

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Exalief 400 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 400 mg eslikarbazepinacetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, bikonveksne tablete z vtisnjenim napisom 'ESL 400' na eni strani in zarezo na drugi strani. Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Exalief je indicirano kot dodatno zdravljenje pri odraslih s parcialnimi epileptičnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Exalief je treba dodati k obstoječemu zdravljenju z antiepileptiki. Običajni začetni odmerek je 400 mg enkrat na dan, zvečati pa ga je treba do 800 mg enkrat na dan po enem ali dveh tednih. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča do 1.200 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Pri zdravljenju starejših bolnikov je potrebna previdnost, saj so informacije o varnosti uporabe zdravila Exalief pri njih omejene.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Exalief pri otrocih starih do 18 let še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (CL_{CR}) na naslednji način:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: prilagajanje odmerka ni potrebno;
- $CL_{CR} 30\text{--}60$ ml/min: začetni odmerek 400 mg vsak drugi dan 2 tedna, nato 400 mg vsak dan. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: pri bolnikih s hudo ledvično okvaro uporaba ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepina niso ocenili (glejte poglavji 4.4 in 5.2), zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Exalief se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ali katerokoli pomožno snov.

Znan atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Exalief je povezana z nekaterimi neželenimi učinki v osrednjem živčevju, kot sta omotica in somnolenca, ki lahko povečajo pogostnost nezgodnih poškodb.

Zdravilo Exalief lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Ob uporabi zdravila Exalief so priporočene dodatne nehormonske oblike kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Če je treba uporabo zdravila Exalief prekiniti, je kot pri drugih antiepileptikih to priporočljivo storiti postopoma, da se zmanjša možnost zvečane pogostnosti epileptičnih napadov.

Sočasna uporaba zdravila Exalief in okskarbazepina ni priporočena, ker lahko povzroči preveliko izpostavljenost aktivnim presnovkom.

Izkušenj z odtegnitvijo antiepileptikov, ki se uporabljajo sočasno z zdravilom Exalief (prehod na samostojno zdravljenje), ni.

Pri 1,1 % celotne populacije bolnikov z epilepsijo, ki so zdravilo Exalief prejeli v študijah dodatnega zdravljenja, nadzorovanih s placebom, se je pojavil izpuščaj. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivosti, je treba zdravljenje z zdravilom Exalief prekiniti.

Pri uporabi eslikarbazepinacetata niso poročali o primerih resnih kožnih reakcij. Pokazali so, da je prisotnost alela HLA-B*1502 pri posameznikih kitajske ali tajske narodnosti, ki prejema karbamazepin, tesno povezana s tveganjem za razvoj Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS). Zato je treba, kadar koli je mogoče, pri posameznikih kitajske ali tajske narodnosti pregledati prisotnost tega alela pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami. Prisotnost alela HLA-B*1502 pri drugih narodnostih je zanemarljiva. Pri belcih alel HLA-B*1502 ni povezan s SJS.

Pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Exalief, se je kot neželeni učinek pojavila hiponatriemija. Hiponatriemija je v večini primerov asimptomatska, vendar jo lahko spremljajo tudi klinični simptomi, kot so poslabšanje epileptičnih napadov, zmedenost in zmanjšana zavest. Pogostnost hiponatriemije se je z večanjem odmerka eslikarbazepinacetata povečala. Pri bolnikih z obstoječo boleznijo ledvic, ki vodi v hiponatriemijo, ali pri bolnikih, ki sočasno prejema zdravila, ki lahko sama povzročajo hiponatriemijo (npr. diuretiki, dezmodipresin), je treba pred zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom in po njem preveriti ravni natrija. Ravni natrija je treba preveriti tudi, če se pojavijo klinični znaki hiponatriemije. Poleg tega je treba ravni natrija določiti tudi pri rutinskih laboratorijskih preiskavah. Če se pojavi klinično pomembna hiponatriemija, je treba uporabo zdravila Exalief prekiniti.

Vpliva zdravila Exalief na primarne generalizirane epileptične napade niso raziskovali. Uporaba pri teh bolnikih torej ni priporočljiva.

V kliničnih študijah z eslikarbazepinacetatom so opazili podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z boleznimi (npr. nizke ravni tiroksina, motnje srčne prevodnosti), povezanimi s podaljšanjem intervala PR, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da so povezana s podaljšanjem intervala PR, morate biti previdni.

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerki pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih je $CL_{CR} < 30$ ml/min, uporaba ni priporočena zaradi nezadostnih podatkov.

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so klinični podatki omejeni, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa farmakokinetičnih in kliničnih podatkov ni, zato je treba pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro zdravilo Exalief uporabljati previdno, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa njegova uporaba ni priporočena.

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za eslikarbazepinacetat. Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in njihovim skrbnikom) je treba svetovati, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnih misli in vedenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin, ki se večinoma izloča z glukuronidacijo. Eslikarbazepin je *in vitro* šibek spodbujevalec encima CYP3A4 in UDP-glukuroniltransferaz. Izkazalo se je, da ima eslikarbazepin *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem prek sistema CYP3A4. Zato bo pri sočasni uporabi z zdravilom Exalief morda treba povečati odmerek zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Eslikarbazepin ima morda *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem s konjugacijo z UDP-glukuroniltransferazami. Ob začetku ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Exalief, ali pri spreminjanju njegovega odmerka, lahko doseganje nove ravni encimske aktivnosti traja 2 do 3 tedne. Ta časovni zamik je treba upoštevati, kadar se zdravilo Exalief uporablja tik pred drugimi zdravili, pri katerih je ob sočasni uporabi z zdravilom Exalief treba prilagoditi odmerek, ali v kombinaciji z njimi. Eslikarbazepin zavira delovanje CYP2C19, zato lahko pride do interakcij pri sočasni uporabi velikih odmerkov eslikarbazepinacetata in zdravil, ki jih večinoma presnavlja CYP2C19.

Interakcije z drugimi antiepileptiki

Karbamazepin

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno ter karbamazepina v odmerku 400 mg dvakrat dnevno povzročila povprečno 32-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, kar je najverjetneje posledica indukcije glukuronidacije. Spremembe v izpostavljenosti karbamazepinu ali njegovemu presnovku karbamazepin-epoksidu pa niso zaznali. Glede na odziv posameznega bolnika bo morda treba odmerek zdravila Exalief povečati, kadar se ga uporablja sočasno z karbamazepinom. Izsledki kliničnih študij pri bolnikih kažejo, da sočasno zdravljenje zveča tveganje za naslednje neželene reakcije: diplopija (zabeleženo pri 11,4 % preskušancev, ki so sočasno jemali karbamazepin ter pri 2,4 % preskušancev, ki karbamazepina niso sočasno jemali), nenormalna koordinacija (pri 6,7 % preskušancev, ki so sočasno jemali karbamazepin ter pri 2,7 % preskušancev, ki karbamazepina niso sočasno jemali) in omotica (pri 30,0 % preskušancev, ki so sočasno jemali karbamazepin ter 11,5 % preskušancev, ki karbamazepina niso sočasno jemali). Tveganja za zvečanje pojavnosti drugih specifičnih neželenih učinkov zaradi sočasne uporabe karbamazepina in eslikarbazepinacetata ni mogoče izključiti.

Fenitoin

V študiji pri zdravih osebah je sočasna uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in fenitoina povzročila povprečno 31- do 33-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije glukuronidacije, in povprečno 31- do 35-odstotno povečanje izpostavljenosti fenitoinu, ki je najverjetneje bilo posledica zaviranja CYP2C19. Glede na odziv posameznika bo morda treba odmerek zdravila Exalief povečati in odmerek fenitoina zmanjšati.

Lamotrigin

Glavna presnovna pot eslikarbazepina in lamotrigina je glukuronidacija, zato bi lahko pričakovali interakcije. V študiji pri zdravih osebah, ki so prejemale 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan, so opazili majhno povprečno farmakokinetično interakcijo (izpostavljenost lamotriginu se je povečala za 15 %) med eslikarbazepinacetatom in lamotriginom, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar je lahko zaradi velikih razlik med posamezniki ta učinek pri nekaterih posameznih klinično pomemben.

Topiramat

V študiji pri zdravih osebah sočasne uporabe 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in topiramata ni povzročila pomembne spremembe v izpostavljenosti eslikarbazepinu, vendar so ugotovili 18-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti topiramatu, ki je najverjetneje bilo rezultat zmanjšane biološke uporabnosti topiramata. Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Valproat in levetiracetam

Analiza populacijske farmakokinetike v študijah III. faze pri odraslih bolnikih z epilepsijo je pokazala, da sočasno dajanje valproata ali levetiracetama ne vpliva na izpostavljenost eslikarbazepinu, vendar to ni bilo potrjeno z običajnimi študijami interakcij.

Druga zdravila

Peroralna kontracepcijska sredstva

Pri uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, je prišlo do povprečnega 37-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti levonorgestrelu in 42-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti etinilestradiolu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije CYP3A4. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Exalief in do konca trenutnega menstrualnega cikla po prekinitvi zdravljenja uporabljati ustrezno kontracepcijo (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Simvastatin

Študija pri zdravih preskušancih je pokazala povprečno 50-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti simvastatinu pri sočasnem dajanju eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno, kar je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4. Morda bo treba odmerek simvastatina povečati, kadar se ga uporablja sočasno z eslikarbazepinacetatom.

Varfarin

Pri sočasni uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in varfarina so opazili majhno (23-odstotno), vendar statistično pomembno zmanjšanje izpostavljenosti S-varfarinu. Učinka na farmakokinetiko R-varfarina ali na koagulacijo ni bilo. Vendar je zaradi velikih razlik med posamezniki pri interakcijah potrebna posebna pozornost pri spremljanju vrednosti INR v prvih tednih po začetku ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z varfarinom in eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Študija pri zdravih osebah je pokazala, da uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan nima učinka na farmakokinetiko digoksina, kar kaže na to, da eslikarbazepinacetat nima učinka na transportni P-glikoprotein.

Zaviralci monoamin-oksidade (zaviralci MAO)

Na podlagi strukturne povezave med eslikarbazepinacetatom in tricikličnimi antidepresivi so interakcije med eslikarbazepinacetatom in zaviralci MAO teoretično mogoče.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Tveganja, povezana z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Raziskave so pokazale, da je pri potomcih žensk z epilepsijo razširjenost malformacij dve- do trikrat večja kot pri splošni populaciji, kjer je 3-odstotna. Najpogostejše okvare so razcepljena ustnica, kardiovaskularne malformacije in okvare nevralne cevi. Kombinirano zdravljenje z antiepileptiki je lahko povezano z večjim

tveganjem za kongenitalne malformacije kot samostojno zdravljenje, zato je pomembno uporabiti samostojno zdravljenje, kadar koli je mogoče. Ženske, pri katerih obstaja verjetnost, da bodo zanosile, in ženske v rodni dobi, se morajo posvetovati s specialistom. Pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, je treba potrebo po zdravljenju epilepsije znova oceniti. Zdravljenje z antiepileptiki se ne sme prekiniti nenadoma, saj to lahko povzroči prebojne epileptične napade, ki imajo lahko resne posledice za mater in otroka.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje Plodnost). Če ženska, ki prejema eslikarbazepinacetat, zanosi, ali če načrtuje zanositev, je treba uporabo zdravila Exalief znova pozorno oceniti. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti najmanjše učinkovite odmerke in samostojno zdravljenje, vsaj v prvih treh mesecih nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnostjo povečanega tveganja za malformacije in jim dati priložnost za prenatalne presejalne preglede.

Spremljanje in preventiva

Antiepileptiki lahko prispevajo k pomanjkanju folne kisline, ki je lahko možen prispevajoči vzrok fetalnih nenormalnosti. Pred nosečnostjo in med njo je priporočljivo dajati nadomestke folne kisline. Učinkovitost te nadomestne terapije ni dokazana, zato se lahko posebna antenatalna diagnostika ponudi tudi ženskam, ki uporabljajo nadomestno zdravljenje s folno kislino.

Pri novorojencu

Pri novorojencih so poročali o motnjah strjevanja krvi, ki so jih povzročili antiepileptiki. V zadnjih nekaj tednih nosečnosti in novorojencu je treba preventivno dajati vitamin K1.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Eslikarbazepinacetat ima neželene interakcije s peroralnimi kontraceptivi. Med zdravljenjem in do konca trenutnega menstrualnega cikla po koncu zdravljenja je zato treba uporabljati drugo, učinkovito in varno kontracepcijsko metodo.

Dojenje

Ni znano, ali se eslikarbazepinacetat izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se eslikarbazepin izloča v mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Exalief dojenje prekiniti.

Plodnost

Eslikarbazepin acetat so preskušali pri podganah in miših, da bi ugotovili, ali ima možne neželene učinke na plodnost starševske in F1 generacije. Študija plodnosti pri samcih in samicah podganah je pokazala, da eslikarbazepin acetat oslabi plodnost samic. V študiji plodnosti pri miših so se pokazali učinki na razvoj ploda, vendar pa bi bili učinki lahko tudi posledica zmanjšanja števila rumenih teles (*corpus luteum*) in tako posledično zmanjšanje plodnosti. Pri miših se je zvečala skupna pogostnost pomembnih patoloških sprememb ter pogostnost pomembnih patoloških sprememb na okostju. Učinkov na parametre plodnosti pri F1 generaciji pa pri podganah in miših niso opazili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo omotica, somnolenca ali motnje vida, zlasti ob začetku zdravljenja. Zato je treba bolnike obvestiti, da so lahko njihove fizične in/ali mentalne sposobnosti, ki so potrebne za upravljanje strojev ali vožnjo, zmanjšane, in jim priporočiti, da se tem dejavnostim izogibajo, dokler se ne ugotovi, da ni vpliva na njihovo zmožnost opravljanja teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

V študijah, nadzorovanih s placebom, v katerih je sodelovalo 1.192 odraslih bolnikov s parcialnimi epileptičnimi napadi (856 bolnikov je prejelo eslikarbazepinacetat, 336 pa placebo), so se neželeni učinki

pojavi pri 45,3 % bolnikov, ki so prejeli eslikarbazepinacetat, in pri 24,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Neželene reakcije so bile ponavadi blage do zmerne, pojavljale pa so se predvsem v prvih tednih zdravljenja z eslikarbazepinacetatom.

