

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 200 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg есликарбазепинов ацетат (eslicarbazepine acetate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, продълговати таблетки, с гравирани от едната страна „ESL 200” и с делителна черта от другата страна, с дължина 11 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zebinix е показан като:

- монотерапия при лечение на пристъпи с парциално начало със или без вторична генерализация при възрастни с новодиагностицирана епилепсия;
- допълнителна терапия при възрастни, юноши и деца на възраст над 6 години, с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Zebinix може да се приема като монотерапия или да се добави към съществуваща антиконвулсивна терапия. Препоръчителната начална доза е 400 mg веднъж дневно, която след една или две седмици трябва да бъде увеличена до 800 mg веднъж дневно. Въз основа на индивидуалното повлияване дозата може да бъде увеличена на 1 200 mg веднъж дневно. При някои пациенти на монотерапия може да има полза от доза 1 600 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

При популацията в старческа възраст не се налага коригиране на дозата, ако няма нарушение в бъбречната функция. Поради изключително ограничените данни за схема на монотерапия от 1 600 mg в старческа възраст, тази доза не се препоръчва при тази популация.

Бъбречно увреждане

Към лечението на пациенти, възрастни и деца на възраст над 6 години, с бъбречно увреждане трябва да се подхожда с повишено внимание и дозата трябва да се коригира, в съответствие креатининовия клирънс (CL_{CR}) както следва:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: не се изисква коригиране на дозата.
- $CL_{CR} 30$ - 60 ml/min: първоначална доза от 200 mg (или 5 mg/kg при деца на възраст над 6 години) веднъж дневно или 400 mg (или 10 mg/kg при деца на възраст над 6 години) през

ден в продължение на 2 седмици, последвана от доза от 400 mg (или 10 mg/kg при деца на възраст над 6 години) веднъж дневно. Въз основа на индивидуалното повлияване обаче, дозата може да бъде повишена.

- $CL_{CR} < 30 \text{ ml/min}$: употребата при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва поради недостатъчни данни.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана (вж. точки 4.4 и 5.2) и затова употребата при такива пациенти не се препоръчва.

Педиатрична популация

Деца над 6-годишна възраст

Препоръчителната начална доза е 10 mg/kg/ден, веднъж дневно. Дозата трябва да се увеличи на седмични или двуседмични стъпки от 10 mg/kg/ден до 30 mg/kg/ден въз основа на индивидуалния отговор. Максималната доза е 1 200 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Деца с телесно тегло $\geq 60 \text{ kg}$

На деца с телесно тегло 60 kg или повече трябва да се дава същата доза, както при възрастните.

Безопасността и ефикасността на есликарбазепинов ацетат при деца на възраст 6 и по-малко години все още не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировка не може да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Zebinix може да се приема със или без храна.

При пациенти, които не могат да гълтат таблетките цели, таблетките може да се раздробяват и да се смесват с вода или мека храна, като например ябълково пюре, непосредствено преди употреба и да се приемат перорално.

Преминаване от една лекарствена форма на друга

Въз основа на сравнителни данни за бионаличност на таблетките и суспензията, може да се извършва преминаване на пациентите от едната лекарствена форма на другата.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към други карбоксамидни производни (напр. карбамазепин, окскарбазепин) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Атриовентрикуларен (AV) блок втора или трета степен.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидна идеация

Съобщават се суицидна идеация и поведение при пациенти, лекувани с антиепилептични активни вещества при няколко показания. Метаанализът на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва леко повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен, а наличните данни не изключват възможността от повишен риск при употребата на есликарбазепинов ацетат. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се обмисли съответно лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация или поведение.

Нарушения на нервната система

Есликарбазепинов ацетат се свързва с някои нежелани реакции от страна на централната нервна система, като замаяване и сомнолентност, които могат да повишат честотата на случайни наранявания.

Други предупреждения и предпазни мерки

Ако приемът на Zebinix трябва да бъде прекратен, препоръчва се това да се направи постепенно, за да се минимизира възможността от повишаване честота на припадъците.

