crescut, transaminaze crescute, trigliceride crescute, triiodotironina (T3) liberă scăzută, tiroxina (T4) liberă scăzută	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Toxicitatea medicamentului, căderi, leziuni ale articulațiilor, intoxicații, leziuni cutanate	

* La pacienții tratați concomitent cu carbamazepină și acetat de eslicarbazepină în cadrul studiilor controlate cu placebo, diplopia, coordonarea anormală și amețea au fost raportate mai frecvent.

Folosirea acetatului de eslicarbazepină este asociată cu creșterea intervalului PR. Pot apărea reacții adverse asociate cu prelungirea intervalului PR (de exemplu bloc AV, sincopă, bradicardie). La pacienții tratați cu acetat de eslicarbazepină nu s-a observat bloc AV de gradul doi sau mai mare.

Reacțiile adverse rare, cum ar fi deprimarea măduvei spinării, reacții anafilactice, reacții cutanate severe (de exemplu sindromul Stevens-Johnson), lupus eritematos sistemic sau aritmii cardiace grave nu au apărut în studiile controlate cu placebo din cadrul programului de epilepsie cu folosirea acetatului de eslicarbazepină. Totuși, acestea au fost raportate pentru oxicarbazepină. De aceea, nu poate fi exclusă apariția lor după tratamentul cu Exalief.

4.9 Supradozaj

Simptome ale sistemului nervos central cum ar fi vertij, instabilitate la mers și hemipareză au fost observate în caz de supradozaj accidental cu Exalief. Nu se cunoaște nici un antidot. Tratamentul simptomatic și de sprijin trebuie aplicat de la caz la caz. Metaboliții acetatului de eslicarbazepină pot fi îndepărtați în mod eficient prin hemodializă, dacă acest lucru este necesar (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de carboxamidă, codul ATC: N03AF04

Mecanismul de acțiune

Nu se cunosc mecanismele exacte de acțiune ale acetatului de eslicarbazepină. Totuși, studiile electrofiziologice *in vitro* indică faptul că atât acetatul de eslicarbazepină cât și metaboliții stabilizează starea de inactivitate a canalelor de sodiu voltaj-dependente, împiedicând revenirea lor la starea activată și menținând astfel generarea repetată de impulsuri nervoase.

Efectul farmacodinamic

Acetatul de eslicarbazepină și metaboliții săi activi au împiedicat apariția convulsiilor în modelele non-clinice predictive pentru convulsiile la om. La om, activitatea farmacologică a acetatului de eslicarbazepină se exercită în principal prin metabolitul activ al eslicarbazepinei.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța acetatului de eslicarbazepină au fost demonstrate în 3 studii de fază III dublu-orb controlate cu placebo la 1049 de pacienți adulți cu epilepsie parțială refractară la tratamentul cu unul până la trei medicamente antiepileptice administrate concomitent. Oxcarbazepina și felbamatul nu au fost admise ca medicamente concomitente în cadrul acestor studii. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 400 mg, 800 mg și 1200 mg, o dată pe zi. Acetatul de eslicarbazepină de 800 mg administrat o dată pe zi și cel de 1200 mg o dată pe zi au fost semnificativ mai eficace decât placebo în reducerea frecvenței convulsiilor pe o perioadă de întreținere de 12 săptămâni.

Subiecții care au prezentat o reducere cu 50% a frecvenței convulsiilor pe toata durata studiilor de fază III au fost în proporție de 19% pentru placebo, 21% pentru acetatul de eslicarbazepină 400 mg, 34% pentru acetatul de eslicarbazepină 800 mg și 36% pentru acetatul de eslicarbazepină 1200 mg pe zi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină. Concentrația plasmatică a acetatului de eslicarbazepină rămâne de obicei sub limita de cuantificare, după administrarea orală. T_{max} al eslicarbazepinei este atins la 2-3 ore după administrarea dozei. Se poate presupune că biodisponibilitatea este atât de mare, deoarece cantitatea de metaboliți recuperați din urină a corespuns la peste 90% dintr-o doză de acetat de eslicarbazepină.

Distribuire

Legarea eslicarbazepinei de proteinele din plasmă este relativ mică (<40%) și nu depinde de concentrație. Studiile *in vitro* au arătat că legarea de proteinele din plasmă nu a fost afectată în mod relevant de prezența warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoinii și tolbutamidel. Legarea warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoinii și tolbutamidel nu a fost afectată semnificativ de prezența eslicarbazepinei.

Biotransformare

Acetatul de eslicarbazepină este biotransformat rapid și în proporție mare în metabolitul său principal, eslicarbazepina, prin hidroliză la primul pasaj hepatic. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de eslicarbazepină se atinge la 2-3 ore după administrarea dozei, iar concentrațiile stabile în plasmă se obțin după 4-5 zile de administrare în doză unică zilnică, în concordanță cu un timp de înjumătățire plasmatică cuprins într-un interval de 20-24 de ore. În studiile la subiecți sănătoși și la pacienți epileptici adulți, timpul aparent de înjumătățire plasmatică a eslicarbazepinei a fost de 10-20 ore, respectiv de 13-20 de ore. Metaboliții minori din plasmă sunt R-licarbazepina și oxcarbazepina, care s-au dovedit a fi activi, precum și conjugatii cu acid glucuronic ai acetatului de eslicarbazepină, eslicarbazepină, R-licarbazepină și oxcarbazepină.

Acetatul de eslicarbazepină nu își afectează propriul metabolism sau clearance.

În studiile cu eslicarbazepină efectuate pe hepatocite umane proaspăt recoltate s-a observat o activare ușoară a glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

Excreție

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală, sub formă de conjugati glucuronici și nemodificați. În total, eslicarbazepina și glucuronoconjugatii săi reprezintă mai mult de 90% din totalul metaboliților eliminați în urină, aproximativ două treimi sub formă nemodificată și o treime sub formă de glucuronoconjugati.

Liniaritate/neliniaritate

Farmacocinetica eslicarbazepinei este liniară și proporțională cu doza în intervalul 400-1200 mg, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienți.

Vârștnici (peste 65 de ani)

Profilul farmacocinetic al acetatului de eslicarbazepină nu este afectat la pacienții vârstnici având un clearance al creatininei >60 ml/min (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală. Un studiu la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă a indicat dependența clearance-ului de funcția renală. Pe durata tratamentului cu Exalief, ajustarea dozei este recomandată la pacienții cu un clearance al creatininei <60 ml/min (vezi pct. 4.2).

Hemodializa îndepărtează metaboliții acetatului de eslicarbazepină din plasmă.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica și metabolizarea acetatului de eslicarbazepină au fost evaluate la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență hepatică moderată după administrarea de doze orale repetate. Insuficiența hepatică moderată nu a afectat farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica eslicarbazepinei nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Sexul

Studiile la subiecți sănătoși și la pacienți au arătat că farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost afectată de sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate în studiile la animale au apărut la valori ale expunerii cu mult mai mici față de valorile expunerii clinice la eslicarbazepină (principalul metabolit activ farmacologic al acetatului de eslicarbazepină). Ca atare, nu a fost determinată marja de siguranță pe baza expunerii comparative.

Dovada nefrotoxicității a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan, dar nu a apărut în studiile la șoareci și câini și este concordantă cu exacerbarea nefropatiei cronice evolutive spontane la această specie.

Hipertrofia hepatică centrolobulară a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șoareci și șobolani, iar în cadrul studiilor privind carcinogenitatea la șoareci s-a observat o creștere a incidenței tumorilor hepatice. Aceste constatări sunt concordante cu efectul inductor asupra enzimelor hepatice microzomiale, un efect care nu a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat acetat de eslicarbazepină.

Studiile cu acetat de eslicarbazepină privind genotoxicitatea nu indică un risc special pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă K 29/32
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele Exalief 400 mg sunt ambalate în blistere din Al/Al sau Al/PVC incluse în cutii din carton conținând 7, 14 sau 28 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIAL - Portela & C^a, SA

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

tel: +351 22 986 61 00

fax: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/520/001-006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21.04.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exalief 600 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 600 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate albe, ovale, gravate cu 'ESL 600' pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Exalief este indicat ca terapie adjuvantă la adulții cu crize convulsive parțiale la debut cu sau fără generalizare secundară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Exalief trebuie adăugat terapiei anticonvulsive existente. Doza inițială recomandată este de 400 mg o dată pe zi, ea trebuind mărită după una sau două săptămâni la 800 mg o dată pe zi. În funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută până la 1200 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Vârstnici (peste 65 de ani)

Este necesară prudență în tratamentul pacienților vârstnici din cauza datelor insuficiente privind siguranța utilizării Exalief la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea medicamentului Exalief la copii sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți cu insuficiență renală

Este necesară prudență în tratamentul pacienților cu insuficiență renală, fiind necesară ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (Cl_{CR}), după cum urmează:

- $Cl_{CR} > 60$ ml/min: nu este necesară ajustarea dozei
- $Cl_{CR} 30-60$ ml/min: doza inițială de 400 mg o dată la două zile timp de 2 săptămâni, urmată de o doză zilnică unică de 400 mg. Totuși, în funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută.
- $Cl_{CR} < 30$ ml/min: nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă datorită datelor insuficiente.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei al pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Farmacocinetica eslicarbazepinei nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2) și de aceea nu se recomandă folosirea la acești pacienți.

Mod de administrare

Exalief se poate lua cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină, oxcarbazepină) sau la oricare dintre excipienți.

Bloc atrioventricular (AV) cunoscut de gradul doi sau trei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Exalief a fost asociat cu unele reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi amețelă și somnolență, care pot crește posibilitatea de rănire accidentală.

Exalief poate diminua eficacitatea contraceptivelor hormonale. Atunci când se utilizează Exalief sunt recomandate suplimentar măsuri contraceptive ne hormonale. (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Ca în cazul altor medicamente antiepileptice, dacă tratamentul cu Exalief trebuie întrerupt, se recomandă ca întreruperea să se facă treptat, pentru a se reduce la minim posibilitatea de creștere a frecvenței convulsiilor.

Nu se recomandă folosirea concomitentă a Exalief cu oxcarbazepina deoarece aceasta poate produce expunerea excesivă la metaboliții activi.

Nu există experiență privind întreruperea folosirii de medicamente antiepileptice administrate concomitent pe durata tratamentului cu Exalief (trecerea la monoterapie).

Erupția cutanată a apărut ca reacție adversă la 1,1% din populația totală tratată cu Exalief în cadrul studiilor suplimentare controlate cu placebo efectuate la pacienți epileptici. Dacă apar semne sau simptome de hipersensibilitate, tratamentul cu Exalief trebuie întrerupt.

Nu s-au raportat cazuri de reacții cutanate grave la administrarea de acetat de eslicarbazepină. S-a demonstrat că prezența alelei HLA-B*1502 la persoane de origine Thai și chineză Han este strâns legată de riscul de apariție a sindromului Stevens-Johnson (SSJ) atunci când acestea sunt tratate cu carbamazepină. De aceea, ori de câte ori acest lucru este posibil, subiecții de origine Thai și chineză Han trebuie testați pentru depistarea acestei alele înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu compuși chimici asociați cu aceasta. Prezența alelei HLA-B*1502 la alte etnii este neglijabilă. Prezența alelei HLA-B*1502 nu este asociată cu SSJ la populația caucaziană.

Hiponatremia a fost raportată ca reacție adversă la mai puțin de 1% din pacienții tratați cu Exalief. În majoritatea cazurilor, hiponatremia este asimptomatică, cu toate acestea, poate fi însoțită de simptome clinice cum ar fi agravarea convulsiilor, confuzie, scăderea stării de conștiență. Frecvența hiponatremiei a crescut odată cu creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină. La pacienții cu boală renală preexistentă care duce la hiponatremie sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ele însele pot duce la hiponatremie (de exemplu diuretice, desmopresină), trebuie determinată natremia înainte și pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. În plus, trebuie determinată natremia dacă apar semne clinice de hiponatremie. În afară de aceasta, natremia trebuie determinată în timpul examenelor obișnuite de laborator. În cazul în care apare hiponatremie relevantă din punct de vedere clinic, tratamentul cu Exalief trebuie întrerupt.