V spodnji preglednici so neželeni učinki, ki so bili pogostejši kot pri jemanju placeba in ki so se pojavili pri več kot enem bolniku, navedeni po organskih sistemih in pogostnosti:

zelo pogoste $\geq 1/10$, pogoste $\geq 1/100$ do $< 1/10$, občasne $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, redke $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje			zvečan apetit, zmanjšan apetit, hiponatriemija, neravnovesje elektrolitov, kaheksija, dehidracija, debelost	
Psihiatrične motnje			insomnija, apatija, depresija, živčnost, agitacija, razdražljivost, motnje pozornosti/hiperaktivnost, stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja, jok, psihomotorična retardacija, stres, psihotične motnje	
Bolezni živčevja	omotica*, somnolenca	glavobol, nenormalna koordinacija*, motnje pozornosti, tremor	motnje spomina, motnje ravnotežja, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parozmija, neravnovesje avtonomnega živčevja, cerebralna ataksija, cerebralni sindrom, napadi grand mal, periferna nevropatija, motnje ritma faz spanja, nistagmus, motnje govora, disartrija, hipoestezija, agevzija, pekoč občutek	

Očesne bolezni		diplopija*, zamegljen vid	motnje vida, oscilopsija, motnje binokularnega gibanja oči, očesna hiperemija, sakadirano gibanje oči, bolečine v očeh	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtoглаvica	bolečine v ušesu, hipoakuzija, tinitus	
Srčne bolezni			palpitacije, bradikardija, sinusna bradikardija	
Žilne bolezni			hipertenzija, hipotenzija, ortostatska hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			disfonija, epistaksa, bolečina v prsnem košu	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje, diareja	dispepsija, gastritis, bolečine v trebuhu, suha usta, neprijeten občutek v trebuhu, abdominalna distenzija, duodenitis, neprijeten občutek v epigastriju, gingivalna hiperplazija, gingivitis, sindrom iritabilnega kolona, melena, odnofagija, neprijeten občutek v želodcu, stomatitis, zobobol	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolezni jeter	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, bolezni nohtov, bolezni kože	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu	
Bolezni sečil			nikturija, okužba sečil	
Motnje reprodukcije in dojk			neredna menstruacija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, motnje pri hoji	astenija, slabotnost, mrzlica, periferni edem, neželene reakcije na zdravilo, hladne okončine	

Preiskave			znižan krvni tlak, zmanjšana telesna masa, znižan diastolični krvni tlak, zvišan krvni tlak, znižan sistolični krvni tlak, znižan natrij v krvi, znižan hematokrit, znižan hemoglobin, povečan srčni utrip, zvišane transaminaze, zvišani trigliceridi, znižan prosti trijodotironin (T3), znižan prosti tiroksin (T4)	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			toksičnost zdravila, padci, poškodbe sklepov, zastrupitev, poškodbe kože	

* Pri bolnikih, ki so v študijah, nadzorovanih s placebom, sočasno prejemali karbamazepin in eslikarbazepinacetat, so o diplopiji, motnjah koordinacije in omotici poročali pogosteje.

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana s podaljšanjem intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s podaljšanjem intervala PR (npr. AV-blok, sinkopa in bradikardija). Pri bolnikih, ki so prejemali eslikarbazepinacetat, AV-bloka druge ali večje stopnje niso opazili.

Redki neželeni učinki, kot so depresija kostnega mozga, anafilaktične reakcije, hude kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom), sistemski erimatozni lupus ali hude srčne aritmije, se med študijami, nadzorovanimi s placebom programa zdravljenja epilepsije z eslikarbazepinacetatom, niso pojavile. Vendar so o njih poročali pri okskarbazepinu. Zato njihovega pojava po zdravljenju z zdravilom Exalief ni mogoče izključiti.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri nenamernem prevelikem odmerjanju zdravila Exalief so opazili simptome, povezane z osrednjim živčevjem, kot so vrtoglavica, nestabilnost pri hoji in hemipareza. Znanega specifičnega antidota ni. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko in podporno zdravljenje. Če je nujno, se lahko presnovki eslikarbazepinacetata učinkovito odstranijo s hemodializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, derivati karboksamida, oznaka ATC: N03AF04

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizmi delovanja eslikarbazepinacetata niso znani. Vendar elektrofiziološke študije *in vitro* kažejo, da eslikarbazepinacetat in njegovi presnovki stabilizirajo neaktivirano stanje natrijevih napetostnih kanalčkov, pri čemer preprečujejo, da bi se vrnili v aktivirano stanje in posledično vzdržujejo ponavljajoče se sprožanje nevronov.

Farmakodinamični učinek

V nekliničnih modelih, s katerimi je mogoče napovedati učinkovitost antiepileptikov pri človeku, so eslikarbazepinacetat in njegovi aktivni presnovki preprečili razvoj epileptičnih napadov. Pri človeku se farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata kaže predvsem skozi aktivni presnovek eslikarbazepin.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost eslikarbazepinacetata so pokazali v treh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah III. faze pri 1.049 odraslih bolnikih s parcialno epilepsijo, ki se odziva na zdravljenje z enim do tremi antiepileptiki. Oksarbazepin in felbamat v teh študijah nista bila dovoljena kot sočasno zdravljenje. Eslikarbazepinacetat so preizkusili pri odmerkih 400 mg, 800 mg in 1.200 mg enkrat na dan. Eslikarbazepinacetat pri odmerku 800 mg enkrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan je bil bistveno učinkovitejši od placeba pri zmanjšanju pogostnosti epileptičnih napadov v 12-tedenskem vzdrževalnem obdobju. Odstotek bolnikov, pri katerih je prišlo do 50-odstotnega zmanjšanja pogostnosti epileptičnih napadov v vseh študijah III. faze, je 19 % za placebo, 21 % za eslikarbazepinacetat 400 mg, 34 % za eslikarbazepinacetat 800 mg in 36 % za eslikarbazepinacetat 1200 mg na dan.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin. Po peroralni uporabi ostajajo ravni eslikarbazepinacetata v plazmi ponavadi pod mejo določljivosti. Vrednost t_{max} eslikarbazepina se ponavadi doseže 2 do 3 ure po odmerku. Količina presnovkov, ki so jih zaznali v urinu, je ustrezala več kot 90 % odmerka eslikarbazepinacetata, zato biološko uporabnost lahko štejemo za veliko.

Porazdelitev

Sorazmerno malo eslikarbazepina se veže na beljakovine v plazmi (< 40 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Študije *in vitro* so pokazale, da prisotnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida ne vpliva bistveno na vezavo na beljakovine v plazmi. Prisotnost eslikarbazepina ni bistveno vplivala na vezavo varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida.

Biološka transformacija

Eslikarbazepinacetat se s hidrolitično presnovo prvega prehoda skozi jetra hitro in v veliki meri biološko transformira v glavni aktivni presnovek, eslikarbazepin. Najvišje koncentracije eslikarbazepina v plazmi (C_{max}) so dosežene 2–3 ure po odmerku, koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pa po 4 do 5 dneh odmerjanja enkrat na dan, kar je skladno z učinkovitim razpolovnim časom 20–24 h. V študijah pri zdravih osebah je bil razpolovni čas eslikarbazepina 10–20 h, pri odraslih bolnikih z epilepsijo pa 13–20 h. Manj pomembni presnovki v plazmi so R-likarbazepin in okskarbazepin, za katera so ugotovili, da sta aktivna, ter konjugati glukuronske kisline z eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepinom, R-likarbazepinom in okskarbazepinom.

Eslikarbazepinacetat ne vpliva na lastno presnovo ali na svoj očistek.

V študijah z eslikarbazepinom na svežih hepatocitih človeka so opazili blago aktivacijo glukuronidacije, pri kateri sodeluje UGT1A1.

Izločanje

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice, v nespremenjeni obliki in kot glukuronidni konjugat. Eslikarbazepin in njegov glukuronid tvorita skupaj več kot 90 % vseh presnovkov, ki se izločajo z urinom, približno dve tretjini v nespremenjeni obliki in ena tretjina kot glukuronidni konjugat.

Linearnost/nelinearnost

V razponu od 400 do 1.200 mg je farmakokinetika eslikarbazepina linearna in odvisna od odmerka pri zdravih osebah in pri bolnikih.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Farmakokinetični profil eslikarbazepinacetata je nespremenjen pri starejših bolnikih s kreatininskim očistkom > 60 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice. Študija pri bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro je pokazala, da je očistek odvisen od delovanja ledvic. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 60 ml/min, je med zdravljenjem z zdravilom Exalief priporočeno prilagoditi odmerke (glejte poglavje 4.2).

Presnovke eslikarbazepinacetata lahko iz plazme odstranimo s hemodializo.

Jetna okvara

Po večkratnih peroralnih odmerkih so pri zdravih osebah in pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro ocenili farmakokinetiko in presnovo eslikarbazepinacetata. Zmerna jetrna okvara ni vplivala na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepina niso ocenili.

Spol

Študije pri zdravih osebah in bolnikih so pokazale, da spol ne vpliva na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah pri živalih, so se pojavili pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile znatno nižje kot klinične ravni izpostavljenosti eslikarbazepinu (glavnemu in farmakološko aktivnemu presnovku eslikarbazepinacetata). Zato glede na primerjalno izpostavljenost meje varnosti niso bile ugotovljene.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah so opazili znake nefrotoksičnosti, vendar jih v študijah pri miših in psih niso opazili, kar je skladno s poslabšanjem spontane kronične progresivne nefropatije pri tej živalski vrsti.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših in podganah so opazili centrilobularno hipertrofijo jeter, v študijah kancerogenosti pri miših pa so opazili zvečano pogostnost jetrnih tumorjev; te ugotovitve so skladne z indukcijo mikrosomskih encimov v jetrih, kar je učinek, ki ga pri bolnikih, ki so prejeli eslikarbazepinacetat, niso opazili.

Študije genotoksičnosti z eslikarbazepinacetatom ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K 29/32
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete Exalief 400 mg so pakirane v pretisne omote iz ALU/ALU ali ALU/PVC, vložene v kartonske škatle, ki vsebujejo 7, 14 ali 28 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BIAL - Portela & C^a, SA

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

telefon: +351 22 986 61 00

telefaks: +351 22 986 61 99

e-pošta: info@bial.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/520/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 21.04.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Exalief 600 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 600 mg eslikarbazepinacetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, podolgovate tablete z vtisnjenim napisom 'ESL 600' na eni strani in zarezo na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Exalief je indicirano kot dodatno zdravljenje pri odraslih s parcialnimi epileptičnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Exalief je treba dodati k obstoječemu zdravljenju z antiepileptiki. Običajni začetni odmerek je 400 mg enkrat na dan, zvečati pa ga je treba do 800 mg enkrat na dan po enem ali dveh tednih. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča do 1.200 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Pri zdravljenju starejših bolnikov je potrebna previdnost, saj so informacije o varnosti uporabe zdravila Exalief pri njih omejene.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Exalief pri otrocih starih do 18 let še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (CL_{CR}) na naslednji način:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: prilagajanje odmerka ni potrebno;
- $CL_{CR} 30\text{--}60$ ml/min: začetni odmerek 400 mg vsak drugi dan 2 tedna, nato 400 mg vsak dan. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: pri bolnikih s hudo ledvično okvaro uporaba ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepina niso ocenili (glejte poglavji 4.4 in 5.2), zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Exalief se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ali katerokoli pomožno snov.

Znan atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Exalief je povezana z nekaterimi neželenimi učinki v osrednjem živčevju, kot sta omotica in somnolenca, ki lahko povečajo pogostnost nezgodnih poškodb.

Zdravilo Exalief lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Ob uporabi zdravila Exalief so priporočene dodatne nehormonske oblike kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Če je treba uporabo zdravila Exalief prekiniti, je kot pri drugih antiepileptikih to priporočljivo storiti postopoma, da se zmanjša možnost zvečane pogostnosti epileptičnih napadov.

Sočasna uporaba zdravila Exalief in okskarbazepina ni priporočena, ker lahko povzroči preveliko izpostavljenost aktivnim presnovkom.

Izkušenj z odtegnitvijo antiepileptikov, ki se uporabljajo sočasno z zdravilom Exalief (prehod na samostojno zdravljenje), ni.

Pri 1,1 % celotne populacije bolnikov z epilepsijo, ki so zdravilo Exalief prejeli v študijah dodatnega zdravljenja, nadzorovanih s placebom, se je pojavil izpuščaj. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivosti, je treba zdravljenje z zdravilom Exalief prekiniti.

Pri uporabi eslikarbazepinacetata niso poročali o primerih resnih kožnih reakcij. Pokazali so, da je prisotnost alela HLA-B*1502 pri posameznikih kitajske ali tajske narodnosti, ki prejema karbamazepin, tesno povezana s tveganjem za razvoj Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS). Zato je treba, kadar koli je mogoče, pri posameznikih kitajske ali tajske narodnosti pregledati prisotnost tega alela pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami. Prisotnost alela HLA-B*1502 pri drugih narodnostih je zanemarljiva. Pri belcih alel HLA-B*1502 ni povezan s SJS.

Pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Exalief, se je kot neželeni učinek pojavila hiponatriemija. Hiponatriemija je v večini primerov asimptomatska, vendar jo lahko spremljajo tudi klinični simptomi, kot so poslabšanje epileptičnih napadov, zmedenost in zmanjšana zavest. Pogostnost hiponatriemije se je z večanjem odmerka eslikarbazepinacetata povečala. Pri bolnikih z obstoječo boleznijo ledvic, ki vodi v hiponatriemijo, ali pri bolnikih, ki sočasno prejema zdravila, ki lahko sama povzročajo hiponatriemijo (npr. diuretiki, dezmodipresin), je treba pred zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom in po njem preveriti ravni natrija. Ravni natrija je treba preveriti tudi, če se pojavijo klinični znaki hiponatriemije. Poleg tega je treba ravni natrija določiti tudi pri rutinskih laboratorijskih preiskavah. Če se pojavi klinično pomembna hiponatriemija, je treba uporabo zdravila Exalief prekiniti.

Vpliva zdravila Exalief na primarne generalizirane epileptične napade niso raziskovali. Uporaba pri teh bolnikih torej ni priporočljiva.

V kliničnih študijah z eslikarbazepinacetatom so opazili podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z boleznimi (npr. nizke ravni tiroksina, motnje srčne prevodnosti), povezanimi s podaljšanjem intervala PR, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da so povezana s podaljšanjem intervala PR, morate biti previdni.

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerki pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih je $CL_{CR} < 30$ ml/min, uporaba ni priporočena zaradi nezadostnih podatkov.

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so klinični podatki omejeni, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa farmakokinetičnih in kliničnih podatkov ni, zato je treba pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro zdravilo Exalief uporabljati previdno, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa njegova uporaba ni priporočena.

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za eslikarbazepinacetat. Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in njihovim skrbnikom) je treba svetovati, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnih misli in vedenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin, ki se večinoma izloča z glukuronidacijo. Eslikarbazepin je *in vitro* šibek spodbujevalec encima CYP3A4 in UDP-glukuroniltransferaz. Izkazalo se je, da ima eslikarbazepin in vivo spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem prek sistema CYP3A4. Zato bo pri sočasni uporabi z zdravilom Exalief morda treba povečati odmerek zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Eslikarbazepin ima morda in vivo spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem s konjugacijo z UDP-glukuroniltransferazami. Ob začetku ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Exalief, ali pri spreminjanju njegovega odmerka, lahko doseganje nove ravni encimske aktivnosti traja 2 do 3 tedne. Ta časovni zamik je treba upoštevati, kadar se zdravilo Exalief uporablja tik pred drugimi zdravili, pri katerih je ob sočasni uporabi z zdravilom Exalief treba prilagoditi odmerek, ali v kombinaciji z njimi. Eslikarbazepin zavira delovanje CYP2C19, zato lahko pride do interakcij pri sočasni uporabi velikih odmerkov eslikarbazepinacetata in zdravil, ki jih večinoma presnavlja CYP2C19.

Interakcije z drugimi antiepileptiki

Karbamazepin

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno ter karbamazepina v odmerku 400 mg dvakrat dnevno povzročila povprečno 32-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, kar je najverjetneje posledica indukcije glukuronidacije. Spremembe v izpostavljenosti karbamazepinu ali njegovemu presnovku karbamazepin-epoksidu pa niso zaznali. Glede na odziv posameznega bolnika bo morda treba odmerek zdravila Exalief povečati, kadar se ga uporablja sočasno z karbamazepinom. Izsledki kliničnih študij pri bolnikih kažejo, da sočasno zdravljenje zveča tveganje za naslednje neželene reakcije: diplopija (zabeleženo pri 11,4 % preskušancev, ki so sočasno jemali karbamazepin ter pri 2,4 % preskušancev, ki karbamazepina niso sočasno jemali), nenormalna koordinacija (pri 6,7 % preskušancev, ki so sočasno jemali karbamazepin ter pri 2,7 % preskušancev, ki karbamazepina niso sočasno jemali) in omotica (pri 30,0 % preskušancev, ki so sočasno jemali karbamazepin ter 11,5 % preskušancev, ki karbamazepina niso sočasno jemali). Tveganja za zvečanje pojavnosti drugih specifičnih neželenih učinkov zaradi sočasne uporabe karbamazepina in eslikarbazepinacetata ni mogoče izključiti.

Fenitoin

V študiji pri zdravih osebah je sočasna uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in fenitoina povzročila povprečno 31- do 33-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije glukuronidacije, in povprečno 31- do 35-odstotno povečanje izpostavljenosti fenitoinu, ki je najverjetneje bilo posledica zaviranja CYP2C19. Glede na odziv posameznika bo morda treba odmerek zdravila Exalief povečati in odmerek fenitoina zmanjšati.

Lamotrigin

Glavna presnovna pot eslikarbazepina in lamotrigina je glukuronidacija, zato bi lahko pričakovali interakcije. V študiji pri zdravih osebah, ki so prejemale 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan, so opazili majhno povprečno farmakokinetično interakcijo (izpostavljenost lamotriginu se je povečala za 15 %) med eslikarbazepinacetatom in lamotriginom, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar je lahko zaradi velikih razlik med posamezniki ta učinek pri nekaterih posameznih klinično pomemben.

Topiramat

V študiji pri zdravih osebah sočasne uporabe 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in topiramata ni povzročila pomembne spremembe v izpostavljenosti eslikarbazepinu, vendar so ugotovili 18-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti topiramatu, ki je najverjetneje bilo rezultat zmanjšane biološke uporabnosti topiramata. Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Valproat in levetiracetam

Analiza populacijske farmakokinetike v študijah III. faze pri odraslih bolnikih z epilepsijo je pokazala, da sočasno dajanje valproata ali levetiracetama ne vpliva na izpostavljenost eslikarbazepinu, vendar to ni bilo potrjeno z običajnimi študijami interakcij.

Druga zdravila

Peroralna kontracepcijska sredstva

Pri uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan pri ženskah, ki uporabljajo kombinirana peroralna kontraceptiva, je prišlo do povprečnega 37-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti levonorgestrelu in 42-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti etinilestradiolu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije CYP3A4. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Exalief in do konca trenutnega menstrualnega cikla po prekinitvi zdravljenja uporabljati ustrezno kontracepcijo (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Simvastatin

Študija pri zdravih preskušancih je pokazala povprečno 50-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti simvastatinu pri sočasnem dajanju eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno, kar je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4. Morda bo treba odmerek simvastatina povečati, kadar se ga uporablja sočasno z eslikarbazepinacetatom.

Varfarin

Pri sočasni uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in varfarina so opazili majhno (23-odstotno), vendar statistično pomembno zmanjšanje izpostavljenosti S-varfarinu. Učinka na farmakokinetiko R-varfarina ali na koagulacijo ni bilo. Vendar je zaradi velikih razlik med posamezniki pri interakcijah potrebna posebna pozornost pri spremljanju vrednosti INR v prvih tednih po začetku ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z varfarinom in eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Študija pri zdravih osebah je pokazala, da uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan nima učinka na farmakokinetiko digoksina, kar kaže na to, da eslikarbazepinacetat nima učinka na transportni P-glikoprotein.

Zaviralci monoamin-oksidaze (zaviralci MAO)

Na podlagi strukturne povezave med eslikarbazepinacetatom in tricikličnimi antidepresivi so interakcije med eslikarbazepinacetatom in zaviralci MAO teoretično mogoče.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Tveganja, povezana z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Raziskave so pokazale, da je pri potomcih žensk z epilepsijo razširjenost malformacij dve- do trikrat večja kot pri splošni populaciji, kjer je 3-odstotna. Najpogostejše okvare so razcepljena ustnica, kardiovaskularne malformacije in okvare nevralne cevi. Kombinirano zdravljenje z antiepileptiki je lahko povezano z večjim

tveganjem za kongenitalne malformacije kot samostojno zdravljenje, zato je pomembno uporabiti samostojno zdravljenje, kadar koli je mogoče. Ženske, pri katerih obstaja verjetnost, da bodo zanosile, in ženske v rodni dobi, se morajo posvetovati s specialistom. Pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, je treba potrebo po zdravljenju epilepsije znova oceniti. Zdravljenje z antiepileptiki se ne sme prekiniti nenadoma, saj to lahko povzroči prebojne epileptične napade, ki imajo lahko resne posledice za mater in otroka.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje Plodnost). Če ženska, ki prejema eslikarbazepinacetat, zanosi, ali če načrtuje zanositev, je treba uporabo zdravila Exalief znova pozorno oceniti. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti najmanjše učinkovite odmerke in samostojno zdravljenje, vsaj v prvih treh mesecih nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnostjo povečanega tveganja za malformacije in jim dati priložnost za prenatalne presejalne preglede.

Spremljanje in preventiva

Antiepileptiki lahko prispevajo k pomanjkanju folne kisline, ki je lahko možen prispevajoči vzrok fetalnih nenormalnosti. Pred nosečnostjo in med njo je priporočljivo dajati nadomestke folne kisline. Učinkovitost te nadomestne terapije ni dokazana, zato se lahko posebna antenatalna diagnostika ponudi tudi ženskam, ki uporabljajo nadomestno zdravljenje s folno kislino.

Pri novorojencu

Pri novorojencih so poročali o motnjah strjevanja krvi, ki so jih povzročili antiepileptiki. V zadnjih nekaj tednih nosečnosti in novorojencu je treba preventivno dajati vitamin K1.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Eslikarbazepinacetat ima neželene interakcije s peroralnimi kontraceptivi. Med zdravljenjem in do konca trenutnega menstrualnega cikla po koncu zdravljenja je zato treba uporabljati drugo, učinkovito in varno kontracepcijsko metodo.

Dojenje

Ni znano, ali se eslikarbazepinacetat izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se eslikarbazepin izloča v mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Exalief dojenje prekiniti.

Plodnost

Eslikarbazepin acetat so preskušali pri podganah in miših, da bi ugotovili, ali ima možne neželene učinke na plodnost starševske in F1 generacije. Študija plodnosti pri samcih in samicah podganah je pokazala, da eslikarbazepin acetat oslabi plodnost samic. V študiji plodnosti pri miših so se pokazali učinki na razvoj ploda, vendar pa bi bili učinki lahko tudi posledica zmanjšanja števila rumenih teles (*corpus luteum*) in tako posledično zmanjšanje plodnosti. Pri miših se je zvečala skupna pogostnost pomembnih patoloških sprememb ter pogostnost pomembnih patoloških sprememb na okostju. Učinkov na parametre plodnosti pri F1 generaciji pa pri podganah in miših niso opazili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo omotica, somnolenca ali motnje vida, zlasti ob začetku zdravljenja. Zato je treba bolnike obvestiti, da so lahko njihove fizične in/ali mentalne sposobnosti, ki so potrebne za upravljanje strojev ali vožnjo, zmanjšane, in jim priporočiti, da se tem dejavnostim izogibajo, dokler se ne ugotovi, da ni vpliva na njihovo zmožnost opravljanja teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

V študijah, nadzorovanih s placebom, v katerih je sodelovalo 1.192 odraslih bolnikov s parcialnimi epileptičnimi napadi (856 bolnikov je prejelo eslikarbazepinacetat, 336 pa placebo), so se neželeni učinki

pojavi pri 45,3 % bolnikov, ki so prejeli eslikarbazepinacetat, in pri 24,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Neželene reakcije so bile ponavadi blage do zmerne, pojavljale pa so se predvsem v prvih tednih zdravljenja z eslikarbazepinacetatom.

V spodnji preglednici so neželeni učinki, ki so bili pogostejši kot pri jemanju placeba in ki so se pojavili pri več kot enem bolniku, navedeni po organskih sistemih in pogostnosti:

zelo pogoste $\geq 1/10$, pogoste $\geq 1/100$ do $< 1/10$, občasne $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, redke $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje			zvečan apetit, zmanjšan apetit, hiponatriemija, neravnovesje elektrolitov, kaheksija, dehidracija, debelost	
Psihiatrične motnje			insomnija, apatija, depresija, živčnost, agitacija, razdražljivost, motnje pozornosti/hiperaktivnost, stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja, jok, psihomotorična retardacija, stres, psihotične motnje	
Bolezni živčevja	omotica*, somnolenca	glavobol, nenormalna koordinacija*, motnje pozornosti, tremor	motnje spomina, motnje ravnotežja, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parozmija, neravnovesje avtonomnega živčevja, cerebralna ataksija, cerebralni sindrom, napadi grand mal, periferna nevropatija, motnje ritma faz spanja, nistagmus, motnje govora, disartrija, hipoestezija, agevzija, pekoč občutek	

Očesne bolezni		diplopija*, zamegljen vid	motnje vida, oscilopsija, motnje binokularnega gibanja oči, očesna hiperemija, sakadirano gibanje oči, bolečine v očeh	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavica	bolečine v ušesu, hipoakuzija, tinitus	
Srčne bolezni			palpitacije, bradikardija, sinusna bradikardija	
Žilne bolezni			hipertenzija, hipotenzija, ortostatska hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			disfonija, epistaksa, bolečina v prsnem košu	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje, diareja	dispepsija, gastritis, bolečine v trebuhu, suha usta, neprijeten občutek v trebuhu, abdominalna distenzija, duodenitis, neprijeten občutek v epigastriju, gingivalna hiperplazija, gingivitis, sindrom iritabilnega kolona, melena, odnofagija, neprijeten občutek v želodcu, stomatitis, zobobol	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolezni jeter	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, bolezni nohtov, bolezni kože	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu	
Bolezni sečil			nikturija, okužba sečil	
Motnje reprodukcije in dojk			neredna menstruacija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, motnje pri hoji	sstenija, slabotnost, mrzlica, periferni edem, neželene reakcije na zdravilo, hladne okončine	

Preiskave			znižan krvni tlak, zmanjšana telesna masa, znižan diastolični krvni tlak, zvišan krvni tlak, znižan sistolični krvni tlak, znižan natrij v krvi, znižan hematokrit, znižan hemoglobin, povečan srčni utrip, zvišane transaminaze, zvišani trigliceridi, znižan prosti trijodotironin (T3), znižan prosti tiroksin (T4)	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			toksičnost zdravila, padci, poškodbe sklepov, zastrupitev, poškodbe kože	

* Pri bolnikih, ki so v študijah, nadzorovanih s placebom, sočasno prejemali karbamazepin in eslikarbazepinacetat, so o diplopiji, motnjah koordinacije in omotici poročali pogosteje.