Nu a fost studiată influența Exalief asupra convulsiilor primare generalizate. De aceea, nu se recomandă folosirea la acești pacienți.

În studiile clinice cu acetat de eslicarbazepină s-a observat prelungirea intervalului PR. Este necesară prudență la pacienții cu probleme medicale (de exemplu nivel scăzut de tiroxină, anomalii cardiace) sau care iau concomitent alte medicamente cunoscute ca fiind asociate cu prelungirea intervalului PR.

Este necesară prudență la tratarea pacienților cu insuficiență renală și doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2). Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu $Cl_{CR} < 30$ ml/min datorită insuficienței datelor.

Deoarece datele clinice referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sunt limitate, iar datele farmacocinetice și clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă lipsesc, Exalief trebuie folosit cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Ideile și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu substanțe active antiepileptice pentru câteva indicații. O metaanaliză a studiilor randomizate controlate cu placebo privind medicamente antiepileptice a indicat, de asemenea, o ușoară creștere a riscului apariției de idei și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru acetatul de eslicarbazepină. De aceea, pacienții trebuie monitorizați în privința semnelor de idei și comportament suicidar și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienți) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției de semne care indică idei și comportament suicidar.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină, care se elimină în principal prin glucuronoconjugare. *In vitro*, eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și al UDP-glucuronil transferazelor. *In vivo*, eslicarbazepina a arătat un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin metabolizare prin intermediul CYP3A4. Astfel, poate fi necesară o creștere a dozei de medicamente care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, atunci când sunt folosite concomitent cu Exalief. Eslicarbazepina *in vivo* poate avea un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin conjugare prin intermediul UDP-glucuronil transferazelor. La începerea sau întreruperea tratamentului cu Exalief sau la schimbarea dozei, poate dura între 2 și 3 săptămâni până se atinge noul nivel de activitate enzimatică. Acest interval de timp trebuie luat în considerare atunci când Exalief se folosește imediat înainte de sau în asociere cu alte medicamente a căror doză trebuie modificată atunci când se administrează concomitent cu Exalief. Eslicarbazepina are proprietatea de a inhiba CYP2C19. Astfel, pot apărea interacțiuni la administrarea concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în doze mari cu medicamente care se metabolizează în principal prin intermediul CYP2C19.

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice

Carbamazepina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu 400 mg carbamazepină de două ori pe zi a avut drept rezultat o scădere medie de 32% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuronoconjugării. Nu s-au observat modificări în expunerea la carbamazepină sau la metabolitul său, epoxid carbamazepină. Pe baza reacțiilor individuale, poate fi necesară o creștere a dozei de Exalief, atunci când se folosește concomitent cu carbamazepină. Rezultatele studiului la pacienți au arătat că tratamentul concomitent a crescut riscul de producere a următoarelor reacții adverse: diplopie (11,4% din subiecții tratați concomitent cu carbamazepină, 2,4% din subiecții care nu au fost tratați concomitent cu carbamazepină), coordonare anormală (6,7% la administrarea concomitentă de carbamazepină, 2,7% fără administrarea concomitentă de carbamazepină) și amețală (30,0% la administrarea concomitentă de carbamazepină, 11,5% fără administrarea concomitentă de carbamazepină). Nu poate fi exclus riscul de creștere a altor reacții adverse specifice cauzate de administrarea concomitentă a carbamazepinei și acetatului de eslicarbazepină.

Fenitoina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu fenitoină a avut drept rezultat o scădere medie de 31-33% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuronoconjugării, precum și o creștere medie de

31-35% a expunerii la fenitoină, cel mai probabil cauzată de o inhibare a CYP2C19. În funcție de reacția individuală, poate fi necesară creșterea dozei de Exalief și scăderea dozei de fenitoină.

Lamotrigina

Glucuroconjugarea reprezintă principala cale de metabolizare atât pentru acetatul de eslicarbazepină cât și pentru lamotrigină și de aceea ar putea fi de așteptat o interacțiune. Un studiu la subiecți sănătoși cărora li s-au administrat 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi a indicat în medie o interacțiune farmacocinetică minoră (expunerea la lamotrigină a scăzut cu 15%) între acetatul de eslicarbazepină și lamotrigină și, ca atare, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Totuși, datorită variabilității interindividuale, efectul poate fi relevant din punct de vedere clinic la unele persoane.

Topiramatul

În cadrul unui studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu topiramat nu a indicat nici o modificare semnificativă a expunerii la eslicarbazepină, ci o scădere cu 18% a expunerii la topiramat, cel mai probabil cauzată de o reducere a biodisponibilității topiramatului. Nu este necesară ajustarea dozei.

Valproatul și levetiracetamul

O analiză a farmacocineticii populaționale din studiile de fază III efectuate la pacienți epileptici adulți a indicat că administrarea concomitentă cu valproat sau levetiracetam nu a afectat expunerea la eslicarbazepină, dar aceasta nu a fost confirmată de studiile convenționale privind interacțiunea.

Alte medicamente

Contraceptive orale

Administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi subiecților de sex feminin care foloseau contraceptive orale combinate a indicat o scădere medie de 37% și de 42% a expunerii sistemice la levonorgestrel, respectiv la etinilestradiol, cel mai probabil cauzată de un efect inductor asupra CYP3A4. De aceea, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Exalief și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Simvastatin

Un studiu la subiecți sănătoși a arătat o scădere medie de 50% a expunerii sistemice la simvastatin, atunci când este administrat concomitent cu 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi, cel mai probabil cauzată de inducerea a CYP3A4. Poate fi necesară o creștere a dozei de simvastatin atunci când se folosește concomitent cu acetat de eslicarbazepină.

Warfarina

Administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu warfarină a indicat o creștere mică (23%), dar semnificativă din punct de vedere statistic a expunerii la S-warfarină. Nu a existat nici un efect asupra farmacocineticii R-warfarinei sau asupra coagulării. Totuși, datorită variabilității interindividuale a interacțiunii, trebuie acordată atenție specială monitorizării INR în primele săptămâni după începerea sau după întreruperea tratamentului concomitent cu warfarină și acetat de eslicarbazepină.

Digoxina

Un studiu la subiecți sănătoși nu a indicat nici un efect al acetatului de eslicarbazepină administrat în doză de 1200 mg o dată pe zi asupra farmacocineticii digoxinei, ceea ce sugerează că acetatul de eslicarbazepină nu are nici un efect asupra transportorului glicoproteinei-P.

Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)

Pe baza unei relații structurale dintre acetatul de eslicarbazepină și antidepressivele triciclice, teoretic este posibilă o interacțiune între acetatul de eslicarbazepină și IMAO.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Riscul legat de epilepsie și de medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că la descendenții femeilor cu epilepsie, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare față de aproximativ 3% în populația generală. Cel mai frecvent raportate sunt cheiloschizis, malformațiile cardiovasculare și defecte de tub neural. Tratamentul cu multiple medicamente antiepileptice poate fi asociat cu un risc mai mare de malformații congenitale față de monoterapie și de aceea este important să se practice monoterapia ori de câte ori acest lucru este posibil. Femeilor care este posibil să rămână gravide sau care sunt în perioada fertilă trebuie să li se acorde consiliere de către specialiști. Necesitatea aplicării unui tratament antiepileptic trebuie revizuită atunci când femeia intenționează să rămână gravidă. Tratamentul antiepileptic nu trebuie întrerupt brusc, deoarece aceasta poate duce la convulsii de întrerupere care ar putea avea consecințe grave atât asupra mamei, cât și asupra copilului.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi Fertilitate). Dacă femeile cărora li se administrează acetat de eslicarbazepină rămân gravide sau intenționează să rămână gravide, folosirea Exalief trebuie reevaluată cu grijă. Trebuie administrate doze minime eficace, iar ori de câte ori este posibil, trebuie preferată monoterapia, cel puțin în primele trei luni de sarcină. Paciente trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale și trebuie să li se ofere posibilitatea de a efectua un examen ecografic înainte nașterii.

Monitorizarea și prevenirea

Medicamentele antiepileptice pot contribui la un deficit de acid folic, aceasta fiind o cauză posibilă a anomaliilor fetale. Se recomandă suplimentarea acidului folic înainte și pe durata sarcinii. Deoarece eficacitatea acestei suplimentări nu este dovedită, se poate efectua o diagnosticare specifică antenatală chiar și la femeile care au luat un tratament de suplimentare a acidului folic.

Nou-născuți

Au fost raportate tulburări de sângerare la nou-născuți determinate de medicamentele antiepileptice. Ca măsură preventivă, vitamina K1 trebuie administrată atât în ultimele câteva săptămâni de sarcină, cât și la nou-născut.

Femei aflate în perioada fertilă/măsuri contraceptive

Acetatul de eslicarbazepină prezintă interacțiuni cu reacții adverse cu contraceptivele orale. De aceea, în timpul tratamentului și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, eficace și sigură.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acetatul de eslicarbazepină este excretat în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția eslicarbazepinei în lapte. Dat fiind că nu poate fi exclus un risc pentru sugar, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Exalief.

Fertilitate

Acetatul de eslicarbazepină a fost evaluat la șobolani și șoareci pentru potențiale reacții adverse asupra fertilității parentale și a generației F1. Într-un studiu de fertilitate efectuat la șobolani masculi și femele, s-a arătat scăderea fertilității femelelor de către acetatul de eslicarbazepină. Într-un studiu de fertilitate efectuat la șoareci, sau observat efecte asupra dezvoltării la embrioni; totuși, efectele puteau de asemenea rezulta dintr-un număr mai mic de *corpora lutea* și astfel arăta scăderea fertilității. La șoareci, a crescut incidența totală a anormalităților majore și incidența anormalităților scheletice majore. Nu s-au observat efecte asupra parametrilor de fertilitate F1 la șobolani și șoareci.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unii pacienți pot prezenta amețeală, somnolență sau tulburări de vedere, în special la începerea tratamentului. De aceea, pacienții trebuie avertizați că pot fi afectate capacitățile lor fizice și/sau mentale necesare conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje și trebuie să li se recomande să nu desfășoare astfel de activități până ce nu se stabilește că nu le-a fost afectată capacitatea de a le efectua.

4.8 Reacții adverse

În cadrul studiilor controlate cu placebo care au inclus 1192 de pacienți adulți cu convulsii cu debut parțial (856 de pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină și 336 tratați cu placebo), 45,3% dintre pacienții tratați cu acetat de eslicarbazepină și 24,4% dintre pacienții tratați cu placebo au prezentat reacții adverse.

Reacțiile adverse au avut de obicei o intensitate de la ușoară până la moderată și au survenit cu precădere în primele săptămâni de tratament cu acetat de eslicarbazepină.