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana s podaljšanjem intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s podaljšanjem intervala PR (npr. AV-blok, sinkopa in bradikardija). Pri bolnikih, ki so prejemali eslikarbazepinacetat, AV-bloka druge ali večje stopnje niso opazili.

Redki neželeni učinki, kot so depresija kostnega mozga, anafilaktične reakcije, hude kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom), sistemski erimatozni lupus ali hude srčne aritmije, se med študijami, nadzorovanimi s placebom programa zdravljenja epilepsije z eslikarbazepinacetatom, niso pojavile. Vendar so o njih poročali pri okskarbazepinu. Zato njihovega pojava po zdravljenju z zdravilom Exalief ni mogoče izključiti.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri nenamernem prevelikem odmerjanju zdravila Exalief so opazili simptome, povezane z osrednjim živčevjem, kot so vrtoglavica, nestabilnost pri hoji in hemipareza. Znanega specifičnega antidota ni. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko in podporno zdravljenje. Če je nujno, se lahko presnovki eslikarbazepinacetata učinkovito odstranijo s hemodializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, derivati karboksamida, oznaka ATC: N03AF04

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizmi delovanja eslikarbazepinacetata niso znani. Vendar elektrofiziološke študije *in vitro* kažejo, da eslikarbazepinacetat in njegovi presnovki stabilizirajo neaktivirano stanje natrijevih napetostnih kanalčkov, pri čemer preprečujejo, da bi se vrnili v aktivirano stanje in posledično vzdržujejo ponavljajoče se sprožanje nevronov.

Farmakodinamični učinek

V nekliničnih modelih, s katerimi je mogoče napovedati učinkovitost antiepileptikov pri človeku, so eslikarbazepinacetat in njegovi aktivni presnovki preprečili razvoj epileptičnih napadov. Pri človeku se farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata kaže predvsem skozi aktivni presnovek eslikarbazepin.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost eslikarbazepinacetata so pokazali v treh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah III. faze pri 1.049 odraslih bolnikih s parcialno epilepsijo, ki se odziva na zdravljenje z enim do tremi antiepileptiki. Oksarbazepin in felbamat v teh študijah nista bila dovoljena kot sočasno zdravljenje. Eslikarbazepinacetat so preizkusili pri odmerkih 400 mg, 800 mg in 1.200 mg enkrat na dan. Eslikarbazepinacetat pri odmerku 800 mg enkrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan je bil bistveno učinkovitejši od placeba pri zmanjšanju pogostnosti epileptičnih napadov v 12-tedenskem vzdrževalnem obdobju. Odstotek bolnikov, pri katerih je prišlo do 50-odstotnega zmanjšanja pogostnosti epileptičnih napadov v vseh študijah III. faze, je 19 % za placebo, 21 % za eslikarbazepinacetat 400 mg, 34 % za eslikarbazepinacetat 800 mg in 36 % za eslikarbazepinacetat 1200 mg na dan.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin. Po peroralni uporabi ostajajo ravni eslikarbazepinacetata v plazmi ponavadi pod mejo določljivosti. Vrednost t_{max} eslikarbazepina se ponavadi doseže 2 do 3 ure po odmerku. Količina presnovkov, ki so jih zaznali v urinu, je ustrezala več kot 90 % odmerka eslikarbazepinacetata, zato biološko uporabnost lahko štejemo za veliko.

Porazdelitev

Sorazmerno malo eslikarbazepina se veže na beljakovine v plazmi (< 40 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Študije *in vitro* so pokazale, da prisotnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida ne vpliva bistveno na vezavo na beljakovine v plazmi. Prisotnost eslikarbazepina ni bistveno vplivala na vezavo varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida.

Biološka transformacija

Eslikarbazepinacetat se s hidrolitično presnovo prvega prehoda skozi jetra hitro in v veliki meri biološko transformira v glavni aktivni presnovek, eslikarbazepin. Najvišje koncentracije eslikarbazepina v plazmi (C_{max}) so dosežene 2–3 ure po odmerku, koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pa po 4 do 5 dneh odmerjanja enkrat na dan, kar je skladno z učinkovitim razpolovnim časom 20–24 h. V študijah pri zdravih osebah je bil razpolovni čas eslikarbazepina 10–20 h, pri odraslih bolnikih z epilepsijo pa 13–20 h. Manj pomembni presnovki v plazmi so R-likarbazepin in okskarbazepin, za katera so ugotovili, da sta aktivna, ter konjugati glukuronske kisline z eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepinom, R-likarbazepinom in okskarbazepinom.

Eslikarbazepinacetat ne vpliva na lastno presnovo ali na svoj očistek.

V študijah z eslikarbazepinom na svežih hepatocitih človeka so opazili blago aktivacijo glukuronidacije, pri kateri sodeluje UGT1A1.

Izločanje

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice, v nespremenjeni obliki in kot glukuronidni konjugat. Eslikarbazepin in njegov glukuronid tvorita skupaj več kot 90 % vseh presnovkov, ki se izločajo z urinom, približno dve tretjini v nespremenjeni obliki in ena tretjina kot glukuronidni konjugat.

Linearnost/nelinearnost

V razponu od 400 do 1.200 mg je farmakokinetika eslikarbazepina linearna in odvisna od odmerka pri zdravih osebah in pri bolnikih.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Farmakokinetični profil eslikarbazepinacetata je nespremenjen pri starejših bolnikih s kreatininskim očistkom > 60 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice. Študija pri bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro je pokazala, da je očistek odvisen od delovanja ledvic. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 60 ml/min, je med zdravljenjem z zdravilom Exalief priporočeno prilagoditi odmerke (glejte poglavje 4.2).

Presnovke eslikarbazepinacetata lahko iz plazme odstranimo s hemodializo.

Jetna okvara

Po večkratnih peroralnih odmerkih so pri zdravih osebah in pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro ocenili farmakokinetiko in presnovo eslikarbazepinacetata. Zmerna jetrna okvara ni vplivala na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepina niso ocenili.

Spol

Študije pri zdravih osebah in bolnikih so pokazale, da spol ne vpliva na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah pri živalih, so se pojavili pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile znatno nižje kot klinične ravni izpostavljenosti eslikarbazepinu (glavnemu in farmakološko aktivnemu presnovku eslikarbazepinacetata). Zato glede na primerjalno izpostavljenost meje varnosti niso bile ugotovljene.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah so opazili znake nefrotoksičnosti, vendar jih v študijah pri miših in psih niso opazili, kar je skladno s poslabšanjem spontane kronične progresivne nefropatije pri tej živalski vrsti.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših in podganah so opazili centrilobularno hipertrofijo jeter, v študijah kancerogenosti pri miših pa so opazili zvečano pogostnost jetrnih tumorjev; te ugotovitve so skladne z indukcijo mikrosomskih encimov v jetrih, kar je učinek, ki ga pri bolnikih, ki so prejeli eslikarbazepinacetat, niso opazili.

Študije genotoksičnosti z eslikarbazepinacetatom ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K 29/32
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete Exalief 600 mg so pakirane v pretisne omote iz ALU/ALU ali ALU/PVC, vložene v kartonske škatle, ki vsebujejo 30 ali 60 tablet.

Tablete Exalief 600 mg so pakirane v steklenice iz HDPE s polipropilensko za otroke varno zaporko, vložene v kartonske škatle, ki vsebujejo 90 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BIAL - Portela & C^a, SA

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

telefon: +351 22 986 61 00

telefaks: +351 22 986 61 99

e-pošta: info@bial.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/520/007-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 21.04.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Exalief 800 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 800 mg eslikarbazepinacetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, podolgovate tablete z vtisnjenim napisom 'ESL 800' na eni strani in zarezo na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Exalief je indicirano kot dodatno zdravljenje pri odraslih s parcialnimi epileptičnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Exalief je treba dodati k obstoječemu zdravljenju z antiepileptiki. Običajni začetni odmerek je 400 mg enkrat na dan, zvečati pa ga je treba do 800 mg enkrat na dan po enem ali dveh tednih. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča do 1.200 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Pri zdravljenju starejših bolnikov je potrebna previdnost, saj so informacije o varnosti uporabe zdravila Exalief pri njih omejene.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Exalief pri otrocih starih do 18 let še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (CL_{CR}) na naslednji način:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: prilagajanje odmerka ni potrebno;
- $CL_{CR} 30\text{--}60$ ml/min: začetni odmerek 400 mg vsak drugi dan 2 tedna, nato 400 mg vsak dan. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: pri bolnikih s hudo ledvično okvaro uporaba ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepina niso ocenili (glejte poglavji 4.4 in 5.2), zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Exalief se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ali katerokoli pomožno snov.

Znan atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Exalief je povezana z nekaterimi neželenimi učinki v osrednjem živčevju, kot sta omotica in somnolenca, ki lahko povečajo pogostnost nezgodnih poškodb.

Zdravilo Exalief lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Ob uporabi zdravila Exalief so priporočene dodatne nehormonske oblike kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Če je treba uporabo zdravila Exalief prekiniti, je kot pri drugih antiepileptikih to priporočljivo storiti postopoma, da se zmanjša možnost zvečane pogostnosti epileptičnih napadov.

Sočasna uporaba zdravila Exalief in okskarbazepina ni priporočena, ker lahko povzroči preveliko izpostavljenost aktivnim presnovkom.

Izkušenj z odtegnitvijo antiepileptikov, ki se uporabljajo sočasno z zdravilom Exalief (prehod na samostojno zdravljenje), ni.

Pri 1,1 % celotne populacije bolnikov z epilepsijo, ki so zdravilo Exalief prejeli v študijah dodatnega zdravljenja, nadzorovanih s placebom, se je pojavil izpuščaj. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivosti, je treba zdravljenje z zdravilom Exalief prekiniti.

Pri uporabi eslikarbazepinacetata niso poročali o primerih resnih kožnih reakcij. Pokazali so, da je prisotnost alela HLA-B*1502 pri posameznikih kitajske ali tajske narodnosti, ki prejema karbamazepin, tesno povezana s tveganjem za razvoj Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS). Zato je treba, kadar koli je mogoče, pri posameznikih kitajske ali tajske narodnosti pregledati prisotnost tega alela pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami. Prisotnost alela HLA-B*1502 pri drugih narodnostih je zanemarljiva. Pri belcih alel HLA-B*1502 ni povezan s SJS.

Pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Exalief, se je kot neželeni učinek pojavila hiponatriemija. Hiponatriemija je v večini primerov asimptomatska, vendar jo lahko spremljajo tudi klinični simptomi, kot so poslabšanje epileptičnih napadov, zmedenost in zmanjšana zavest. Pogostnost hiponatriemije se je z večanjem odmerka eslikarbazepinacetata povečala. Pri bolnikih z obstoječo boleznijo ledvic, ki vodi v hiponatriemijo, ali pri bolnikih, ki sočasno prejema zdravila, ki lahko sama povzročajo hiponatriemijo (npr. diuretiki, dezmodipresin), je treba pred zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom in po njem preveriti ravni natrija. Ravni natrija je treba preveriti tudi, če se pojavijo klinični znaki hiponatriemije. Poleg tega je treba ravni natrija določiti tudi pri rutinskih laboratorijskih preiskavah. Če se pojavi klinično pomembna hiponatriemija, je treba uporabo zdravila Exalief prekiniti.

Vpliva zdravila Exalief na primarne generalizirane epileptične napade niso raziskovali. Uporaba pri teh bolnikih torej ni priporočljiva.

V kliničnih študijah z eslikarbazepinacetatom so opazili podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z boleznimi (npr. nizke ravni tiroksina, motnje srčne prevodnosti), povezanimi s podaljšanjem intervala PR, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da so povezana s podaljšanjem intervala PR, morate biti previdni.

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerki pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih je $CL_{CR} < 30$ ml/min, uporaba ni priporočena zaradi nezadostnih podatkov.

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so klinični podatki omejeni, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa farmakokinetičnih in kliničnih podatkov ni, zato je treba pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro zdravilo Exalief uporabljati previdno, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa njegova uporaba ni priporočena.

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za eslikarbazepinacetat. Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in njihovim skrbnikom) je treba svetovati, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnih misli in vedenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin, ki se večinoma izloča z glukuronidacijo. Eslikarbazepin je *in vitro* šibek spodbujevalec encima CYP3A4 in UDP-glukuroniltransferaz. Izkazalo se je, da ima eslikarbazepin in vivo spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem prek sistema CYP3A4. Zato bo pri sočasni uporabi z zdravilom Exalief morda treba povečati odmerek zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Eslikarbazepin ima morda in vivo spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem s konjugacijo z UDP-glukuroniltransferazami. Ob začetku ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Exalief, ali pri spreminjanju njegovega odmerka, lahko doseganje nove ravni encimske aktivnosti traja 2 do 3 tedne. Ta časovni zamik je treba upoštevati, kadar se zdravilo Exalief uporablja tik pred drugimi zdravili, pri katerih je ob sočasni uporabi z zdravilom Exalief treba prilagoditi odmerek, ali v kombinaciji z njimi. Eslikarbazepin zavira delovanje CYP2C19, zato lahko pride do interakcij pri sočasni uporabi velikih odmerkov eslikarbazepinacetata in zdravil, ki jih večinoma presnavlja CYP2C19.

Interakcije z drugimi antiepileptiki

Karbamazepin

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno ter karbamazepina v odmerku 400 mg dvakrat dnevno povzročila povprečno 32-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, kar je najverjetneje posledica indukcije glukuronidacije. Spremembe v izpostavljenosti karbamazepinu ali njegovemu presnovku karbamazepin-epoksidu pa niso zaznali. Glede na odziv posameznega bolnika bo morda treba odmerek zdravila Exalief povečati, kadar se ga uporablja sočasno z karbamazepinom. Izsledki kliničnih študij pri bolnikih kažejo, da sočasno zdravljenje zveča tveganje za naslednje neželene reakcije: diplopija (zabeleženo pri 11,4 % preskušancev, ki so sočasno jemali karbamazepin ter pri 2,4 % preskušancev, ki karbamazepina niso sočasno jemali), nenormalna koordinacija (pri 6,7 % preskušancev, ki so sočasno jemali karbamazepin ter pri 2,7 % preskušancev, ki karbamazepina niso sočasno jemali) in omotica (pri 30,0 % preskušancev, ki so sočasno jemali karbamazepin ter 11,5 % preskušancev, ki karbamazepina niso sočasno jemali). Tveganja za zvečanje pojavnosti drugih specifičnih neželenih učinkov zaradi sočasne uporabe karbamazepina in eslikarbazepinacetata ni mogoče izključiti.

Fenitoin

V študiji pri zdravih osebah je sočasna uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in fenitoina povzročila povprečno 31- do 33-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije glukuronidacije, in povprečno 31- do 35-odstotno povečanje izpostavljenosti fenitoinu, ki je najverjetneje bilo posledica zaviranja CYP2C19. Glede na odziv posameznika bo morda treba odmerek zdravila Exalief povečati in odmerek fenitoina zmanjšati.

Lamotrigin

Glavna presnovna pot eslikarbazepina in lamotrigina je glukuronidacija, zato bi lahko pričakovali interakcije. V študiji pri zdravih osebah, ki so prejemale 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan, so opazili majhno povprečno farmakokinetično interakcijo (izpostavljenost lamotriginu se je povečala za 15 %) med eslikarbazepinacetatom in lamotriginom, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar je lahko zaradi velikih razlik med posamezniki ta učinek pri nekaterih posameznih klinično pomemben.

Topiramat

V študiji pri zdravih osebah sočasne uporabe 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in topiramata ni povzročila pomembne spremembe v izpostavljenosti eslikarbazepinu, vendar so ugotovili 18-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti topiramatu, ki je najverjetneje bilo rezultat zmanjšane biološke uporabnosti topiramata. Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Valproat in levetiracetam

Analiza populacijske farmakokinetike v študijah III. faze pri odraslih bolnikih z epilepsijo je pokazala, da sočasno dajanje valproata ali levetiracetama ne vpliva na izpostavljenost eslikarbazepinu, vendar to ni bilo potrjeno z običajnimi študijami interakcij.

Druga zdravila

Peroralna kontracepcijska sredstva

Pri uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, je prišlo do povprečnega 37-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti levonorgestrelu in 42-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti etinilestradiolu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije CYP3A4. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Exalief in do konca trenutnega menstrualnega cikla po prekinitvi zdravljenja uporabljati ustrezno kontracepcijo (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Simvastatin

Študija pri zdravih preskušancih je pokazala povprečno 50-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti simvastatinu pri sočasnem dajanju eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno, kar je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4. Morda bo treba odmerek simvastatina povečati, kadar se ga uporablja sočasno z eslikarbazepinacetatom.

Varfarin

Pri sočasni uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in varfarina so opazili majhno (23-odstotno), vendar statistično pomembno zmanjšanje izpostavljenosti S-varfarinu. Učinka na farmakokinetiko R-varfarina ali na koagulacijo ni bilo. Vendar je zaradi velikih razlik med posamezniki pri interakcijah potrebna posebna pozornost pri spremljanju vrednosti INR v prvih tednih po začetku ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z varfarinom in eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Študija pri zdravih osebah je pokazala, da uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan nima učinka na farmakokinetiko digoksina, kar kaže na to, da eslikarbazepinacetat nima učinka na transportni P-glikoprotein.

Zaviralci monoamin-oksidaze (zaviralci MAO)

Na podlagi strukturne povezave med eslikarbazepinacetatom in tricikličnimi antidepresivi so interakcije med eslikarbazepinacetatom in zaviralci MAO teoretično mogoče.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Tveganja, povezana z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Raziskave so pokazale, da je pri potomcih žensk z epilepsijo razširjenost malformacij dve- do trikrat večja kot pri splošni populaciji, kjer je 3-odstotna. Najpogostejše okvare so razcepljena ustnica, kardiovaskularne malformacije in okvare nevralne cevi. Kombinirano zdravljenje z antiepileptiki je lahko povezano z večjim

tveganjem za kongenitalne malformacije kot samostojno zdravljenje, zato je pomembno uporabiti samostojno zdravljenje, kadar koli je mogoče. Ženske, pri katerih obstaja verjetnost, da bodo zanosile, in ženske v rodni dobi, se morajo posvetovati s specialistom. Pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, je treba potrebo po zdravljenju epilepsije znova oceniti. Zdravljenje z antiepileptiki se ne sme prekiniti nenadoma, saj to lahko povzroči prebojne epileptične napade, ki imajo lahko resne posledice za mater in otroka.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje Plodnost). Če ženska, ki prejema eslikarbazepinacetat, zanosi, ali če načrtuje zanositev, je treba uporabo zdravila Exalief znova pozorno oceniti. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti najmanjše učinkovite odmerke in samostojno zdravljenje, vsaj v prvih treh mesecih nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnostjo povečanega tveganja za malformacije in jim dati priložnost za prenatalne presejalne preglede.

Spremljanje in preventiva

Antiepileptiki lahko prispevajo k pomanjkanju folne kisline, ki je lahko možen prispevajoči vzrok fetalnih nenormalnosti. Pred nosečnostjo in med njo je priporočljivo dajati nadomestke folne kisline. Učinkovitost te nadomestne terapije ni dokazana, zato se lahko posebna antenatalna diagnostika ponudi tudi ženskam, ki uporabljajo nadomestno zdravljenje s folno kislino.

Pri novorojencu

Pri novorojencih so poročali o motnjah strjevanja krvi, ki so jih povzročili antiepileptiki. V zadnjih nekaj tednih nosečnosti in novorojencu je treba preventivno dajati vitamin K1.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Eslikarbazepinacetat ima neželene interakcije s peroralnimi kontraceptivi. Med zdravljenjem in do konca trenutnega menstrualnega cikla po koncu zdravljenja je zato treba uporabljati drugo, učinkovito in varno kontracepcijsko metodo.

Dojenje

Ni znano, ali se eslikarbazepinacetat izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se eslikarbazepin izloča v mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Exalief dojenje prekiniti.

Plodnost

Eslikarbazepin acetat so preskušali pri podganah in miših, da bi ugotovili, ali ima možne neželene učinke na plodnost starševske in F1 generacije. Študija plodnosti pri samcih in samicah podganah je pokazala, da eslikarbazepin acetat oslabi plodnost samic. V študiji plodnosti pri miših so se pokazali učinki na razvoj ploda, vendar pa bi bili učinki lahko tudi posledica zmanjšanja števila rumenih teles (*corpus luteum*) in tako posledično zmanjšanje plodnosti. Pri miših se je zvečala skupna pogostnost pomembnih patoloških sprememb ter pogostnost pomembnih patoloških sprememb na okostju. Učinkov na parametre plodnosti pri F1 generaciji pa pri podganah in miših niso opazili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo omotica, somnolenca ali motnje vida, zlasti ob začetku zdravljenja. Zato je treba bolnike obvestiti, da so lahko njihove fizične in/ali mentalne sposobnosti, ki so potrebne za upravljanje strojev ali vožnjo, zmanjšane, in jim priporočiti, da se tem dejavnostim izogibajo, dokler se ne ugotovi, da ni vpliva na njihovo zmožnost opravljanja teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

V študijah, nadzorovanih s placebom, v katerih je sodelovalo 1.192 odraslih bolnikov s parcialnimi epileptičnimi napadi (856 bolnikov je prejelo eslikarbazepinacetat, 336 pa placebo), so se neželeni učinki

pojavi pri 45,3 % bolnikov, ki so prejeli eslikarbazepinacetat, in pri 24,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Neželene reakcije so bile ponavadi blage do zmerne, pojavljale pa so se predvsem v prvih tednih zdravljenja z eslikarbazepinacetatom.

V spodnji preglednici so neželeni učinki, ki so bili pogostejši kot pri jemanju placeba in ki so se pojavili pri več kot enem bolniku, navedeni po organskih sistemih in pogostnosti:

zelo pogoste $\geq 1/10$, pogoste $\geq 1/100$ do $< 1/10$, občasne $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, redke $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje			zvečan apetit, zmanjšan apetit, hiponatriemija, neravnovesje elektrolitov, kaheksija, dehidracija, debelost	
Psihiatrične motnje			insomnija, apatija, depresija, živčnost, agitacija, razdražljivost, motnje pozornosti/hiperaktivnost, stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja, jok, psihomotorična retardacija, stres, psihotične motnje	
Bolezni živčevja	omotica*, somnolenca	glavobol, nenormalna koordinacija*, motnje pozornosti, tremor	motnje spomina, motnje ravnotežja, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parozmija, neravnovesje avtonomnega živčevja, cerebralna ataksija, cerebralni sindrom, napadi grand mal, periferna nevropatija, motnje ritma faz spanja, nistagmus, motnje govora, disartrija, hipoestezija, agevzija, pekoč občutek	

Očesne bolezni		diplopija*, zamegljen vid	motnje vida, oscilopsija, motnje binokularnega gibanja oči, očesna hiperemija, sakadirano gibanje oči, bolečine v očeh	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavica	bolečine v ušesu, hipoakuzija, tinitus	
Srčne bolezni			palpitacije, bradikardija, sinusna bradikardija	
Žilne bolezni			hipertenzija, hipotenzija, ortostatska hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			disfonija, epistaksa, bolečina v prsnem košu	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje, diareja	dispepsija, gastritis, bolečine v trebuhu, suha usta, neprijeten občutek v trebuhu, abdominalna distenzija, duodenitis, neprijeten občutek v epigastriju, gingivalna hiperplazija, gingivitis, sindrom iritabilnega kolona, melena, odnofagija, neprijeten občutek v želodcu, stomatitis, zobobol	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolezni jeter	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, bolezni nohtov, bolezni kože	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu	
Bolezni sečil			nikturija, okužba sečil	
Motnje reprodukcije in dojk			neredna menstruacija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, motnje pri hoji	astenija, slabotnost, mrzlica, periferni edem, neželene reakcije na zdravilo, hladne okončine	

Preiskave			znižan krvni tlak, zmanjšana telesna masa, znižan diastolični krvni tlak, zvišan krvni tlak, znižan sistolični krvni tlak, znižan natrij v krvi, znižen hematokrit, znižen hemoglobin, povečan srčni utrip, zvišane transaminaze, zvišani trigliceridi, znižen prosti trijodotironin (T3), znižen prosti tiroksin (T4)	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			toksičnost zdravila, padci, poškodbe sklepov, zastrupitev, poškodbe kože	

* Pri bolnikih, ki so v študijah, nadzorovanih s placebom, sočasno prejemali karbamazepin in eslikarbazepinacetat, so o diplopiji, motnjah koordinacije in omotici poročali pogosteje.

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana s podaljšanjem intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s podaljšanjem intervala PR (npr. AV-blok, sinkopa in bradikardija). Pri bolnikih, ki so prejemali eslikarbazepinacetat, AV-bloka druge ali večje stopnje niso opazili.

Redki neželeni učinki, kot so depresija kostnega mozga, anafilaktične reakcije, hude kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom), sistemski erimatozni lupus ali hude srčne aritmije, se med študijami, nadzorovanimi s placebom programa zdravljenja epilepsije z eslikarbazepinacetatom, niso pojavile. Vendar so o njih poročali pri okskarbazepinu. Zato njihovega pojava po zdravljenju z zdravilom Exalief ni mogoče izključiti.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri nenamernem prevelikem odmerjanju zdravila Exalief so opazili simptome, povezane z osrednjim živčevjem, kot so vrtoglavica, nestabilnost pri hoji in hemipareza. Znanega specifičnega antidota ni. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko in podporno zdravljenje. Če je nujno, se lahko presnovki eslikarbazepinacetata učinkovito odstranijo s hemodializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, derivati karboksamida, oznaka ATC: N03AF04

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizmi delovanja eslikarbazepinacetata niso znani. Vendar elektrofiziološke študije *in vitro* kažejo, da eslikarbazepinacetat in njegovi presnovki stabilizirajo neaktivirano stanje natrijevih napetostnih kanalčkov, pri čemer preprečujejo, da bi se vrnili v aktivirano stanje in posledično vzdržujejo ponavljajoče se sprožanje nevronov.

Farmakodinamični učinek

V nekliničnih modelih, s katerimi je mogoče napovedati učinkovitost antiepileptikov pri človeku, so eslikarbazepinacetat in njegovi aktivni presnovki preprečili razvoj epileptičnih napadov. Pri človeku se farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata kaže predvsem skozi aktivni presnovek eslikarbazepin.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost eslikarbazepinacetata so pokazali v treh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah III. faze pri 1.049 odraslih bolnikih s parcialno epilepsijo, ki se odziva na zdravljenje z enim do tremi antiepileptiki. Oksarbazepin in felbamat v teh študijah nista bila dovoljena kot sočasno zdravljenje. Eslikarbazepinacetat so preizkusili pri odmerkih 400 mg, 800 mg in 1.200 mg enkrat na dan. Eslikarbazepinacetat pri odmerku 800 mg enkrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan je bil bistveno učinkovitejši od placeba pri zmanjšanju pogostnosti epileptičnih napadov v 12-tedenskem vzdrževalnem obdobju. Odstotek bolnikov, pri katerih je prišlo do 50-odstotnega zmanjšanja pogostnosti epileptičnih napadov v vseh študijah III. faze, je 19 % za placebo, 21 % za eslikarbazepinacetat 400 mg, 34 % za eslikarbazepinacetat 800 mg in 36 % za eslikarbazepinacetat 1200 mg na dan.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin. Po peroralni uporabi ostajajo ravni eslikarbazepinacetata v plazmi ponavadi pod mejo določljivosti. Vrednost $t_{\max}$ eslikarbazepina se ponavadi doseže 2 do 3 ure po odmerku. Količina presnovkov, ki so jih zaznali v urinu, je ustrezala več kot 90 % odmerka eslikarbazepinacetata, zato biološko uporabnost lahko štejemo za veliko.