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse care au apărut cu o incidență mai mare decât la placebo și care au fost prezente la mai mult de 1 pacient sunt enumerate pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$, mai puțin frecvente $\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$ și rare $\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Trombocitopenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism	
Tulburări metabolice și de nutriție			Apetit alimentar crescut, apetit alimentar scăzut, hiponatremie, dezechilibru electrolitic, cașexie, deshidratare, obezitate	
Tulburări psihice			Insomnie, apatie, depresie, nervozitate, agitație, iritabilitate, deficit de atenție/hiperactivitate, stare de confuzie, oscilații ale dispoziției, plâns, retard psihomotor, stres, tulburare psihotică	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală*, somnolență	Cefalee, coordonare anormală*, tulburări ale atenției, tremor	Tulburări de memorie, tulburări de echilibru, amnezie, hipersomnie, sedare, afazie, diestezie, distonie, letargie, parosmie, dezechilibru al sistemului nervos autonom, ataxie cerebeloasă, sindrom cerebelos, convulsie de tip grand mal, neuropatie periferică, tulburarea ritmului fazelor somnului, nistagmus, tulburări de vorbire, dizartrie, hipoestezie, ageuzie, senzație de arsură	

Tulburări oculare		Diplopie*, vedere încețoșată	Tulburări de vedere, oscilopsie, tulburări ale mișcărilor binoculare, hiperemie oculară, mișcări oculare sacadate, dureri de ochi	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	Dureri de urechi, hipoacuzie, tinitus	
Tulburări cardiace			Palpitații, bradicardie, bradicardie sinusală	
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Disfonie, epistaxis, durere toracică anterioară	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături, diaree	Dispepsie, gastrită, dureri abdominale, gură uscată, disconfort abdominal, balonare, duodenită, disconfort epigastric, hiperplazie gingivală, gingivită, sindromul de colon iritabil, melenă, odinofagie, disconfort stomacal, stomatită, dureri de dinți	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Tulburări hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Alopecie, piele uscată, hiperhidroză, eritem, afecțiuni ale unghiilor, afecțiuni cutanate	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, dorsalgii, dureri de gât	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nicturie, infecție a tractului urinar	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Menstruație neregulată	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală, tulburări de mers	Astenie, stare generală de rău, frisoane, edem periferic, reacție adversă la medicament, extremități reci	

Investigații diagnostice			Scăderea tensiunii arteriale, scăderea greutatei corporale, scăderea tensiunii diastolice, creșterea tensiunii arteriale, scăderea tensiunii sistolice, scăderea natremiei, hematocrit scăzut, hemoglobină scăzută, ritm cardiac crescut, transaminaze crescute, trigliceride crescute, triiodotironina (T3) liberă scăzută, tiroxina (T4) liberă scăzută	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Toxicitatea medicamentului, căderi, leziuni ale articulațiilor, intoxicații, leziuni cutanate	

* La pacienții tratați concomitent cu carbamazepină și acetat de eslicarbazepină în cadrul studiilor controlate cu placebo, diplopia, coordonarea anormală și amețea au fost raportate mai frecvent.

Folosirea acetatului de eslicarbazepină este asociată cu creșterea intervalului PR. Pot apărea reacții adverse asociate cu prelungirea intervalului PR (de exemplu bloc AV, sincopă, bradicardie). La pacienții tratați cu acetat de eslicarbazepină nu s-a observat bloc AV de gradul doi sau mai mare.

Reacțiile adverse rare, cum ar fi deprimarea măduvei spinării, reacții anafilactice, reacții cutanate severe (de exemplu sindromul Stevens-Johnson), lupus eritematos sistemic sau aritmii cardiace grave nu au apărut în studiile controlate cu placebo din cadrul programului de epilepsie cu folosirea acetatului de eslicarbazepină. Totuși, acestea au fost raportate pentru oxicarbazepină. De aceea, nu poate fi exclusă apariția lor după tratamentul cu Exalief.

4.9 Supradozaj

Simptome ale sistemului nervos central cum ar fi vertij, instabilitate la mers și hemipareză au fost observate în caz de supradozaj accidental cu Exalief. Nu se cunoaște nici un antidot. Tratamentul simptomatic și de sprijin trebuie aplicat de la caz la caz. Metaboliții acetatului de eslicarbazepină pot fi îndepărtați în mod eficient prin hemodializă, dacă acest lucru este necesar (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de carboxamidă, codul ATC: N03AF04

Mecanismul de acțiune

Nu se cunosc mecanismele exacte de acțiune ale acetatului de eslicarbazepină. Totuși, studiile electrofiziologice *in vitro* indică faptul că atât acetatul de eslicarbazepină cât și metaboliții stabilizează starea de inactivitate a canalelor de sodiu voltaj-dependente, împiedicând revenirea lor la starea activată și menținând astfel generarea repetată de impulsuri nervoase.

Efectul farmacodinamic

Acetatul de eslicarbazepină și metaboliții săi activi au împiedicat apariția convulsiilor în modelele non-clinice predictive pentru convulsiile la om. La om, activitatea farmacologică a acetatului de eslicarbazepină se exercită în principal prin metabolitul activ al eslicarbazepinei.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța acetatului de eslicarbazepină au fost demonstrate în 3 studii de fază III dublu-orb controlate cu placebo la 1049 de pacienți adulți cu epilepsie parțială refractară la tratamentul cu unul până la trei medicamente antiepileptice administrate concomitent. Oxcarbazepina și felbamatul nu au fost admise ca medicamente concomitente în cadrul acestor studii. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 400 mg, 800 mg și 1200 mg, o dată pe zi. Acetatul de eslicarbazepină de 800 mg administrat o dată pe zi și cel de 1200 mg o dată pe zi au fost semnificativ mai eficace decât placebo în reducerea frecvenței convulsiilor pe o perioadă de întreținere de 12 săptămâni.

Subiecții care au prezentat o reducere cu 50% a frecvenței convulsiilor pe toata durata studiilor de fază III au fost în proporție de 19% pentru placebo, 21% pentru acetatul de eslicarbazepină 400 mg, 34% pentru acetatul de eslicarbazepină 800 mg și 36% pentru acetatul de eslicarbazepină 1200 mg pe zi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină. Concentrația plasmatică a acetatului de eslicarbazepină rămâne de obicei sub limita de cuantificare, după administrarea orală. T_{max} al eslicarbazepinei este atins la 2-3 ore după administrarea dozei. Se poate presupune că biodisponibilitatea este atât de mare, deoarece cantitatea de metaboliți recuperați din urină a corespuns la peste 90% dintr-o doză de acetat de eslicarbazepină.

Distribuție

Legarea eslicarbazepinei de proteinele din plasmă este relativ mică (<40%) și nu depinde de concentrație. Studiile *in vitro* au arătat că legarea de proteinele din plasmă nu a fost afectată în mod relevant de prezența warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoiniei și tolbutamidei. Legarea warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoiniei și tolbutamidei nu a fost afectată semnificativ de prezența eslicarbazepinei.

Biotransformare

Acetatul de eslicarbazepină este biotransformat rapid și în proporție mare în metabolitul său principal, eslicarbazepina, prin hidroliză la primul pasaj hepatic. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de eslicarbazepină se atinge la 2-3 ore după administrarea dozei, iar concentrațiile stabile în plasmă se obțin după 4-5 zile de administrare în doză unică zilnică, în concordanță cu un timp de înjumătățire plasmatică cuprins într-un interval de 20-24 de ore. În studiile la subiecți sănătoși și la pacienți epileptici adulți, timpul aparent de înjumătățire plasmatică a eslicarbazepinei a fost de 10-20 ore, respectiv de 13-20 de ore. Metaboliții minori din plasmă sunt R-licarbazepina și oxcarbazepina, care s-au dovedit a fi activi, precum și conjugatii cu acid glucuronic ai acetatului de eslicarbazepină, eslicarbazepină, R-licarbazepină și oxcarbazepină.

Acetatul de eslicarbazepină nu își afectează propriul metabolism sau clearance.

În studiile cu eslicarbazepină efectuate pe hepatocite umane proaspăt recoltate s-a observat o activare ușoară a glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

Excreție

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală, sub formă de conjugatii glucuronici și nemodificați. În total, eslicarbazepina și glucuronoconjugatii săi reprezintă mai mult de 90% din totalul metaboliților eliminați în urină, aproximativ două treimi sub formă nemodificată și o treime sub formă de glucuronoconjugatii.

Liniaritate/neliniaritate

Farmacocinetica eslicarbazepinei este liniară și proporțională cu doza în intervalul 400-1200 mg, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienți.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Profilul farmacocinetic al acetatului de eslicarbazepină nu este afectat la pacienții vârstnici având un clearance al creatininei >60 ml/min (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală. Un studiu la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă a indicat dependența clearance-ului de funcția renală. Pe durata tratamentului cu Exalief, ajustarea dozei este recomandată la pacienții cu un clearance al creatininei <60 ml/min (vezi pct. 4.2). Hemodializa îndepărtează metaboliții acetatului de eslicarbazepină din plasmă.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica și metabolizarea acetatului de eslicarbazepină au fost evaluate la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență hepatică moderată după administrarea de doze orale repetate. Insuficiența hepatică moderată nu a afectat farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2). Farmacocinetica eslicarbazepinei nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Sexul

Studiile la subiecți sănătoși și la pacienți au arătat că farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost afectată de sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate în studiile la animale au apărut la valori ale expunerii cu mult mai mici față de valorile expunerii clinice la eslicarbazepină (principalul metabolit activ farmacologic al acetatului de eslicarbazepină). Ca atare, nu a fost determinată marja de siguranță pe baza expunerii comparative.

Dovada nefrotoxicității a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan, dar nu a apărut în studiile la șoareci și câini și este concordantă cu exacerbară nefropatiei cronice evolutive spontane la această specie.

Hipertrofia hepatică centrolobulară a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șoareci și șobolani, iar în cadrul studiilor privind carcinogenitatea la șoareci s-a observat o creștere a incidenței tumorilor hepatice. Aceste constatări sunt concordante cu efectul inductor asupra enzimelor hepatice microzomiale, un efect care nu a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat acetat de eslicarbazepină.

Studiile cu acetat de eslicarbazepină privind genotoxicitatea nu indică un risc special pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă K 29/32
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele Exalief 600 mg sunt ambalate în blistere din Al/Al sau Al/PVC incluse în cutii din carton conținând 30 sau 60 de comprimate.

Comprimatele Exalief de 600 mg sunt ambalate în flacoane din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, incluse în cutii din carton conținând 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIAL - Portela & C^a, SA

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

tel: +351 22 986 61 00

fax: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/520/007-011

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21.04.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exalief 800 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 800 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate albe, ovale, gravate cu 'ESL 800' pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Exalief este indicat ca terapie adjuvantă la adulții cu crize convulsive parțiale la debut cu sau fără generalizare secundară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Exalief trebuie adăugat terapiei anticonvulsive existente. Doza inițială recomandată este de 400 mg o dată pe zi, ea trebuind mărită după una sau două săptămâni la 800 mg o dată pe zi. În funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută până la 1200 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Vârstnici (peste 65 de ani)

Este necesară prudență în tratamentul pacienților vârstnici din cauza datelor insuficiente privind siguranța utilizării Exalief la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea medicamentului Exalief la copii sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți cu insuficiență renală

Este necesară prudență în tratamentul pacienților cu insuficiență renală, fiind necesară ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (Cl_{CR}), după cum urmează:

- $Cl_{CR} > 60$ ml/min: nu este necesară ajustarea dozei
- Cl_{CR} 30-60 ml/min: doza inițială de 400 mg o dată la două zile timp de 2 săptămâni, urmată de o doză zilnică unică de 400 mg. Totuși, în funcție de reacția individuală, doza poate fi crescută.
- $Cl_{CR} < 30$ ml/min: nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă datorită datelor insuficiente.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei al pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Farmacocinetica eslicarbazepinei nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2) și de aceea nu se recomandă folosirea la acești pacienți.

Mod de administrare

Exalief se poate lua cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină, oxcarbazepină) sau la oricare dintre excipienți.

Bloc atrioventricular (AV) cunoscut de gradul doi sau trei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Exalief a fost asociat cu unele reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi amețea și somnolența, care pot crește posibilitatea de rănire accidentală.

Exalief poate diminua eficacitatea contraceptivelor hormonale. Atunci când se utilizează Exalief sunt recomandate suplimentar măsuri contraceptive ne hormonale. (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Ca în cazul altor medicamente antiepileptice, dacă tratamentul cu Exalief trebuie întrerupt, se recomandă ca întreruperea să se facă treptat, pentru a se reduce la minim posibilitatea de creștere a frecvenței convulsiilor.