Porazdelitev

Sorazmerno malo eslikarbazepina se veže na beljakovine v plazmi (< 40 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Študije *in vitro* so pokazale, da prisotnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida ne vpliva bistveno na vezavo na beljakovine v plazmi. Prisotnost eslikarbazepina ni bistveno vplivala na vezavo varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida.

Biološka transformacija

Eslikarbazepinacetat se s hidrolitično presnovo prvega prehoda skozi jetra hitro in v veliki meri biološko transformira v glavni aktivni presnovek, eslikarbazepin. Najvišje koncentracije eslikarbazepina v plazmi ($C_{\max}$) so dosežene 2–3 ure po odmerku, koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pa po 4 do 5 dneh odmerjanja enkrat na dan, kar je skladno z učinkovitim razpolovnim časom 20–24 h. V študijah pri zdravih osebah je bil razpolovni čas eslikarbazepina 10–20 h, pri odraslih bolnikih z epilepsijo pa 13–20 h. Manj pomembni presnovki v plazmi so R-likarbazepin in okskarbazepin, za katera so ugotovili, da sta aktivna, ter konjugati glukuronske kisline z eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepinom, R-likarbazepinom in okskarbazepinom.

Eslikarbazepinacetat ne vpliva na lastno presnovo ali na svoj očistek.

V študijah z eslikarbazepinom na svežih hepatocitih človeka so opazili blago aktivacijo glukuronidacije, pri kateri sodeluje UGT1A1.

Izločanje

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice, v nespremenjeni obliki in kot glukuronidni konjugat. Eslikarbazepin in njegov glukuronid tvorita skupaj več kot 90 % vseh presnovkov, ki se izločajo z urinom, približno dve tretjini v nespremenjeni obliki in ena tretjina kot glukuronidni konjugat.

Linearnost/nelinearnost

V razponu od 400 do 1.200 mg je farmakokinetika eslikarbazepina linearna in odvisna od odmerka pri zdravih osebah in pri bolnikih.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Farmakokinetični profil eslikarbazepinacetata je nespremenjen pri starejših bolnikih s kreatininskim očistkom > 60 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice. Študija pri bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro je pokazala, da je očistek odvisen od delovanja ledvic. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 60 ml/min, je med zdravljenjem z zdravilom Exalief priporočeno prilagoditi odmerke (glejte poglavje 4.2).

Presnovke eslikarbazepinacetata lahko iz plazme odstranimo s hemodializo.

Jetrna okvara

Po večkratnih peroralnih odmerkih so pri zdravih osebah in pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro ocenili farmakokinetiko in presnovo eslikarbazepinacetata. Zmerna jetrna okvara ni vplivala na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepina niso ocenili.

Spol

Študije pri zdravih osebah in bolnikih so pokazale, da spol ne vpliva na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah pri živalih, so se pojavili pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile znatno nižje kot klinične ravni izpostavljenosti eslikarbazepinu (glavnemu in farmakološko aktivnemu presnovku eslikarbazepinacetata). Zato glede na primerjalno izpostavljenost meje varnosti niso bile ugotovljene.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah so opazili znake nefrotoksičnosti, vendar jih v študijah pri miših in psih niso opazili, kar je skladno s poslabšanjem spontane kronične progresivne nefropatije pri tej živalski vrsti.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših in podganah so opazili centrilobularno hipertrofijo jeter, v študijah kancerogenosti pri miših pa so opazili zvečano pogostnost jetrnih tumorjev; te ugotovitve so skladne z indukcijo mikrosomskih encimov v jetrih, kar je učinek, ki ga pri bolnikih, ki so prejeli eslikarbazepinacetat, niso opazili.

Študije genotoksičnosti z eslikarbazepinacetatom ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K 29/32
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete Exalief 800 mg so pakirane v pretisne omote iz ALU/ALU ali ALU/PVC, vložene v kartonske škatle, ki vsebujejo 20, 30, 60 ali 90 tablet.

Tablete Exalief 800 mg so pakirane v steklenice iz HDPE s polipropilensko za otroke varno zaporko, vložene v kartonske škatle, ki vsebujejo 90 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BIAL - Portela & C^a, SA

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

telefon: +351 22 986 61 00

telefaks: +351 22 986 61 99

e-pošta: info@bial.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/520/012-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 21.04.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu/>.

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo izvedel študije in dodatne farmakovigilancijske aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v različici 4.0 načrta za obvladovanje tveganja (RMP), predloženem v modulu 1.8.2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernicami CHMP o sistemih za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini mora biti posodobljen RMP predložen hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilancijskem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI Škatla s 7, 14 ali 28 tabletami
1. IME ZDRAVILA Exalief 400 mg tablete eslikarbazepinacetat
2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN Ena tableta vsebuje 400 mg eslikarbazepinacetata.
3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI
4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA 7 tablet 14 tablet 28 tablet
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA peroralna uporaba Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA
8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA EXP
9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/520/001 7 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/520/002 14 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/520/003 28 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/520/004 7 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/520/005 14 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/520/006 28 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Exalief 400 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

Pretisni omot iz ALU/ALU

Pretisni omot iz PVC/ALU

1. IME ZDRAVILA

Exalief 400 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIAL

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla s 30 ali 60 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Exalief 600 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 600 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet
60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/520/007 30 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/520/008 60 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/520/009 30 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/520/010 60 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exalief 600 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

Pretisni omot iz ALU/ALU

Pretisni omot iz PVC/ALU

1. IME ZDRAVILA

Exalief 600 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIAL

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Škatla za steklenice iz HPDE in steklenice iz HPDE, ki vsebujejo 90 tablet

1. IME ZDRAVILA

Exalief 600 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 600 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/520/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exalief 600 mg

(samo zunanja ovojnina)

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 20, 30, 60 ali 90 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Exalief 800 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 800 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

20 tablet
30 tablet
60 tablet
90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/520/012	20 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/520/013	30 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/520/014	60 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/520/015	90 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/520/016	20 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/520/017	30 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/520/018	60 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/520/019	90 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Exalief 800 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

Pretisni omot iz ALU/ALU

Pretisni omot iz PVC/ALU

1. IME ZDRAVILA

Exalief 800 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIAL

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Škatla za steklenice iz HPDE in steklenice iz HPDE, ki vsebujejo 90 tablet

1. IME ZDRAVILA

Exalief 800 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 800 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/520/020

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Exalief 800 mg

(samo zunanja ovojnina)

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Exalief 400 mg tablete

eslikarbazepinacetat

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Exalief in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Exalief
3. Kako jemati zdravilo Exalief
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Exalief
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO EXALIEF IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Exalief spada v skupino zdravil, imenovanih antiepileptiki, uporablja pa se za zdravljenje epilepsije, bolezni, pri kateri imajo bolniki ponavljajoče se epileptične napade.

Zdravilo Exalief se uporablja pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo druga zdravila proti epilepsiji in imajo še vedno epileptične napade, ki prizadenejo en del možganov (parcialne epileptične napade). Tem epileptičnim napadom lahko sledijo epileptični napadi, ki prizadenejo celotne možgane (sekundarna generalizacija), vendar ni nujno.

Zdravilo Exalief vam je zdravnik predpisal za zmanjševanje števila epileptičnih napadov.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO EXALIEF

Ne jemljite zdravila Exalief, če:

- ste alergični (preobčutljivi) na zdravilno učinkovino (eslikarbazepinacetat), druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ali okskarbazepin, zdravili za zdravljenje epilepsije) ali katerikoli sestavino zdravila
- imate določeno vrsto okvare srčnega ritma (atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje)

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Exalief

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.
- se pojavijo zmedenost, poslabšanje epileptičnih napadov ali zmanjšana zavest, kar so lahko znaki nizkih ravni soli v krvi.

Povejte svojemu zdravniku, če:

- imate težave z ledvicami. Zdravnik vam bo morda prilagodil odmere zdravila. Zdravilo Exalief ni priporočeno pri bolnikih s hudo ledvično boleznijo.
- imate težave z jetri. Zdravilo Exalief ni priporočeno pri bolnikih s hudimi težavami z jetri.

- jemljete katero koli zdravilo, ki lahko povzroči spremembe elektrokardiograma (EKG), imenovane podaljšanje intervala PR. Če niste prepričani, ali lahko katera koli zdravila, ki jih jemljete, imajo takšen učinek, se posvetujte z zdravnikom.
- imate bolezen srca, kot sta srčno popuščanje ali srčna kap.
- če imate epileptične napade, ki se začnejo z razširjenim razelektrenjem, ki zajame obe polovici možganov.

Zaradi zdravila Exalief ste lahko omotični ali dremavi ali oboje, zlasti na začetku zdravljenja. Med jemanjem zdravila Exalief bodite posebno previdni, da preprečite nezgodne poškodbe (padce).

Majhno število ljudi, ki jemljejo antiepileptike, ima misli o samopoškodbah in samomorilne misli. Če boste kadarkoli med jemanjem zdravila Exalief imeli takšne misli, takoj obvestite zdravnika.

Otroci

Zdravilo Exalief se ne sme dajati otrokom ali mladostnikom.

Jemanje drugih zdravil

- Povejte zdravniku, če jemljete fenitoin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), ker bo morda moral prilagoditi odmerek.
- Povejte zdravniku, če jemljete karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek; med jemanjem zdravila Exalief se lahko poveča pogostnost naslednjih neželenih učinkov: dvojni vid, nenormalna koordinacija in omotica.
- Povejte zdravniku, če jemljete simvastatin (zdravilo za zniževanje koncentracije holesterola v krvi), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek.
- Povejte zdravniku, če jemljete zdravilo za redčenje krvi varfarin.
- Povejte zdravniku, če jemljete triciklične antidepresive, npr. amitriptilin.
- Povejte zdravniku, če jemljete hormonske/peroralne kontraceptive. Hormonski kontraceptivi, kot so kontracepcijske tablete, so lahko zaradi zdravila Exalief manj učinkovita. Zato je med jemanjem zdravila Exalief in do konca trenutnega menstrualnega cikla po končanem zdravljenju priporočeno uporabljati drugo obliko varne in učinkovite kontracepcije.
- Ne jemljite okskarbazepina (zdravila za zdravljenje epilepsije) skupaj z zdravilom Exalief, saj ni znano, ali je sočasno jemanje teh dveh zdravil varno.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To je samo previdnostni ukrep, če bi katerokoli od njih motilo delovanje zdravila Exalief ali če bi zdravilo Exalief vplivalo na njihov učinek.

Jemanje zdravila Exalief skupaj s hrano in pijačo

Tablete Exalief lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Takoj povejte svojemu zdravniku, če ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravilo Exalief lahko jemljete med nosečnostjo samo, če vam tako naroči zdravnik.

Raziskave so pokazale zvečano tveganje za okvare ploda pri otrocih žensk, ki jemljejo zdravila za zdravljenje epilepsije. Po drugi strani se zdravljenje z antiepileptiki ne sme prekiniti, saj je poslabšanje bolezni lahko škodljivo za mater in nerojenega otroka.

Med jemanjem zdravila Exalief ne dojite. Ni znano, ali zdravilo prehaja v materino mleko.

Nasveti glede kontracepcije so v poglavju »Jemanje drugih zdravil«.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Exalief ste lahko omotični ali dremavi in utegnete imeti motnje vida, zlasti na začetku zdravljenja. Če to opazite, ne vozite avtomobila niti ne upravljajte orodij ali strojev.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO EXALIEF

Pri jemanju zdravila Exalief natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli

Za odrasle obstajata dva režima odmerjanja:

Odmerek ob začetku zdravljenja

400 mg enkrat na dan en ali dva tedna, nato se odmerek zveča na vzdrževalni odmerek. Zdravnik se bo odločil, ali boste ta odmerek prejeli en teden ali dva.

Vzdrževalni odmerek

Običajni vzdrževalni odmerek je 800 mg enkrat na dan.

Glede na vaš odziv na zdravilo Exalief vam zdravnik lahko odmerek zveča na 1.200 mg enkrat na dan.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Če ste starejša oseba, bo zdravnik določil ustrezeni odmerek za vas.

Bolniki, ki imajo težave z ledvicami

Če imate težave z ledvicami, vam bodo ponavadi dali manjši odmerek zdravila Exalief. Zdravnik bo določil odmerek, ki je ustrezen za vas. Uporaba zdravila Exalief ni priporočena, če imate hude težave z ledvicami.

Bolniki, ki imajo težave z jetri

Odmerjanje je enako kot za odrasle. Vendar uporaba zdravila Exalief ni priporočena, če imate hude težave z jetri. Če ste negotovi glede odmerka, ki bi ga morali prejemanje, se posvetujte z zdravnikom.

Način in pot uporabe

Tablete pogoltnite cele, s kozarcem vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Exalief, kot bi smeli

Če ponesreči vzamete več zdravila Exalief, kot bi smeli, takoj povejte zdravniku ali pojdite na oddelek za nujno zdravstveno pomoč. S seboj vzemite škatlo z zdravili. Tako bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Exalief

Če pozabite vzeti tableto, jo vzemite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte jemanje kot ponavadi. Ne vzemite dvojnega odmerka, da nadomestite pozabljenega.

Če ste prenehali jemati zdravilo Exalief

Tablet ne prenehajte jemati nenadoma. Drugače obstaja tveganje za pogostejše epileptične napade. Zdravnik se bo odločil, koliko časa morate jemati zdravilo Exalief. Če se zdravnik odloči, da morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Exalief, bo odmerek postopoma zmanjšal. Pomembno je, da zdravljenje končate tako, kot vam je naročil zdravnik, sicer se lahko simptomi poslabšajo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Exalief neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji neželeni učinki so lahko zelo resni. Če se pojavijo, nehajte jemati zdravilo Exalief in takoj povejte zdravniku ali pojdite v bolnišnico, saj morda potrebujete nujno zdravniško pomoč:

- izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije;

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način:

zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov),

pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov),

občasni (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov),

redki (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov),

zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov),

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Zelo pogosti neželeni učinki so:

- občutek omotice ali zaspanosti.