Nu se recomandă folosirea concomitentă a Exalief cu oxcarbazepina deoarece aceasta poate produce expunerea excesivă la metaboliții activi.

Nu există experiență privind întreruperea folosirii de medicamente antiepileptice administrate concomitent pe durata tratamentului cu Exalief (trecerea la monoterapie).

Erupția cutanată a apărut ca reacție adversă la 1,1% din populația totală tratată cu Exalief în cadrul studiilor suplimentare controlate cu placebo efectuate la pacienți epileptici. Dacă apar semne sau simptome de hipersensibilitate, tratamentul cu Exalief trebuie întrerupt.

Nu s-au raportat cazuri de reacții cutanate grave la administrarea de acetat de eslicarbazepină. S-a demonstrat că prezența alelei HLA-B*1502 la persoane de origine Thai și chineză Han este strâns legată de riscul de apariție a sindromului Stevens-Johnson (SSJ) atunci când acestea sunt tratate cu carbamazepină. De aceea, ori de câte ori acest lucru este posibil, subiecții de origine Thai și chineză Han trebuie testați pentru depistarea acestei alele înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau cu compuși chimici asociați cu aceasta. Prezența alelei HLA-B*1502 la alte etnii este neglijabilă. Prezența alelei HLA-B*1502 nu este asociată cu SSJ la populația caucaziană.

Hiponatremia a fost raportată ca reacție adversă la mai puțin de 1% din pacienții tratați cu Exalief. În majoritatea cazurilor, hiponatremia este asimptomatică, cu toate acestea, poate fi însoțită de simptome clinice cum ar fi agravarea convulsiilor, confuzie, scăderea stării de conștiență. Frecvența hiponatremiei a crescut odată cu creșterea dozei de acetat de eslicarbazepină. La pacienții cu boală renală preexistentă care duce la hiponatremie sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ele însele pot duce la hiponatremie (de exemplu diuretice, desmopresină), trebuie determinată natremia înaintea și pe durata tratamentului cu acetat de eslicarbazepină. În plus, trebuie determinată natremia dacă apar semne clinice de hiponatremie. În afară de aceasta, natremia trebuie determinată în timpul examenelor obișnuite de laborator. În cazul în care apare hiponatremie relevantă din punct de vedere clinic, tratamentul cu Exalief trebuie întrerupt.

Nu a fost studiată influența Exalief asupra convulsiilor primare generalizate. De aceea, nu se recomandă folosirea la acești pacienți.

În studiile clinice cu acetat de eslicarbazepină s-a observat prelungirea intervalului PR. Este necesară prudență la pacienții cu probleme medicale (de exemplu nivel scăzut de tiroxină, anomalii cardiace) sau care iau concomitent alte medicamente cunoscute ca fiind asociate cu prelungirea intervalului PR.

Este necesară prudență la tratarea pacienților cu insuficiență renală și doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2). Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu $Cl_{CR} < 30$ ml/min datorită insuficienței datelor.

Deoarece datele clinice referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sunt limitate, iar datele farmacocinetice și clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă lipsesc, Exalief trebuie folosit cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Ideile și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu substanțe active antiepileptice pentru câteva indicații. O metaanaliză a studiilor randomizate controlate cu placebo privind medicamente antiepileptice a indicat, de asemenea, o ușoară creștere a riscului apariției de idei și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru acetatul de eslicarbazepină. De aceea, pacienții trebuie monitorizați în privința semnelor de idei și comportament suicidar și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și persoanele care îngrijesc pacienți) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului în cazul apariției de semne care indică idei și comportament suicidar.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină, care se elimină în principal prin glucuronoconjugare. *In vitro*, eslicarbazepina este un inductor slab al CYP3A4 și al UDP-glucuronil transferazelor. *In vivo*, eslicarbazepina a arătat un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin metabolizare prin intermediul CYP3A4. Astfel, poate fi necesară o creștere a dozei de medicamente care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, atunci când sunt folosite concomitent cu Exalief. Eslicarbazepina *in vivo* poate avea un efect inductor asupra metabolizării medicamentelor care se elimină în principal prin conjugare prin intermediul UDP-glucuronil transferazelor. La începerea sau întreruperea tratamentului cu Exalief sau la schimbarea dozei, poate dura între 2 și 3 săptămâni până se atinge noul nivel de activitate enzimatică. Acest interval de timp trebuie luat în considerare atunci când Exalief se folosește imediat înainte de sau în asociere cu alte medicamente a căror doză trebuie modificată atunci când se administrează concomitent cu Exalief. Eslicarbazepina are proprietatea de a inhiba CYP2C19. Astfel, pot apărea interacțiuni la administrarea concomitentă a acetatului de eslicarbazepină în doze mari cu medicamente care se metabolizează în principal prin intermediul CYP2C19.

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice

Carbamazepina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu 400 mg carbamazepină de două ori pe zi a avut drept rezultat o scădere medie de 32% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuronoconjugării. Nu s-au observat modificări în expunerea la carbamazepină sau la metabolitul său, epoxid carbamazepină. Pe baza reacțiilor individuale, poate fi necesară o creștere a dozei de Exalief, atunci când se folosește concomitent cu carbamazepină. Rezultatele studiului la pacienți au arătat că tratamentul concomitent a crescut riscul de producere a următoarelor reacții adverse: diplopie (11,4% din subiecții tratați concomitent cu carbamazepină, 2,4% din subiecții care nu au fost tratați concomitent cu carbamazepină), coordonare anormală (6,7% la administrarea concomitentă de carbamazepină, 2,7% fără administrarea concomitentă de carbamazepină) și amețală (30,0% la administrarea concomitentă de carbamazepină, 11,5% fără administrarea concomitentă de carbamazepină). Nu poate fi exclus riscul de creștere a altor reacții adverse specifice cauzate de administrarea concomitentă a carbamazepinei și acetatului de eslicarbazepină.

Fenitoina

Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi concomitent cu fenitoină a avut drept rezultat o scădere medie de 31-33% a expunerii la metabolitul activ, eslicarbazepina, cel mai probabil cauzată de inducerea glucuronoconjugării, precum și o creștere medie de

31-35% a expunerii la fenitoină, cel mai probabil cauzată de o inhibare a CYP2C19. În funcție de reacția individuală, poate fi necesară creșterea dozei de Exalief și scăderea dozei de fenitoină.

Lamotrigina

Glucuroconjugarea reprezintă principala cale de metabolizare atât pentru acetatul de eslicarbazepină cât și pentru lamotrigină și de aceea ar putea fi de așteptat o interacțiune. Un studiu la subiecți sănătoși cărora li s-au administrat 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi a indicat în medie o interacțiune farmacocinetică minoră (expunerea la lamotrigină a scăzut cu 15%) între acetatul de eslicarbazepină și lamotrigină și, ca atare, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Totuși, datorită variabilității interindividuale, efectul poate fi relevant din punct de vedere clinic la unele persoane.

Topiramatul

În cadrul unui studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu topiramat nu a indicat nici o modificare semnificativă a expunerii la eslicarbazepină, ci o scădere cu 18% a expunerii la topiramat, cel mai probabil cauzată de o reducere a biodisponibilității topiramatului. Nu este necesară ajustarea dozei.

Valproatul și levetiracetamul

O analiză a farmacocineticii populaționale din studiile de fază III efectuate la pacienți epileptici adulți a indicat că administrarea concomitentă cu valproat sau levetiracetam nu a afectat expunerea la eslicarbazepină, dar aceasta nu a fost confirmată de studiile convenționale privind interacțiunea.

Alte medicamente

Contraceptive orale

Administrarea a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi subiecților de sex feminin care foloseau contraceptive orale combinate a indicat o scădere medie de 37% și de 42% a expunerii sistemice la levonorgestrel, respectiv la etinilestradiol, cel mai probabil cauzată de un efect inductor asupra CYP3A4. De aceea, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Exalief și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Simvastatin

Un studiu la subiecți sănătoși a arătat o scădere medie de 50% a expunerii sistemice la simvastatin, atunci când este administrat concomitent cu 800 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi, cel mai probabil cauzată de inducerea a CYP3A4. Poate fi necesară o creștere a dozei de simvastatin atunci când se folosește concomitent cu acetat de eslicarbazepină.

Warfarina

Administrarea concomitentă a 1200 mg acetat de eslicarbazepină o dată pe zi cu warfarină a indicat o creștere mică (23%), dar semnificativă din punct de vedere statistic a expunerii la S-warfarină. Nu a existat nici un efect asupra farmacocineticii R-warfarinei sau asupra coagulării. Totuși, datorită variabilității interindividuale a interacțiunii, trebuie acordată atenție specială monitorizării INR în primele săptămâni după începerea sau după întreruperea tratamentului concomitent cu warfarină și acetat de eslicarbazepină.

Digoxina

Un studiu la subiecți sănătoși nu a indicat nici un efect al acetatului de eslicarbazepină administrat în doză de 1200 mg o dată pe zi asupra farmacocineticii digoxinei, ceea ce sugerează că acetatul de eslicarbazepină nu are nici un efect asupra transportorului glicoproteinei-P.

Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)

Pe baza unei relații structurale dintre acetatul de eslicarbazepină și antidepressivele triciclice, teoretic este posibilă o interacțiune între acetatul de eslicarbazepină și IMAO.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Riscul legat de epilepsie și de medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că la descendenții femeilor cu epilepsie, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare față de aproximativ 3% în populația generală. Cel mai frecvent raportate sunt cheiloschizis, malformațiile cardiovasculare și defecte de tub neural. Tratamentul cu multiple medicamente antiepileptice poate fi asociat cu un risc mai mare de malformații congenitale față de monoterapie și de aceea este important să se practice monoterapia ori de câte ori acest lucru este posibil. Femeilor care este posibil să rămână gravide sau care sunt în perioada fertilă trebuie să li se acorde consiliere de către specialiști. Necesitatea aplicării unui tratament antiepileptic trebuie revizuită atunci când femeia intenționează să rămână gravidă. Tratamentul antiepileptic nu trebuie întrerupt brusc, deoarece aceasta poate duce la convulsii de întrerupere care ar putea avea consecințe grave atât asupra mamei, cât și asupra copilului.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea acetatului de eslicarbazepină la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi Fertilitate). Dacă femeile cărora li se administrează acetat de eslicarbazepină rămân gravide sau intenționează să rămână gravide, folosirea Exalief trebuie reevaluată cu grijă. Trebuie administrate doze minime eficace, iar ori de câte ori este posibil, trebuie preferată monoterapia, cel puțin în primele trei luni de sarcină. Paciente trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale și trebuie să li se ofere posibilitatea de a efectua un examen ecografic înainte nașterii.

Monitorizarea și prevenirea

Medicamentele antiepileptice pot contribui la un deficit de acid folic, aceasta fiind o cauză posibilă a anomaliilor fetale. Se recomandă suplimentarea acidului folic înainte și pe durata sarcinii. Deoarece eficacitatea acestei suplimentări nu este dovedită, se poate efectua o diagnosticare specifică antenatală chiar și la femeile care au luat un tratament de suplimentare a acidului folic.

Nou-născuți

Au fost raportate tulburări de sângerare la nou-născuți determinate de medicamentele antiepileptice. Ca măsură preventivă, vitamina K1 trebuie administrată atât în ultimele câteva săptămâni de sarcină, cât și la nou-născut.

Femei aflate în perioada fertilă/măsuri contraceptive

Acetatul de eslicarbazepină prezintă interacțiuni cu reacții adverse cu contraceptivele orale. De aceea, în timpul tratamentului și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după întreruperea tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, eficace și sigură.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acetatul de eslicarbazepină este excretat în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția eslicarbazepinei în lapte. Dat fiind că nu poate fi exclus un risc pentru sugar, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Exalief.