Pogosti neželeni učinki so:

- občutek nestabilnosti ali vrtenja ali lebdenja,
- slabost ali bruhanje,
- glavobol,
- driska,
- dvojni ali zamegljen vid,
- težave pri koncentraciji,
- občutek pomanjkanja energije ali utrujenosti,
- tresenje,
- nerodnost,
- kožni izpuščaj,
- otrplost in mravljinčenje v dlaneh in stopalih.

Občasni neželeni učinki so:

- preobčutljivost,
- poslabšanje epileptičnih napadov,
- premalo aktivna ščitnica. Simptomi vključujejo slabo prenašanje mraza, povečanje jezika, tenke in krhke nohte ali lase ter nizko telesno temperaturo,
- zvišane ravni maščob v krvnem obtoku,
- težave s spanjem,
- težave z jetri,
- visok ali nizek krvni tlak ali padec krvnega tlaka ob vstajanju,
- krvne preiskave, ki kažejo, da imate nizke ravni soli ali natrija v krvi ali zmanjšano število eritrocitov,
- dehidracija,
- spremembe premikanja oči, zamegljen vid, rdeče oči ali bolečine v očeh,
- padeči,
- slab spomin ali pozabljenost,
- jok, potrtnost, živčnost ali zmedenost, pomanjkanje zanimanja ali občutkov,
- nezmožnost govora, pisanja ali razumevanja izgovorjenih ali napisanih besed,
- agitacija,
- razdražljivost,
- spremembe razpoloženja ali blodnje,
- težave pri govoru,
- krvavitve iz nosu,
- bolečina v prsnem košu,
- izguba telesne mase in splošno slabo zdravje (kaheksija),
- občutek otrplosti v kateremkoli delu telesa,
- pekoč občutek,

- motnje voha in/ali okušanja,
- bolečine ali zvenenje v ušesih,
- otekanje nog in rok,
- zgaga, prebavne težave, bolečine v trebuhu, napihnjenost ali neprijeten občutek v trebuhu ali suha usta,
- kri v blatu,
- vnete dlesni, vnetje v ustih ali zobobol,
- bolečine pri požiranju,
- potenje ali suha koža,
- spremembe na nohtih ali koži (npr. rdeča koža),
- izguba las,
- neredna menstruacija,
- zvečana tvorba urina ponoči,
- okužba sečil,
- splošno slabo počutje ali mrzlica,
- zvečan ali zmanjšan apetit,
- izguba ali izjemno povečanje telesne mase,
- bolečine v mišicah,
- bolečine v hrbtu ali vratu,
- hladne okončine,
- hitrejši, počasnejši ali nereden srčni utrip,
- zaspanost,
- nevrološke motnje gibanja, pri katerih se mišice krčijo, kar povzroča zvijanje in ponavljajoče se gibe ali nenormalno držo. Simptomi vključujejo tresenje, bolečine in krče,
- sindrom razdražljivega kolona (dela debelega črevesa). Simptomi vključujejo kronične trebušne krče in drisko ali zaprtje.

Redki neželeni učinki so:

- zmanjšanje števila trombocitov, ki zveča tveganje za krvavitve ali modrice,
- hude bolečine v hrbtu ali trebuhu,
- zmanjšanje števila levkocitov, zaradi katerega so okužbe verjetnejše.

Uporaba zdravila Exalief je povezana z nenormalnim pojavom pri elektrokardiogramu (EKG), imenovanim povečanje intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s tem pojavom (npr. omedlevica in upočasnitev srčnega utripa).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA EXALIEF

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Exalief ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škafli poleg oznake »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Exalief

- Zdravilna učinkovina je eslikarbazepinacetat. Ena tableta vsebuje 400 mg eslikarbazepinacetata.
- Pomožne snovi so povidon K 29/32, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Exalief in vsebina pakiranja

Tablete Exalief 400 mg so bele, okrogle in bikonveksne. Na eni strani je vtisnjen napis 'ESL 400', na drugi pa je zareza. Zareza zgolj pomaga pri lomljenju tablete, da jo lažje pogoltnete, in ni namenjena deljenju tablete na enaka odmerka.

Tablete so pakirane v pretisne omote v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 7, 14 ali 28 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

NAVODILO ZA UPORABO

Exalief 600 mg tablete

eslikarbazepinacetat

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Exalief in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Exalief
3. Kako jemati zdravilo Exalief
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Exalief
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO EXALIEF IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Exalief spada v skupino zdravil, imenovanih antiepileptiki, uporablja pa se za zdravljenje epilepsije, bolezni, pri kateri imajo bolniki ponavljajoče se epileptične napade.

Zdravilo Exalief se uporablja pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo druga zdravila proti epilepsiji in imajo še vedno epileptične napade, ki prizadenejo en del možganov (parcialne epileptične napade). Tem epileptičnim napadom lahko sledijo epileptični napadi, ki prizadenejo celotne možgane (sekundarna generalizacija), vendar ni nujno.

Zdravilo Exalief vam je zdravnik predpisal za zmanjševanje števila epileptičnih napadov.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO EXALIEF

Ne jemljite zdravila Exalief, če:

- ste alergični (preobčutljivi) na zdravilno učinkovino (eslikarbazepinacetat), druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ali okskarbazepin, zdravili za zdravljenje epilepsije) ali katerikoli sestavino zdravila
- imate določeno vrsto okvare srčnega ritma (atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje)

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Exalief

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.
- se pojavijo zmedenost, poslabšanje epileptičnih napadov ali zmanjšana zavest, kar so lahko znaki nizkih ravni soli v krvi.

Povejte svojemu zdravniku, če:

- imate težave z ledvicami. Zdravnik vam bo morda prilagodil odmere zdravila. Zdravilo Exalief ni priporočeno pri bolnikih s hudo ledvično boleznijo.
- imate težave z jetri. Zdravilo Exalief ni priporočeno pri bolnikih s hudimi težavami z jetri.

- jemljete katero koli zdravilo, ki lahko povzroči spremembe elektrokardiograma (EKG), imenovane podaljšanje intervala PR. Če niste prepričani, ali lahko katera koli zdravila, ki jih jemljete, imajo takšen učinek, se posvetujte z zdravnikom.
- imate bolezen srca, kot sta srčno popuščanje ali srčna kap.
- če imate epileptične napade, ki se začnejo z razširjenim razelektrenjem, ki zajame obe polovici možganov.

Zaradi zdravila Exalief ste lahko omotični ali dremavi ali oboje, zlasti na začetku zdravljenja. Med jemanjem zdravila Exalief bodite posebno previdni, da preprečite nezgodne poškodbe (padce).

Majhno število ljudi, ki jemljejo antiepileptike, ima misli o samopoškodbah in samomorilne misli. Če boste kadarkoli med jemanjem zdravila Exalief imeli takšne misli, takoj obvestite zdravnika.

Otroci

Zdravilo Exalief se ne sme dajati otrokom ali mladostnikom.

Jemanje drugih zdravil

- Povejte zdravniku, če jemljete fenitoin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), ker bo morda moral prilagoditi odmerek.
- Povejte zdravniku, če jemljete karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek; med jemanjem zdravila Exalief se lahko poveča pogostnost naslednjih neželenih učinkov : dvojni vid, nenormalna koordinacija in omotica.
- Povejte zdravniku, če jemljete simvastatin (zdravilo za zniževanje koncentracije holesterola v krvi), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek.
- Povejte zdravniku, če jemljete zdravilo za redčenje krvi varfarin.
- Povejte zdravniku, če jemljete triciklične antidepresive, npr. amitriptilin.
- Povejte zdravniku, če jemljete hormonske/peroralne kontraceptive. Hormonski kontraceptivi, kot so kontracepcijske tablete, so lahko zaradi zdravila Exalief manj učinkovita. Zato je med jemanjem zdravila Exalief in do konca trenutnega menstrualnega cikla po končanem zdravljenju priporočeno uporabljati drugo obliko varne in učinkovite kontracepcije.
- Ne jemljite okskarbazepina (zdravila za zdravljenje epilepsije) skupaj z zdravilom Exalief, saj ni znano, ali je sočasno jemanje teh dveh zdravil varno.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To je samo previdnostni ukrep, če bi katerokoli od njih motilo delovanje zdravila Exalief ali če bi zdravilo Exalief vplivalo na njihov učinek.

Jemanje zdravila Exalief skupaj s hrano in pijačo

Tablete Exalief lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Takoj povejte svojemu zdravniku, če ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravilo Exalief lahko jemljete med nosečnostjo samo, če vam tako naroči zdravnik.

Raziskave so pokazale zvečano tveganje za okvare ploda pri otrocih žensk, ki jemljejo zdravila za zdravljenje epilepsije. Po drugi strani se zdravljenje z antiepileptiki ne sme prekiniti, saj je poslabšanje bolezni lahko škodljivo za mater in nerojenega otroka.

Med jemanjem zdravila Exalief ne dojite. Ni znano, ali zdravilo prehaja v materino mleko.

Nasveti glede kontracepcije so v poglavju »Jemanje drugih zdravil«.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Exalief ste lahko omotični ali dremavi in utegnete imeti motnje vida, zlasti na začetku zdravljenja. Če to opazite, ne vozite avtomobila niti ne upravljajte orodij ali strojev.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO EXALIEF

Pri jemanju zdravila Exalief natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli

Za odrasle obstajata dva režima odmerjanja:

Odmerek ob začetku zdravljenja

400 mg enkrat na dan en ali dva tedna, nato se odmerek zveča na vzdrževalni odmerek. Zdravnik se bo odločil, ali boste ta odmerek prejeli en teden ali dva.

Vzdrževalni odmerek

Običajni vzdrževalni odmerek je 800 mg enkrat na dan.

Glede na vaš odziv na zdravilo Exalief vam zdravnik lahko odmerek zveča na 1.200 mg enkrat na dan.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Če ste starejša oseba, bo zdravnik določil ustrezeni odmerek za vas.

Bolniki, ki imajo težave z ledvicami

Če imate težave z ledvicami, vam bodo ponavadi dali manjši odmerek zdravila Exalief. Zdravnik bo določil odmerek, ki je ustrezen za vas. Uporaba zdravila Exalief ni priporočena, če imate hude težave z ledvicami.

Bolniki, ki imajo težave z jetri

Odmerjanje je enako kot za odrasle. Vendar uporaba zdravila Exalief ni priporočena, če imate hude težave z jetri. Če ste negotovi glede odmerka, ki bi ga morali prejeli, se posvetujte z zdravnikom.

Način in pot uporabe

Tablete pogoltnite cele, s kozarcem vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Exalief, kot bi smeli

Če ponesreči vzamete več zdravila Exalief, kot bi smeli, takoj povejte zdravniku ali pojdite na oddelek za nujno zdravstveno pomoč. S seboj vzemite škatlo z zdravili. Tako bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Exalief

Če pozabite vzeti tableto, jo vzemite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte jemanje kot ponavadi. Ne vzemite dvojnega odmerka, da nadomestite pozabljenega.

Če ste prenehali jemati zdravilo Exalief

Tablet ne prenehajte jemati nenadoma. Drugače obstaja tveganje za pogostejše epileptične napade. Zdravnik se bo odločil, koliko časa morate jemati zdravilo Exalief. Če se zdravnik odloči, da morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Exalief, bo odmerek postopoma zmanjšal. Pomembno je, da zdravljenje končate tako, kot vam je naročil zdravnik, sicer se lahko simptomi poslabšajo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Exalief neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji neželeni učinki so lahko zelo resni. Če se pojavijo, nehajte jemati zdravilo Exalief in takoj povejte zdravniku ali pojdite v bolnišnico, saj morda potrebujete nujno zdravniško pomoč:

- izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije;

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način:

zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov),

pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov),

občasni (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov),

redki (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov),

zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov),

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Zelo pogosti neželeni učinki so:

- občutek omotice ali zaspanosti.

Pogosti neželeni učinki so:

- občutek nestabilnosti ali vrtenja ali lebdenja,
- slabost ali bruhanje,
- glavobol,
- driska,
- dvojni ali zamegljen vid,
- težave pri koncentraciji,
- občutek pomanjkanja energije ali utrujenosti,
- tresenje,
- nerodnost,
- kožni izpuščaj,
- otrplost in mravljinčenje v dlaneh in stopalih.

Občasni neželeni učinki so:

- preobčutljivost,
- poslabšanje epileptičnih napadov,
- premalo aktivna ščitnica. Simptomi vključujejo slabo prenašanje mraza, povečanje jezika, tenke in krhke nohte ali lase ter nizko telesno temperaturo,
- zvišane ravni maščob v krvnem obtoku,
- težave s spanjem,
- težave z jetri,
- visok ali nizek krvni tlak ali padec krvnega tlaka ob vstajanju,
- krvne preiskave, ki kažejo, da imate nizke ravni soli ali natrija v krvi ali zmanjšano število eritrocitov,
- dehidracija,
- spremembe premikanja oči, zamegljen vid, rdeče oči ali bolečine v očeh,
- padei,
- slab spomin ali pozabljenost,
- jok, potrtnost, živčnost ali zmedenost, pomanjkanje zanimanja ali občutkov,
- nezmožnost govora, pisanja ali razumevanja izgovorjenih ali napisanih besed,
- agitacija,
- razdražljivost,
- spremembe razpoloženja ali blodnje,
- težave pri govoru,
- krvavitve iz nosu,
- bolečina v prsnem košu,
- izguba telesne mase in splošno slabo zdravje (kaheksija),
- občutek otrplosti v kateremkoli delu telesa,
- pekoč občutek,

- motnje voha in/ali okušanja,
- bolečine ali zvenenje v ušesih,
- otekanje nog in rok,
- zgaga, prebavne težave, bolečine v trebuhu, napihnjenost ali neprijeten občutek v trebuhu ali suha usta,
- kri v blatu,
- vnete dlesni, vnetje v ustih ali zobobol,
- bolečine pri požiranju,
- potenje ali suha koža,
- spremembe na nohtih ali koži (npr. rdeča koža),
- izguba las,
- neredna menstruacija,
- zvečana tvorba urina ponoči,
- okužba sečil,
- splošno slabo počutje ali mrzlica,
- zvečan ali zmanjšan apetit,
- izguba ali izjemno povečanje telesne mase,
- bolečine v mišicah,
- bolečine v hrbtu ali vratu,
- hladne okončine,
- hitrejši, počasnejši ali nereden srčni utrip,
- zaspanost,
- nevrološke motnje gibanja, pri katerih se mišice krčijo, kar povzroča zvijanje in ponavljajoče se gibe ali nenormalno držo. Simptomi vključujejo tresenje, bolečine in krče,
- sindrom razdražljivega kolona (dela debelega črevesa). Simptomi vključujejo kronične trebušne krče in drisko ali zaprtje.