Fertilitate

Acetatul de eslicarbazepină a fost evaluat la șobolani și șoareci pentru potențiale reacții adverse asupra fertilității parentale și a generației F1. Într-un studiu de fertilitate efectuat la șobolani masculi și femele, s-a arătat scăderea fertilității femelelor de către acetatul de eslicarbazepină. Într-un studiu de fertilitate efectuat la șoareci, sau observat efecte asupra dezvoltării la embrioni; totuși, efectele puteau de asemenea rezulta dintr-un număr mai mic de *corpora lutea* și astfel arăta scăderea fertilității. La șoareci, a crescut incidența totală a anormalităților majore și incidența anormalităților scheletice majore. Nu s-au observat efecte asupra parametrilor de fertilitate F1 la șobolani și șoareci.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unii pacienți pot prezenta amețelă, somnolență sau tulburări de vedere, în special la începerea tratamentului. De aceea, pacienții trebuie avertizați că pot fi afectate capacitățile lor fizice și/sau mentale necesare conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje și trebuie să li se recomande să nu desfășoare astfel de activități până ce nu se stabilește că nu le-a fost afectată capacitatea de a le efectua.

4.8 Reacții adverse

În cadrul studiilor controlate cu placebo care au inclus 1192 de pacienți adulți cu convulsii cu debut parțial (856 de pacienți tratați cu acetat de eslicarbazepină și 336 tratați cu placebo), 45,3% dintre pacienții tratați cu acetat de eslicarbazepină și 24,4% dintre pacienții tratați cu placebo au prezentat reacții adverse.

Reacțiile adverse au avut de obicei o intensitate de la ușoară până la moderată și au survenit cu precădere în primele săptămâni de tratament cu acetat de eslicarbazepină.

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse care au apărut cu o incidență mai mare decât la placebo și care au fost prezente la mai mult de 1 pacient sunt enumerate pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$, mai puțin frecvente $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$ și rare $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Trombocitopenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism	
Tulburări metabolice și de nutriție			Apetit alimentar crescut, apetit alimentar scăzut, hiponatremie, dezechilibru electrolitic, cașexie, deshidratare, obezitate	
Tulburări psihice			Insomnie, apatie, depresie, nervozitate, agitație, iritabilitate, deficit de atenție/hiperactivitate, stare de confuzie, oscilații ale dispoziției, plâns, retard psihomotor, stres, tulburare psihotică	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală*, somnolență	Cefalee, coordonare anormală*, tulburări ale atenției, tremor	Tulburări de memorie, tulburări de echilibru, amnezie, hipersomnie, sedare, afazie, diestezie, distonie, letargie, parosmie, dezechilibru al sistemului nervos autonom, ataxie cerebeloasă, sindrom cerebelos, convulsie de tip grand mal, neuropatie periferică, tulburarea ritmului fazelor somnului, nistagmus, tulburări de vorbire, dizartrie, hipoestezie, ageuzie, senzație de arsură	

Tulburări oculare		Diplopie*, vedere încețoșată	Tulburări de vedere, oscilopsie, tulburări ale mișcărilor binoculare, hiperemie oculară, mișcări oculare sacadate, dureri de ochi	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	Dureri de urechi, hipoacuzie, tinitus	
Tulburări cardiace			Palpitații, bradicardie, bradicardie sinusală	
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Disfonie, epistaxis, durere toracică anterioară	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, vărsături, diaree	Dispepsie, gastrită, dureri abdominale, gură uscată, disconfort abdominal, balonare, duodenită, disconfort epigastric, hiperplazie gingivală, gingivită, sindromul de colon iritabil, melenă, odinofagie, disconfort stomacal, stomatită, dureri de dinți	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Tulburări hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Alopecie, piele uscată, hiperhidroză, eritem, afecțiuni ale unghiilor, afecțiuni cutanate	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, dorsalgii, dureri de gât	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nicturie, infecție a tractului urinar	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Menstruație neregulată	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală, tulburări de mers	Astenie, stare generală de rău, frisoane, edem periferic, reacție adversă la medicament, extremități reci	

Investigații diagnostice			Scăderea tensiunii arteriale, scăderea greutății corporale, scăderea tensiunii diastolice, creșterea tensiunii arteriale, scăderea tensiunii sistolice, scăderea natremiei, hematocrit scăzut, hemoglobină scăzută, ritm cardiac crescut, transaminaze crescute, trigliceride crescute, triiodotironina (T3) liberă scăzută, tiroxina (T4) liberă scăzută	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Toxicitatea medicamentului, căderi, leziuni ale articulațiilor, intoxicații, leziuni cutanate	

* La pacienții tratați concomitent cu carbamazepină și acetat de eslicarbazepină în cadrul studiilor controlate cu placebo, diplopia, coordonarea anormală și amețea au fost raportate mai frecvent.

Folosirea acetatului de eslicarbazepină este asociată cu creșterea intervalului PR. Pot apărea reacții adverse asociate cu prelungirea intervalului PR (de exemplu bloc AV, sincopă, bradicardie). La pacienții tratați cu acetat de eslicarbazepină nu s-a observat bloc AV de gradul doi sau mai mare.

Reacțiile adverse rare, cum ar fi deprimarea măduvei spinării, reacții anafilactice, reacții cutanate severe (de exemplu sindromul Stevens-Johnson), lupus eritematos sistemic sau aritmii cardiace grave nu au apărut în studiile controlate cu placebo din cadrul programului de epilepsie cu folosirea acetatului de eslicarbazepină. Totuși, acestea au fost raportate pentru oxicarbazepină. De aceea, nu poate fi exclusă apariția lor după tratamentul cu Exalief.

4.9 Supradozaj

Simptome ale sistemului nervos central cum ar fi vertij, instabilitate la mers și hemipareză au fost observate în caz de supradozaj accidental cu Exalief. Nu se cunoaște nici un antidot. Tratamentul simptomatic și de sprijin trebuie aplicat de la caz la caz. Metaboliții acetatului de eslicarbazepină pot fi îndepărtați în mod eficient prin hemodializă, dacă acest lucru este necesar (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de carboxamidă, codul ATC: N03AF04

Mecanismul de acțiune

Nu se cunosc mecanismele exacte de acțiune ale acetatului de eslicarbazepină. Totuși, studiile electrofiziologice *in vitro* indică faptul că atât acetatul de eslicarbazepină cât și metaboliții stabilizează starea de inactivitate a canalelor de sodiu voltaj-dependente, împiedicând revenirea lor la starea activată și menținând astfel generarea repetată de impulsuri nervoase.

Efectul farmacodinamic

Acetatul de eslicarbazepină și metaboliții săi activi au împiedicat apariția convulsiilor în modelele non-clinice predictive pentru convulsiile la om. La om, activitatea farmacologică a acetatului de eslicarbazepină se exercită în principal prin metabolitul activ al eslicarbazepinei.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța acetatului de eslicarbazepină au fost demonstrate în 3 studii de fază III dublu-orb controlate cu placebo la 1049 de pacienți adulți cu epilepsie parțială refractară la tratamentul cu unul până la trei medicamente antiepileptice administrate concomitent. Oxcarbazepina și felbamatul nu au fost admise ca medicamente concomitente în cadrul acestor studii. Acetatul de eslicarbazepină a fost testat la doze de 400 mg, 800 mg și 1200 mg, o dată pe zi. Acetatul de eslicarbazepină de 800 mg administrat o dată pe zi și cel de 1200 mg o dată pe zi au fost semnificativ mai eficace decât placebo în reducerea frecvenței convulsiilor pe o perioadă de întreținere de 12 săptămâni.

Subiecții care au prezentat o reducere cu 50% a frecvenței convulsiilor pe toata durata studiilor de fază III au fost în proporție de 19% pentru placebo, 21% pentru acetatul de eslicarbazepină 400 mg, 34% pentru acetatul de eslicarbazepină 800 mg și 36% pentru acetatul de eslicarbazepină 1200 mg pe zi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acetatul de eslicarbazepină este transformat în proporție mare în eslicarbazepină. Concentrația plasmatică a acetatului de eslicarbazepină rămâne de obicei sub limita de cuantificare, după administrarea orală. T_{max} al eslicarbazepinei este atins la 2-3 ore după administrarea dozei. Se poate presupune că biodisponibilitatea este atât de mare, deoarece cantitatea de metaboliți recuperați din urină a corespuns la peste 90% dintr-o doză de acetat de eslicarbazepină.

Distribuire

Legarea eslicarbazepinei de proteinele din plasmă este relativ mică (<40%) și nu depinde de concentrație. Studiile *in vitro* au arătat că legarea de proteinele din plasmă nu a fost afectată în mod relevant de prezența warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoinii și tolbutamidel. Legarea warfarinei, diazepamului, digoxinei, fenitoinii și tolbutamidel nu a fost afectată semnificativ de prezența eslicarbazepinei.

Biotransformare

Acetatul de eslicarbazepină este biotransformat rapid și în proporție mare în metabolitul său principal, eslicarbazepina, prin hidroliză la primul pasaj hepatic. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de eslicarbazepină se atinge la 2-3 ore după administrarea dozei, iar concentrațiile stabile în plasmă se obțin după 4-5 zile de administrare în doză unică zilnică, în concordanță cu un timp de înjumătățire plasmatică cuprins într-un interval de 20-24 de ore. În studiile la subiecți sănătoși și la pacienți epileptici adulți, timpul aparent de înjumătățire plasmatică a eslicarbazepinei a fost de 10-20 ore, respectiv de 13-20 de ore. Metaboliții minori din plasmă sunt R-licarbazepina și oxcarbazepina, care s-au dovedit a fi activi, precum și conjugatii cu acid glucuronic ai acetatului de eslicarbazepină, eslicarbazepină, R-licarbazepină și oxcarbazepină.

Acetatul de eslicarbazepină nu își afectează propriul metabolism sau clearance.

În studiile cu eslicarbazepină efectuate pe hepatocite umane proaspăt recoltate s-a observat o activare ușoară a glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

Excreție

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală, sub formă de conjugati glucuronici și nemodificați. În total, eslicarbazepina și glucuronoconjugatii săi reprezintă mai mult de 90% din totalul metaboliților eliminați în urină, aproximativ două treimi sub formă nemodificată și o treime sub formă de glucuronoconjugati.

Liniaritate/neliniaritate

Farmacocinetica eslicarbazepinei este liniară și proporțională cu doza în intervalul 400-1200 mg, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienți.

Vârștnici (peste 65 de ani)

Profilul farmacocinetic al acetatului de eslicarbazepină nu este afectat la pacienții vârstnici având un clearance al creatininei >60 ml/min (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Metaboliții acetatului de eslicarbazepină se elimină din circulația sistemică în principal prin excreție renală. Un studiu la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă a indicat dependența clearance-ului de funcția renală. Pe durata tratamentului cu Exalief, ajustarea dozei este recomandată la pacienții cu un clearance al creatininei <60 ml/min (vezi pct. 4.2).

Hemodializa îndepărtează metaboliții acetatului de eslicarbazepină din plasmă.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica și metabolizarea acetatului de eslicarbazepină au fost evaluate la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență hepatică moderată după administrarea de doze orale repetate. Insuficiența hepatică moderată nu a afectat farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica eslicarbazepinei nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Sexul

Studiile la subiecți sănătoși și la pacienți au arătat că farmacocinetica acetatului de eslicarbazepină nu a fost afectată de sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate în studiile la animale au apărut la valori ale expunerii cu mult mai mici față de valorile expunerii clinice la eslicarbazepină (principalul metabolit activ farmacologic al acetatului de eslicarbazepină). Ca atare, nu a fost determinată marja de siguranță pe baza expunerii comparative.

Dovada nefrotoxicității a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan, dar nu a apărut în studiile la șoareci și câini și este concordantă cu exacerbarea nefropatiei cronice evolutive spontane la această specie.

Hipertrofia hepatică centrolobulară a fost observată în studiile privind toxicitatea după doze repetate la șoareci și șobolani, iar în cadrul studiilor privind carcinogenitatea la șoareci s-a observat o creștere a incidenței tumorilor hepatice. Aceste constatări sunt concordante cu efectul inductor asupra enzimelor hepatice microzomiale, un efect care nu a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat acetat de eslicarbazepină.

Studiile cu acetat de eslicarbazepină privind genotoxicitatea nu indică un risc special pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă K 29/32
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele Exalief 800 mg sunt ambalate în blistere din Al/Al sau Al/PVC, incluse în cutii din carton conținând 20, 30, 60 sau 90 de comprimate.

Comprimatele Exalief 800 mg sunt ambalate în flacoane din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, incluse în cutii din carton conținând 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIAL - Portela & C^a, SA

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

tel: +351 22 986 61 00

fax: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/520/012-020

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21.04.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, în forma prezentată în modulul 1.8.1 Autorizației de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul existenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului

DAPP se angajază să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform celor stabilite în versiunea 4.0 a Planului de management al riscului (PMR) prezentată în modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de CHMP.

În ceea ce privește ghidurile CHMP privind Sistemele de management ale riscului pentru medicamentele de uz uman, orice versiune actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă

- Când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- La cererea Agenției Europene a Medicamentului

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu 7, 14 sau 28 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exalief 400 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate
14 comprimate
28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Uz oral.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/520/001 7 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/520/002 14 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/520/003 28 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/520/004 7 comprimate - Blister din PVC/Al
EU/1/09/520/005 14 comprimate - Blister din PVC/Al
EU/1/09/520/006 28 comprimate - Blister din PVC/Al

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Exalief 400 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

Blister din Al/Al

Blister din PVC/Al

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exalief 400 mg comprimate

Acetat de eslicarbazepină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

BIAL

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu 30 sau 60 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exalief 600 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate
60 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Uz oral.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/520/007 30 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/520/008 60 comprimate - Blister din Al/Al
EU/1/09/520/009 30 comprimate - Blister din PVC/Al
EU/1/09/520/010 60 comprimate - Blister din PVC/Al

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Exalief 600 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

Blister din Al/Al

Blister din PVC/Al

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exalief 600 mg comprimate

Acetat de eslicarbazepină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

BIAL

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie cu flacoane din PEÎD și flacoane din PEÎD cu 90 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exalief 600 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Uz oral.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/520/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Exalief 600 mg

(numai pe ambalajul secundar)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de 20, 30, 60 sau 90 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exalief 800 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 800 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

20 comprimate
30 comprimate
60 comprimate
90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Uz oral.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Exalief 800 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

Blister din Al/Al

Blister din PVC/Al

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exalief 800 mg comprimate

Acetat de eslicarbazepină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

BIAL

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie cu flacoane din PEÎD și flacoane din PEÎD cu 90 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exalief 800 mg comprimate
Acetat de eslicarbazepină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 800 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Uz oral.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/520/020

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Exalief 800 mg

(numai pe ambalajul secundar)

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Exalief 400 mg comprimate Acetat de eslicarbazepină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Exalief și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Exalief
3. Cum să luați Exalief
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Exalief
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE EXALIEF ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Exalief face parte dintr-un grup de medicamente numite antiepileptice, folosite pentru a trata epilepsia, o stare în care cineva prezintă convulsii repetate sau crize convulsive.

Exalief se folosește la pacienții adulți care iau deja alte medicamente antiepileptice și care suferă încă de convulsii care le afectează o parte a creierului (convulsii parțiale). Aceste crize pot sau nu să fie urmate de o convulsie care afectează întregul creier (generalizare secundară).

Exalief v-a fost recomandat de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de convulsii.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI EXALIEF

Nu luați Exalief dacă:

- sunteți alergic (hipersensibil) la substanța activă (acetatul de eslicarbazepină), la alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină sau oxcarbazepină, medicamente folosite pentru a trata epilepsia) sau la oricare dintre celelalte componente
- suferiți de un anumit tip de tulburare a ritmului cardiac (bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei)

Aveți grijă deosebită când utilizați Exalief

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă:

- aveți o erupție pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, vi s-au umflat buzele, fața, gâtul sau limba. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice.
- suferiți de o stare de confuzie, vi s-au agravat convulsiile sau aveți o reducere a stării de conștiință. Acestea pot indica un nivel scăzut de sare în sânge

Spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- aveți probleme cu rinichii. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să ajusteze doza. Exalief nu este recomandat la pacienții cu boală renală severă.
- aveți probleme cu ficatul. Exalief nu este recomandat la pacienții cu probleme hepatice severe.

- luați orice medicament care poate produce o anomalie pe ECG (electrocardiogramă), denumită interval PR mărit. Dacă nu sunteți sigur că medicamentele pe care le luați ar putea avea acest efect, discutați cu medicul dumneavoastră.
- suferiți de o boală de inimă, cum ar fi insuficiență cardiacă sau infarct miocardic.
- suferiți de crize care încep cu o descărcare electrică generalizată care cuprinde ambele emisfere cerebrale

Exalief vă poate face să vă simțiți amețit și/sau somnoros, mai ales la începutul tratamentului. Aveți grijă deosebită când luați Exalief pentru a evita leziunile accidentale (căderile).

Un mic număr de persoane tratate cu antiepileptice au avut idei de automutilare sau sinucidere. Dacă aveți vreodată astfel de idei atunci când luați Exalief, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Exalief nu trebuie administrat copiilor și adolescenților.

Folosirea altor medicamente

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați fenitoină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați carbamazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră și următoarele reacții adverse ale Exalief pot apărea cu o frecvență mai mare: vedere dublă, coordonare anormală și amețeală.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați simvastatină (un medicament folosit pentru reducerea nivelurilor de colesterol), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați anticoagulantul - warfarină.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați antidepresive triciclice, de exemplu amitriptilină.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați contraceptive orale care conțin hormoni. Exalief poate diminua eficacitatea contraceptivelor hormonale, cum ar fi comprimatul contraceptiv. De aceea, se recomandă să folosiți alte forme contraceptive sigure și eficiente atunci când luați Exalief și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după, întreruperea tratamentului.
- Nu luați oxcarbazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei) împreună cu Exalief, deoarece nu se cunoaște dacă este sigur să luați aceste medicamente împreună.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, pentru cazul în care vreunul dintre ele interferează cu modul în care acționează Exalief sau Exalief interferează cu efectul acestora.

Folosirea Exalief împreună cu alimente și băuturi

Comprimatele Exalief pot fi luate cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Nu trebuie să luați Exalief pe durata sarcinii decât la recomandarea medicului dumneavoastră.

Cercetările au indicat un risc crescut de defecte la naștere la copiii femeilor care au luat medicamente antiepileptice. Pe de altă parte, tratamentul antiepileptic eficient nu trebuie întrerupt, deoarece înrăutățirea bolii are efecte dăunătoare atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Nu alăptați în timp ce luați Exalief. Nu se cunoaște dacă acesta trece în lapte.

Vezi pct. 'Folosirea altor medicamente' pentru sfaturi cu privire la măsurile contraceptive.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Exalief vă poate face să vă simțiți amețit, somnoros și să vă afecteze vederea, mai ales la începutul tratamentului. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

3. CUM SĂ LUAȚI EXALIEF

Luați întotdeauna Exalief exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți

Există două regimuri de dozaj pentru adulți:

Doza la începerea tratamentului

O doză de 400 mg o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra această doză timp de una sau două săptămâni.

Doza de întreținere

Doza obișnuită de întreținere este de 800 mg o dată pe zi.

În funcție de modul în care reacționați la Exalief, doza dumneavoastră poate fi crescută la 1200 mg o dată pe zi.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Dacă sunteți în vârstă, medicul dumneavoastră va decide doza adecvată pentru dumneavoastră.

Pacienți cu probleme renale

Dacă aveți probleme cu rinichii, vi se va recomanda de obicei o doză mai mică de Exalief. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră. Exalief nu este recomandat dacă aveți probleme renale severe.

Pacienți cu probleme hepatice

Doza este aceeași ca la adulți. Totuși, Exalief nu este recomandat dacă aveți o problemă severă cu ficatul. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur cu privire la doza pe care trebuie să o luați.

Modul și calea de administrare

Înghițiți comprimatul cu un pahar de apă.

Dacă luați mai mult Exalief decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai mult decât trebuie din Exalief, spuneți medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la departamentul de urgență al unui spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră, pentru ca medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați Exalief

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l imediat ce vă amintiți și continuați ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Exalief

Nu încetați brusc să luați medicamentul. Dacă faceți acest lucru, sunteți în pericol să aveți mai multe convulsii. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să luați Exalief. În cazul în care medicul dumneavoastră decide întreruperea tratamentului cu Exalief, în mod normal doza dumneavoastră va fi redusă treptat. Este important ca tratamentul să fie urmat așa cum vă indică medicul dumneavoastră, în caz contrar simptomele dumneavoastră se pot înrăutăți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Exalief poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot fi foarte grave. Dacă apar, încetați să mai luați Exalief și spuneți unui medic sau mergeți imediat la un spital, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- Erupție trecătoare pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, umflarea buzelor, a feței, a gâtului sau limbii. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

foarte frecvente (afectează mai mult de un utilizator din 10)

frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000)

Reacțiile adverse **foarte frecvente** sunt:

- Amețeala sau somnolența

Reacțiile adverse **frecvente** sunt:

- Instabilitate sau senzația de rotire sau de plutire
- Greață sau vărsături
- Durere de cap
- Diaree
- Vedere dublă sau încețoșată
- Dificultăți de concentrare
- Lipsa energiei sau oboseala
- Tremurături
- Lipsa îndemânării
- Erupție trecătoare pe piele
- Amorțeală și furnicături în mâini și picioare

Reacțiile adverse **mai puțin frecvente** sunt:

- Hipersensibilitate
- Înăutățirea convulsiilor
- Activitate redusă a glandei tiroide. Simptomele includ intoleranță la frig, limbă mare, unghii sau păr subțiri și fragile și temperatură corporală scăzută
- Valori crescute ale grăsimilor care circulă în sânge
- Dificultăți cu somnul
- Probleme cu ficatul
- Tensiune arterială mare sau mică sau o scădere a tensiunii arteriale atunci când vă ridicați în picioare
- Analizele de sânge indică o valoare redusă a sărurilor sau a sodiului în sânge sau o micșorare a numărului de celule roșii
- Deshidratare
- Modificări ale mișcărilor oculare, vedere neclară, ochi roșii sau dureri de ochi
- Căzături
- Memorie slabă sau uitare
- Plâns, stare de deprimare, agitație sau confuzie, lipsa interesului sau a emoțiilor
- Incapacitate de a vorbi, de a scrie sau de a înțelege limba vorbită sau scrisă
- Agitație
- Iritabilitate
- Schimbări ale dispoziției sau halucinații
- Dificultăți de vorbire
- Sângerarea nasului

- Durere toracică anterioară
- Pierderea în greutate și stare de sănătate generală alterată (cașexie)
- Amorțeală în oricare parte a corpului
- Senzație de arsură
- Tulburări ale mirosului și/sau gustului
- Dureri de urechi sau zgomote în urechi
- Umflarea picioarelor și brațelor
- Arsuri la stomac, indispoziție stomacală, dureri abdominale, balonare și stare de disconfort sau gură uscată
- Sânge în materiile fecale
- Gingii inflamate, inflamarea gurii sau dureri de dinți
- Dureri la înghițire
- Transpirație sau piele uscată
- Modificări ale unghiilor sau pielii (de exemplu piele roșie)
- Căderea părului
- Menstruație neregulată
- Creșterea cantității de urină produse în timpul nopții
- Stare generală proastă sau frisoane
- Apetit alimentar crescut sau scăzut
- Infecție a tractului urinar
- Scăderea în greutate sau creșterea excesivă în greutate
- Dureri musculare
- Dureri de spate sau de gât
- Membre reci
- Bătăi ale inimii mai accelerate, mai rare sau neregulate
- Senzația de somnolență
- Tulburări neurologice de mișcare, când mușchii se contractă, provocând contorsionări și mișcări repetate sau o ținută anormală. Simptomele includ tremor, durere, crampe.
- Sindromul de colon iritabil (SCI). Simptomele pot include crampe abdominale cronice și diaree sau constipație.