Redki neželeni učinki so:

- zmanjšanje števila trombocitov, ki zveča tveganje za krvavitve ali modrice,
- hude bolečine v hrbtu ali trebuhu,
- zmanjšanje števila levkocitov, zaradi katerega so okužbe verjetnejše.

Uporaba zdravila Exalief je povezana z nenormalnim pojavom pri elektrokardiogramu (EKG), imenovanim povečanje intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s tem pojavom (npr. omedlevica in upočasnitev srčnega utripa).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA EXALIEF

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Exalief ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu, steklenici in škatli poleg oznake »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Exalief

- Zdravilna učinkovina je eslikarbazepinacetat. Ena tableta vsebuje 600 mg eslikarbazepinacetata.
- Pomožne snovi so povidon K 29/32, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Exalief in vsebina pakiranja

Tablete Exalief 600 mg so bele in podolgovate. Tablete imajo vtisnjen napis 'ESL 600' na eni strani in zarezo na drugi, ki omogoča delitev tablete na enaki polovici.

Tablete so pakirane v pretisne omote v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 30 ali 60 tablet, in v steklenice iz HDPE z za otroke varno zaporko v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 90 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

NAVODILO ZA UPORABO

Exalief 800 mg tablete

eslikarbazepinacetat

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Exalief in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Exalief
3. Kako jemati zdravilo Exalief
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Exalief
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO EXALIEF IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Exalief spada v skupino zdravil, imenovanih antiepileptiki, uporablja pa se za zdravljenje epilepsije, bolezni, pri kateri imajo bolniki ponavljajoče se epileptične napade.

Zdravilo Exalief se uporablja pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo druga zdravila proti epilepsiji in imajo še vedno epileptične napade, ki prizadenejo en del možganov (parcialne epileptične napade). Tem epileptičnim napadom lahko sledijo epileptični napadi, ki prizadenejo celotne možgane (sekundarna generalizacija), vendar ni nujno.

Zdravilo Exalief vam je zdravnik predpisal za zmanjševanje števila epileptičnih napadov.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO EXALIEF

Ne jemljite zdravila Exalief, če:

- ste alergični (preobčutljivi) na zdravilno učinkovino (eslikarbazepinacetat), druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ali okskarbazepin, zdravili za zdravljenje epilepsije) ali katerikoli sestavino zdravila
- imate določeno vrsto okvare srčnega ritma (atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje)

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Exalief

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.
- se pojavijo zmedenost, poslabšanje epileptičnih napadov ali zmanjšana zavest, kar so lahko znaki nizkih ravni soli v krvi.

Povejte svojemu zdravniku, če:

- imate težave z ledvicami. Zdravnik vam bo morda prilagodil odmere zdravila. Zdravilo Exalief ni priporočeno pri bolnikih s hudo ledvično boleznijo.
- imate težave z jetri. Zdravilo Exalief ni priporočeno pri bolnikih s hudimi težavami z jetri.

- jemljete katero koli zdravilo, ki lahko povzroči spremembe elektrokardiograma (EKG), imenovane podaljšanje intervala PR. Če niste prepričani, ali lahko katera koli zdravila, ki jih jemljete, imajo takšen učinek, se posvetujte z zdravnikom.
- imate bolezen srca, kot sta srčno popuščanje ali srčna kap.
- če imate epileptične napade, ki se začnejo z razširjenim razelektrenjem, ki zajame obe polovici možganov.

Zaradi zdravila Exalief ste lahko omotični ali dremavi ali oboje, zlasti na začetku zdravljenja. Med jemanjem zdravila Exalief bodite posebno previdni, da preprečite nezgodne poškodbe (padce).

Majhno število ljudi, ki jemljejo antiepileptike, ima misli o samopoškodbah in samomorilne misli. Če boste kadarkoli med jemanjem zdravila Exalief imeli takšne misli, takoj obvestite zdravnika.

Otroci

Zdravilo Exalief se ne sme dajati otrokom ali mladostnikom.

Jemanje drugih zdravil

- Povejte zdravniku, če jemljete fenitoin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), ker bo morda moral prilagoditi odmerek.
- Povejte zdravniku, če jemljete karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek; med jemanjem zdravila Exalief se lahko poveča pogostnost naslednjih neželenih učinkov: dvojni vid, nenormalna koordinacija in omotica.
- Povejte zdravniku, če jemljete simvastatin (zdravilo za zniževanje koncentracije holesterola v krvi), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek.
- Povejte zdravniku, če jemljete zdravilo za redčenje krvi varfarin.
- Povejte zdravniku, če jemljete triciklične antidepresive, npr. amitriptilin.
- Povejte zdravniku, če jemljete hormonske/peroralne kontraceptive. Hormonski kontraceptivi, kot so kontracepcijske tablete, so lahko zaradi zdravila Exalief manj učinkoviti. Zato je med jemanjem zdravila Exalief in do konca trenutnega menstrualnega cikla po končanem zdravljenju priporočeno uporabljati drugo obliko varne in učinkovite kontracepcije.
- Ne jemljite okskarbazepina (zdravila za zdravljenje epilepsije) skupaj z zdravilom Exalief, saj ni znano, ali je sočasno jemanje teh dveh zdravil varno.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To je samo previdnostni ukrep, če bi katerokoli od njih motilo delovanje zdravila Exalief ali če bi zdravilo Exalief vplivalo na njihov učinek.

Jemanje zdravila Exalief skupaj s hrano in pijačo

Tablete Exalief lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Takoj povejte svojemu zdravniku, če ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravilo Exalief lahko jemljete med nosečnostjo samo, če vam tako naroči zdravnik.

Raziskave so pokazale zvečano tveganje za okvare ploda pri otrocih žensk, ki jemljejo zdravila za zdravljenje epilepsije. Po drugi strani se zdravljenje z antiepileptiki ne sme prekiniti, saj je poslabšanje bolezni lahko škodljivo za mater in nerojenega otroka.

Med jemanjem zdravila Exalief ne dojite. Ni znano, ali zdravilo prehaja v materino mleko.

Nasveti glede kontracepcije so v poglavju »Jemanje drugih zdravil«.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Exalief ste lahko omotični ali dremavi in utegnete imeti motnje vida, zlasti na začetku zdravljenja. Če to opazite, ne vozite avtomobila niti ne upravljajte orodij ali strojev.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO EXALIEF

Pri jemanju zdravila Exalief natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli

Za odrasle obstajata dva režima odmerjanja:

Odmerek ob začetku zdravljenja

400 mg enkrat na dan en ali dva tedna, nato se odmerek zveča na vzdrževalni odmerek. Zdravnik se bo odločil, ali boste ta odmerek prejeli en teden ali dva.

Vzdrževalni odmerek

Običajni vzdrževalni odmerek je 800 mg enkrat na dan.

Glede na vaš odziv na zdravilo Exalief vam zdravnik lahko odmerek zveča na 1.200 mg enkrat na dan.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Če ste starejša oseba, bo zdravnik določil ustrezeni odmerek za vas.

Bolniki, ki imajo težave z ledvicami

Če imate težave z ledvicami, vam bodo ponavadi dali manjši odmerek zdravila Exalief. Zdravnik bo določil odmerek, ki je ustrezen za vas. Uporaba zdravila Exalief ni priporočena, če imate hude težave z ledvicami.

Bolniki, ki imajo težave z jetri

Odmerjanje je enako kot za odrasle. Vendar uporaba zdravila Exalief ni priporočena, če imate hude težave z jetri. Če ste negotovi glede odmerka, ki bi ga morali prejeli, se posvetujte z zdravnikom.

Način in pot uporabe

Tablete pogoltnite cele, s kozarcem vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Exalief, kot bi smeli

Če ponesreči vzamete več zdravila Exalief, kot bi smeli, takoj povejte zdravniku ali pojdite na oddelek za nujno zdravstveno pomoč. S seboj vzemite škatlo z zdravili. Tako bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Exalief

Če pozabite vzeti tableto, jo vzemite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte jemanje kot ponavadi. Ne vzemite dvojnega odmerka, da nadomestite pozabljenega.

Če ste prenehali jemati zdravilo Exalief

Tablet ne prenehajte jemati nenadoma. Drugače obstaja tveganje za pogostejše epileptične napade. Zdravnik se bo odločil, koliko časa morate jemati zdravilo Exalief. Če se zdravnik odloči, da morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Exalief, bo odmerek postopoma zmanjšal. Pomembno je, da zdravljenje končate tako, kot vam je naročil zdravnik, sicer se lahko simptomi poslabšajo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Exalief neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji neželeni učinki so lahko zelo resni. Če se pojavijo, nehajte jemati zdravilo Exalief in takoj povejte zdravniku ali pojdite v bolnišnico, saj morda potrebujete nujno zdravniško pomoč:

- izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije;

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način:

zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov),

pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov),

občasni (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov),

redki (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov),

zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov),

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Zelo pogosti neželeni učinki so:

- občutek omotice ali zaspanosti.

Pogosti neželeni učinki so:

- občutek nestabilnosti ali vrtenja ali lebdenja,
- slabost ali bruhanje,
- glavobol,
- driska,
- dvojni ali zamegljen vid,
- težave pri koncentraciji,
- občutek pomanjkanja energije ali utrujenosti,
- tresenje,
- nerodnost,
- kožni izpuščaj,
- otrplost in mravljinčenje v dlaneh in stopalih.

Občasni neželeni učinki so:

- preobčutljivost,
- poslabšanje epileptičnih napadov,
- premalo aktivna ščitnica. Simptomi vključujejo slabo prenašanje mraza, povečanje jezika, tenke in krhke nohte ali lase ter nizko telesno temperaturo,
- zvišane ravni maščob v krvnem obtoku,
- težave s spanjem,
- težave z jetri,
- visok ali nizek krvni tlak ali padec krvnega tlaka ob vstajanju,
- krvne preiskave, ki kažejo, da imate nizke ravni soli ali natrija v krvi ali zmanjšano število eritrocitov,
- dehidracija,
- spremembe premikanja oči, zamegljen vid, rdeče oči ali bolečine v očeh,
- padeči,
- slab spomin ali pozabljenost,
- jok, potrtnost, živčnost ali zmedenost, pomanjkanje zanimanja ali občutkov,
- nezmožnost govora, pisanja ali razumevanja izgovorjenih ali napisanih besed,
- agitacija,
- razdražljivost,
- spremembe razpoloženja ali blodnje,
- težave pri govoru,
- krvavitve iz nosu,
- bolečina v prsnem košu,
- izguba telesne mase in splošno slabo zdravje (kaheksija),
- občutek otrplosti v kateremkoli delu telesa,
- pekoč občutek,

- motnje voha in/ali okušanja,
- bolečine ali zvenenje v ušesih,
- otekanje nog in rok,
- zgaga, prebavne težave, bolečine v trebuhu, napihnjenost ali neprijeten občutek v trebuhu ali suha usta,
- kri v blatu,
- vnete dlesni, vnetje v ustih ali zobobol,
- bolečine pri požiranju,
- potenje ali suha koža,
- spremembe na nohtih ali koži (npr. rdeča koža),
- izguba las,
- neredna menstruacija,
- zvečana tvorba urina ponoči,
- okužba sečil,
- splošno slabo počutje ali mrzlica,
- zvečan ali zmanjšan apetit,
- izguba ali izjemno povečanje telesne mase,
- bolečine v mišicah,
- bolečine v hrbtu ali vratu,
- hladne okončine,
- hitrejši, počasnejši ali nereden srčni utrip,
- zaspanost,
- nevrološke motnje gibanja, pri katerih se mišice krčijo, kar povzroča zvijanje in ponavljajoče se gibe ali nenormalno držo. Simptomi vključujejo tresenje, bolečine in krče,
- sindrom razdražljivega kolona (dela debelega črevesa). Simptomi vključujejo kronične trebušne krče in drisko ali zaprtje.

Redki neželeni učinki so:

- zmanjšanje števila trombocitov, ki zveča tveganje za krvavitve ali modrice,
- hude bolečine v hrbtu ali trebuhu,
- zmanjšanje števila levkocitov, zaradi katerega so okužbe verjetnejše.

Uporaba zdravila Exalief je povezana z nenormalnim pojavom pri elektrokardiogramu (EKG), imenovanim povečanje intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s tem pojavom (npr. omedlevica in upočasnitev srčnega utripa).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA EXALIEF

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Exalief ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu, steklenici in škatli poleg oznake »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Exalief

- Zdravilna učinkovina je eslikarbazepinacetat. Ena tableta vsebuje 800 mg eslikarbazepinacetata.
- Pomožne snovi so povidon K 29/32, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Exalief in vsebina pakiranja

Tablete Exalief 800 mg so bele in podolgovate. Tablete imajo vtisnjen napis 'ESL 800' na eni strani in zarezo na drugi, ki omogoča delitev tablete na enaki polovici.

Tablete so pakirane v pretisne omote v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 20, 30, 60 ali 90 tablet, in v steklenice iz HDPE z za otroke varno zaporko v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 90 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.