Reacțiile adverse **rare** sunt:

- Scăderea numărului de plachete sangvine, ceea ce crește riscul de sângerare sau învinețire
- Dureri acute de spate și în stomac
- Scăderea celulelor albe ale sângelui, ceea ce crește posibilitatea infecțiilor

Folosirea Exalief este asociată cu o anomalie a ECG (electrocardiogramă), numită prelungirea intervalului PR. Este posibilă apariția de reacții adverse asociate cu această anomalie a ECG (de exemplu leșin și încetinirea bătăilor inimii).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ EXALIEF

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Exalief după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Exalief

- Substanța activă este acetatul de eslicarbazepină. Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 400 mg.
- Celelalte componente sunt povidonă K29/32, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.

Cum arată Exalief și conținutul ambalajului

Comprimatele Exalief 400 mg sunt albe, circulare și biconvexe. Comprimatele sunt gravate pe o față cu 'ESL 400' și cu linie mediană pe cealaltă față. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Comprimatele sunt ambalate în blistere și în cutii din carton care conțin 7, 14 sau 28 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Exalief 600 mg comprimate Acetat de eslicarbazepină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Exalief și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Exalief
3. Cum să luați Exalief
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Exalief
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE EXALIEF ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Exalief face parte dintr-un grup de medicamente numite antiepileptice, folosite pentru a trata epilepsia, o stare în care cineva prezintă convulsii repetate sau crize convulsive.

Exalief se folosește la pacienții adulți care iau deja alte medicamente antiepileptice și care suferă încă de convulsii care le afectează o parte a creierului (convulsii parțiale). Aceste crize pot sau nu să fie urmate de o convulsie care afectează întregul creier (generalizare secundară).

Exalief v-a fost recomandat de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de convulsii.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI EXALIEF

Nu luați Exalief dacă:

- sunteți alergic (hipersensibil) la substanța activă (acetatul de eslicarbazepină), la alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină sau oxcarbazepină, medicamente folosite pentru a trata epilepsia) sau la oricare dintre celelalte componente
- suferiți de un anumit tip de tulburare a ritmului cardiac (bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei)

Aveți grijă deosebită când utilizați Exalief

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă:

- aveți o erupție pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, vi s-au umflat buzele, fața, gâtul sau limba. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice.
- suferiți de o stare de confuzie, vi s-au agravat convulsiile sau aveți o reducere a stării de conștiință. Acestea pot indica un nivel scăzut de sare în sânge

Spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- aveți probleme cu rinichii. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să ajusteze doza. Exalief nu este recomandat la pacienții cu boală renală severă.
- aveți probleme cu ficatul. Exalief nu este recomandat la pacienții cu probleme hepatice severe.

- luați orice medicament care poate produce o anomalie pe ECG (electrocardiogramă), denumită interval PR mărit. Dacă nu sunteți sigur că medicamentele pe care le luați ar putea avea acest efect, discutați cu medicul dumneavoastră.
- suferiți de o boală de inimă, cum ar fi insuficiență cardiacă sau infarct miocardic.
- suferiți de crize care încep cu o descărcare electrică generalizată care cuprinde ambele emisfere cerebrale

Exalief vă poate face să vă simțiți amețit și/sau somnoros, mai ales la începutul tratamentului. Aveți grijă deosebită când luați Exalief pentru a evita leziunile accidentale (căderile).

Un mic număr de persoane tratate cu antiepileptice au avut idei de automutilare sau sinucidere. Dacă aveți vreodată astfel de idei atunci când luați Exalief, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Exalief nu trebuie administrat copiilor și adolescenților.

Folosirea altor medicamente

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați fenitoină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați carbamazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră și următoarele reacții adverse ale Exalief pot apărea cu o frecvență mai mare: vedere dublă, coordonare anormală și amețeală.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați simvastatină (un medicament folosit pentru reducerea nivelurilor de colesterol), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați anticoagulantul - warfarină.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați antidepresive triciclice, de exemplu amitriptilină.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați contraceptive orale care conțin hormoni. Exalief poate diminua eficacitatea contraceptivelor hormonale, cum ar fi comprimatul contraceptiv. De aceea, se recomandă să folosiți alte forme contraceptive sigure și eficiente atunci când luați Exalief și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după, întreruperea tratamentului.
- Nu luați oxcarbazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei) împreună cu Exalief, deoarece nu se cunoaște dacă este sigur să luați aceste medicamente împreună.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, pentru cazul în care vreunul dintre ele interferează cu modul în care acționează Exalief sau Exalief interferează cu efectul acestora.

Folosirea Exalief împreună cu alimente și băuturi

Comprimatele Exalief pot fi luate cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Nu trebuie să luați Exalief pe durata sarcinii decât la recomandarea medicului dumneavoastră.

Cercetările au indicat un risc crescut de defecte la naștere la copiii femeilor care au luat medicamente antiepileptice. Pe de altă parte, tratamentul antiepileptic eficient nu trebuie întrerupt, deoarece înrăutățirea bolii are efecte dăunătoare atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Nu alăptați în timp ce luați Exalief. Nu se cunoaște dacă acesta trece în lapte.

Vezi pct. 'Folosirea altor medicamente' pentru sfaturi cu privire la măsurile contraceptive.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Exalief vă poate face să vă simțiți amețit, somnoros și să vă afecteze vederea, mai ales la începutul tratamentului. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

3. CUM SĂ LUAȚI EXALIEF

Luați întotdeauna Exalief exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți

Există două regimuri de dozaj pentru adulți:

Doza la începerea tratamentului

O doză de 400 mg o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra această doză timp de una sau două săptămâni.

Doza de întreținere

Doza obișnuită de întreținere este de 800 mg o dată pe zi.

În funcție de modul în care reacționați la Exalief, doza dumneavoastră poate fi crescută la 1200 mg o dată pe zi.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Dacă sunteți în vârstă, medicul dumneavoastră va decide doza adecvată pentru dumneavoastră.

Pacienți cu probleme renale

Dacă aveți probleme cu rinichii, vi se va recomanda de obicei o doză mai mică de Exalief. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră. Exalief nu este recomandat dacă aveți probleme renale severe.

Pacienți cu probleme hepatice

Doza este aceeași ca la adulți. Totuși, Exalief nu este recomandat dacă aveți o problemă severă cu ficatul. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur cu privire la doza pe care trebuie să o luați.

Modul și calea de administrare

Înghițiți comprimatul cu un pahar de apă.

Dacă luați mai mult Exalief decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai mult decât trebuie din Exalief, spuneți medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la departamentul de urgență al unui spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră, pentru ca medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați Exalief

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l imediat ce vă amintiți și continuați ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Exalief

Nu încetați brusc să luați medicamentul. Dacă faceți acest lucru, sunteți în pericol să aveți mai multe convulsii. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să luați Exalief. În cazul în care medicul dumneavoastră decide întreruperea tratamentului cu Exalief, în mod normal doza dumneavoastră va fi redusă treptat. Este important ca tratamentul să fie urmat așa cum vă indică medicul dumneavoastră, în caz contrar simptomele dumneavoastră se pot înrăutăți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Exalief poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot fi foarte grave. Dacă apar, încetați să mai luați Exalief și spuneți unui medic sau mergeți imediat la un spital, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- Erupție trecătoare pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, umflarea buzelor, a feței, a gâtului sau limbii. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

foarte frecvente (afectează mai mult de un utilizator din 10)

frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000)

Reacțiile adverse **foarte frecvente** sunt:

- Amețeala sau somnolența

Reacțiile adverse **frecvente** sunt:

- Instabilitate sau senzația de rotire sau de plutire
- Greață sau vărsături
- Durere de cap
- Diaree
- Vedere dublă sau încețoșată
- Dificultăți de concentrare
- Lipsa energiei sau oboseala
- Tremurături
- Lipsa îndemânării
- Erupție trecătoare pe piele
- Amorțeală și furnicături în mâini și picioare

Reacțiile adverse **mai puțin frecvente** sunt:

- Hipersensibilitate
- Înăutățirea convulsiilor
- Activitate redusă a glandei tiroide. Simptomele includ intoleranță la frig, limbă mare, unghii sau păr subțiri și fragile și temperatură corporală scăzută
- Valori crescute ale grăsimilor care circulă în sânge
- Dificultăți cu somnul
- Probleme cu ficatul
- Tensiune arterială mare sau mică sau o scădere a tensiunii arteriale atunci când vă ridicați în picioare
- Analizele de sânge indică o valoare redusă a sărurilor sau a sodiului în sânge sau o micșorare a numărului de celule roșii
- Deshidratare
- Modificări ale mișcărilor oculare, vedere neclară, ochi roșii sau dureri de ochi
- Căzături
- Memorie slabă sau uitare
- Plâns, stare de deprimare, agitație sau confuzie, lipsa interesului sau a emoțiilor
- Incapacitate de a vorbi, de a scrie sau de a înțelege limba vorbită sau scrisă
- Agitație
- Iritabilitate
- Schimbări ale dispoziției sau halucinații
- Dificultăți de vorbire
- Sângerarea nasului

- Durere toracică anterioară
- Pierderea în greutate și stare de sănătate generală alterată (cașexie)
- Amorțeală în oricare parte a corpului
- Senzație de arsură
- Tulburări ale mirosului și/sau gustului
- Dureri de urechi sau zgomote în urechi
- Umflarea picioarelor și brațelor
- Arsuri la stomac, indispoziție stomacală, dureri abdominale, balonare și stare de disconfort sau gură uscată
- Sânge în materiile fecale
- Gingii inflamate, inflamarea gurii sau dureri de dinți
- Dureri la înghițire
- Transpirație sau piele uscată
- Modificări ale unghiilor sau pielii (de exemplu piele roșie)
- Căderea părului
- Menstruație neregulată
- Creșterea cantității de urină produse în timpul nopții
- Stare generală proastă sau frisoane
- Apetit alimentar crescut sau scăzut
- Infecție a tractului urinar
- Scăderea în greutate sau creșterea excesivă în greutate
- Dureri musculare
- Dureri de spate sau de gât
- Membre reci
- Bătăi ale inimii mai accelerate, mai rare sau neregulate
- Senzația de somnolență
- Tulburări neurologice de mișcare, când mușchii se contractă, provocând contorsionări și mișcări repetate sau o ținută anormală. Simptomele includ tremor, durere, crampe.
- Sindromul de colon iritabil (SCI). Simptomele pot include crampe abdominale cronice și diaree sau constipație.

Reacțiile adverse **rare** sunt:

- Scăderea numărului de plachete sangvine, ceea ce crește riscul de sângerare sau învinețire
- Dureri acute de spate și în stomac
- Scăderea celulelor albe ale sângelui, ceea ce crește posibilitatea infecțiilor

Folosirea Exalief este asociată cu o anomalie a ECG (electrocardiogramă), numită prelungirea intervalului PR. Este posibilă apariția de reacții adverse asociate cu această anomalie a ECG (de exemplu leșin și încetinirea bătăilor inimii).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ EXALIEF

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Exalief după data de expirare înscrisă pe blister, pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Exalief

- Substanța activă este acetatul de eslicarbazepină. Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 600 mg.
- Celelalte componente sunt povidonă K29/32, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.

Cum arată Exalief și conținutul ambalajului

Comprimatele Exalief 600 mg sunt albe și ovale. Comprimatele sunt gravate pe o față cu 'ESL 600' și cu linie mediană pe cealaltă față, făcând posibilă divizarea comprimatului în două părți egale.

Comprimatele sunt ambalate în blistere și în cutii din carton care conțin 30 sau 60 de comprimate, precum și în flacoane din PEÎD cu sistem de închidere securizat pentru copii, în cutii din carton care conțin 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Exalief 800 mg comprimate Acetat de eslicarbazepină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Exalief și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Exalief
3. Cum să luați Exalief
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Exalief
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE EXALIEF ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Exalief face parte dintr-un grup de medicamente numite antiepileptice, folosite pentru a trata epilepsia, o stare în care cineva prezintă convulsii repetate sau crize convulsive.

Exalief se folosește la pacienții adulți care iau deja alte medicamente antiepileptice și care suferă încă de convulsii care le afectează o parte a creierului (convulsii parțiale). Aceste crize pot sau nu să fie urmate de o convulsie care afectează întregul creier (generalizare secundară).

Exalief v-a fost recomandat de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul de convulsii.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI EXALIEF

Nu luați Exalief dacă:

- sunteți alergic (hipersensibil) la substanța activă (acetatul de eslicarbazepină), la alți derivați ai carboxamidelor (de exemplu carbamazepină sau oxcarbazepină, medicamente folosite pentru a trata epilepsia) sau la oricare dintre celelalte componente
- suferiți de un anumit tip de tulburare a ritmului cardiac (bloc atrioventricular (AV) de gradul doi sau trei)

Aveți grijă deosebită când utilizați Exalief

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă:

- aveți o erupție pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, vi s-au umflat buzele, fața, gâtul sau limba. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice.
- suferiți de o stare de confuzie, vi s-au agravat convulsiile sau aveți o reducere a stării de conștiință. Acestea pot indica un nivel scăzut de sare în sânge

Spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- aveți probleme cu rinichii. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să ajusteze doza. Exalief nu este recomandat la pacienții cu boală renală severă.
- aveți probleme cu ficatul. Exalief nu este recomandat la pacienții cu probleme hepatice severe.

- luați orice medicament care poate produce o anomalie pe ECG (electrocardiogramă), denumită interval PR mărit. Dacă nu sunteți sigur că medicamentele pe care le luați ar putea avea acest efect, discutați cu medicul dumneavoastră.
- suferiți de o boală de inimă, cum ar fi insuficiență cardiacă sau infarct miocardic.
- suferiți de crize care încep cu o descărcare electrică generalizată care cuprinde ambele emisfere cerebrale

Exalief vă poate face să vă simțiți amețit și/sau somnoros, mai ales la începutul tratamentului. Aveți grijă deosebită când luați Exalief pentru a evita leziunile accidentale (căderile).

Un mic număr de persoane tratate cu antiepileptice au avut idei de automutilare sau sinucidere. Dacă aveți vreodată astfel de idei atunci când luați Exalief, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Exalief nu trebuie administrat copiilor și adolescenților.

Folosirea altor medicamente

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați fenitoină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați carbamazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră și următoarele reacții adverse ale Exalief pot apărea cu o frecvență mai mare: vedere dublă, coordonare anormală și amețeală.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați simvastatină (un medicament folosit pentru reducerea nivelurilor de colesterol), deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați anticoagulantul - warfarină.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați antidepresive triciclice, de exemplu amitriptilină.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați contraceptive orale care conțin hormoni. Exalief poate diminua eficacitatea contraceptivelor hormonale, cum ar fi comprimatul contraceptiv. De aceea, se recomandă să folosiți alte forme contraceptive sigure și eficiente atunci când luați Exalief și până la sfârșitul ciclului menstrual curent după, întreruperea tratamentului.
- Nu luați oxcarbazepină (un medicament folosit pentru tratarea epilepsiei) împreună cu Exalief, deoarece nu se cunoaște dacă este sigur să luați aceste medicamente împreună.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, pentru cazul în care vreunul dintre ele interferează cu modul în care acționează Exalief sau Exalief interferează cu efectul acestora.

Folosirea Exalief împreună cu alimente și băuturi

Comprimatele Exalief pot fi luate cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Nu trebuie să luați Exalief pe durata sarcinii decât la recomandarea medicului dumneavoastră.

Cercetările au indicat un risc crescut de defecte la naștere la copiii femeilor care au luat medicamente antiepileptice. Pe de altă parte, tratamentul antiepileptic eficient nu trebuie întrerupt, deoarece înrăutățirea bolii are efecte dăunătoare atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Nu alăptați în timp ce luați Exalief. Nu se cunoaște dacă acesta trece în lapte.

Vezi pct. 'Folosirea altor medicamente' pentru sfaturi cu privire la măsurile contraceptive.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Exalief vă poate face să vă simțiți amețit, somnoros și să vă afecteze vederea, mai ales la începutul tratamentului. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

3. CUM SĂ LUAȚI EXALIEF

Luați întotdeauna Exalief exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți

Există două regimuri de dozaj pentru adulți:

Doza la începerea tratamentului

O doză de 400 mg o dată pe zi timp de una sau două săptămâni, înainte de a crește doza până la doza de întreținere. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra această doză timp de una sau două săptămâni.

Doza de întreținere

Doza obișnuită de întreținere este de 800 mg o dată pe zi.

În funcție de modul în care reacționați la Exalief, doza dumneavoastră poate fi crescută la 1200 mg o dată pe zi.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Dacă sunteți în vârstă, medicul dumneavoastră va decide doza adecvată pentru dumneavoastră.

Pacienți cu probleme renale

Dacă aveți probleme cu rinichii, vi se va recomanda de obicei o doză mai mică de Exalief. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră. Exalief nu este recomandat dacă aveți probleme renale severe.

Pacienți cu probleme hepatice

Doza este aceeași ca la adulți. Totuși, Exalief nu este recomandat dacă aveți o problemă severă cu ficatul. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur cu privire la doza pe care trebuie să o luați.

Modul și calea de administrare

Înghițiți comprimatul cu un pahar de apă.

Dacă luați mai mult Exalief decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai mult decât trebuie din Exalief, spuneți medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la departamentul de urgență al unui spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră, pentru ca medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați Exalief

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l imediat ce vă amintiți și continuați ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Exalief

Nu încetați brusc să luați medicamentul. Dacă faceți acest lucru, sunteți în pericol să aveți mai multe convulsii. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să luați Exalief. În cazul în care medicul dumneavoastră decide întreruperea tratamentului cu Exalief, în mod normal doza dumneavoastră va fi redusă treptat. Este important ca tratamentul să fie urmat așa cum vă indică medicul dumneavoastră, în caz contrar simptomele dumneavoastră se pot înrăutăți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Exalief poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot fi foarte grave. Dacă apar, încetați să mai luați Exalief și spuneți unui medic sau mergeți imediat la un spital, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- Erupție trecătoare pe piele, probleme cu înghițitul sau cu respirația, umflarea buzelor, a feței, a gâtului sau limbii. Acestea ar putea fi semnele unei reacții alergice.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:

foarte frecvente (afectează mai mult de un utilizator din 10)

frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000)

Reacțiile adverse **foarte frecvente** sunt:

- Amețeala sau somnolența

Reacțiile adverse **frecvente** sunt:

- Instabilitate sau senzația de rotire sau de plutire
- Greață sau vărsături
- Durere de cap
- Diaree
- Vedere dublă sau încețoșată
- Dificultăți de concentrare
- Lipsa energiei sau oboseala
- Tremurături
- Lipsa îndemânării
- Erupție trecătoare pe piele
- Amorțeală și furnicături în mâini și picioare

Reacțiile adverse **mai puțin frecvente** sunt:

- Hipersensibilitate
- Înăutățirea convulsiilor
- Activitate redusă a glandei tiroide. Simptomele includ intoleranță la frig, limbă mare, unghii sau păr subțiri și fragile și temperatură corporală scăzută
- Valori crescute ale grăsimilor care circulă în sânge
- Dificultăți cu somnul
- Probleme cu ficatul
- Tensiune arterială mare sau mică sau o scădere a tensiunii arteriale atunci când vă ridicați în picioare
- Analizele de sânge indică o valoare redusă a sărurilor sau a sodiului în sânge sau o micșorare a numărului de celule roșii
- Deshidratare
- Modificări ale mișcărilor oculare, vedere neclară, ochi roșii sau dureri de ochi
- Căzături
- Memorie slabă sau uitare
- Plâns, stare de deprimare, agitație sau confuzie, lipsa interesului sau a emoțiilor
- Incapacitate de a vorbi, de a scrie sau de a înțelege limba vorbită sau scrisă
- Agitație
- Iritabilitate
- Schimbări ale dispoziției sau halucinații
- Dificultăți de vorbire
- Sângerarea nasului

- Durere toracică anterioară
- Pierderea în greutate și stare de sănătate generală alterată (cașexie)
- Amorțeală în oricare parte a corpului
- Senzație de arsură
- Tulburări ale mirosului și/sau gustului
- Dureri de urechi sau zgomote în urechi
- Umflarea picioarelor și brațelor
- Arsuri la stomac, indispoziție stomacală, dureri abdominale, balonare și stare de disconfort sau gură uscată
- Sânge în materiile fecale
- Gingii inflamate, inflamarea gurii sau dureri de dinți
- Dureri la înghițire
- Transpirație sau piele uscată
- Modificări ale unghiilor sau pielii (de exemplu piele roșie)
- Căderea părului
- Menstruație neregulată
- Creșterea cantității de urină produse în timpul nopții
- Stare generală proastă sau frisoane
- Apetit alimentar crescut sau scăzut
- Infecție a tractului urinar
- Scăderea în greutate sau creșterea excesivă în greutate
- Dureri musculare
- Dureri de spate sau de gât
- Membre reci
- Bătăi ale inimii mai accelerate, mai rare sau neregulate
- Senzația de somnolență
- Tulburări neurologice de mișcare, când mușchii se contractă, provocând contorsionări și mișcări repetate sau o ținută anormală. Simptomele includ tremor, durere, crampe.
- Sindromul de colon iritabil (SCI). Simptomele pot include crampe abdominale cronice și diaree sau constipație.

Reacțiile adverse **rare** sunt:

- Scăderea numărului de plachete sangvine, ceea ce crește riscul de sângerare sau învinețire
- Dureri acute de spate și în stomac
- Scăderea celulelor albe ale sângelui, ceea ce crește posibilitatea infecțiilor

Folosirea Exalief este asociată cu o anomalie a ECG (electrocardiogramă), numită prelungirea intervalului PR. Este posibilă apariția de reacții adverse asociate cu această anomalie a ECG (de exemplu leșin și încetinirea bătăilor inimii).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ EXALIEF

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Exalief după data de expirare înscrisă pe blister, pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Exalief

- Substanța activă este acetatul de eslicarbazepină. Fiecare comprimat conține acetat de eslicarbazepină 800 mg.
- Celelalte componente sunt povidonă K29/32, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.

Cum arată Exalief și conținutul ambalajului

Comprimatele Exalief 800 mg sunt albe și ovale. Comprimatele sunt gravate pe o față cu 'ESL 800' și cu linie mediană pe cealaltă față, făcând posibilă divizarea comprimatului în două părți egale.

Comprimatele sunt ambalate în blistere în cutii din carton care conțin 20, 30, 60 sau 90 de comprimate, precum și în flacoane din PEÎD cu sistem de închidere securizat pentru copii, în cutii din carton care conțin 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.