Кожни реакции

Обрив се развива като нежелана реакция при 1,2% от общата популация на лекуваните със Zebinix при клинични проучвания като допълнителна терапия при пациенти с епилепсия. Съобщени са случаи на уртикария и ангиоедем при пациенти, приемащи Zebinix. Ангиоедем в контекста на свръхчувствителност/анафилактична реакция, свързана с ларингеален оток, може да има летален изход. Ако се развият признаци или симптоми на свръхчувствителност, приложението на есликарбазепинов ацетат трябва да бъде прекратено незабавно и да се започне алтернативно лечение.

Тежки кожни нежелани реакции (Severe cutaneous adverse reactions, SCARS), включително синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS)/ токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са съобщени от постмаркетинговия опит при лечение със Zebinix. По време на предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и внимателно да се проследяват за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, подсказващи тези реакции, приемът на Zebinix трябва да бъде незабавно прекратен и да се обмисли алтернативно лечение (според случая). Ако пациентите са развили такива реакции, лечението със Zebinix не трябва никога да се възобновява при тях.

Алел HLA-B*1502 – в индивиди от китайската етническа група Хан, в тайландски и други азиатски популации

Доказано е, че наличието на HLA-B* 1502 в индивиди от китайската етническа група Хан и в популации от тайландски произход силно се асоциира с риск от развитие на тежки кожни реакции, познати като синдром на Stevens-Johnson (SJS) при лечение с карбамазепин. Химичната структура на есликарбазепинов ацетат е подобна на тази на карбамазепин и е възможно пациенти, които са положителни за HLA-B*1502, също да бъдат изложени на риск от развитие на SJS след лечение с есликарбазепинов есликарбазепиновацетат. Разпространението на HLA-B*1502 носителството е около 10% в китайската етническа група Хан и тайландското население. Когато е възможно, тези индивиди трябва да се подложат на скрининг за този алел преди започване на лечение с карбамазепин или активни вещества със сходна химична структура. Ако пациенти с този етнически произход са положителни за HLA-B*1502 алела, може да се обмисли употребата на есликарбазепинов ацетат, ако се смята, че ползите надвишават рисковете.

Поради широкото разпространение на този алел в други азиатски популации (например, над 15% във Филипините и Малайзия), може да се обмисли генетично тестване за наличие на HLA - B*1502 при рисковите групи от населението.

Алел HLA-A*3101 - популации с европейски произход и японска популация

Има данни, които предполагат, че HLA-A*3101 е свързан с повишен риск от индуцирани от карбамазепин кожни нежелани лекарствени реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствен обрив с еозинофилия (DRESS) или

не толкова тежки остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) и макулопапулозен обрив при хора от европейски произход и японското население.

Честотата на алела HLA-A*3101 варира в широки граници между етническите групи. Алелът HLA-A*3101 присъства при 2 до 5% в европейските популации и около 10% в японската популация.

Наличието на HLA-A*3101 алела може да увеличи риска от индуцирани от карбамазепин кожни реакции (предимно не толкова тежки) от 5,0% в общата популация до 26,0% сред тези от европейски произход, докато липсата му може да намали риска от 5,0% до 3,8%.

Няма достатъчно данни, подкрепящи препоръката за HLA-A*3101 скрининг преди започване на лечение с карбамазепин или съединения със сходна химичнахимична структура.

Ако за пациенти с европейски или японски произход е известно, че са положителни за HLA-A*3101 алела, може да се обмисли употребата на карбамазепин или съединения със сходна химичнахимична структура, ако се смята, че ползите надвишават рисковете.

Хипонатриемия

Хипонатриемия се съобщава като нежелана реакция при 1,5% от пациентите, лекувани с Zebinix. В повечето случаи хипонатриемията е асимптоматична, но може и да е придружена от клинични симптоми като влошаване на припадъците, обърканост, понижено ниво на съзнание. Честотата на хипонатриемия се повишава при увеличаване на дозата есликарбазепинов ацетат. При пациенти с предшестващо бъбречно заболяване, което води до хипонатриемия, или при пациенти, лекувани едновременно с лекарствени продукти, които могат да доведат до хипонатриемия (напр. диуретици, дезмопресин, карбамазепин), серумните нива на натрий трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението с есликарбазепинов ацетат. Освен това серумните нива на натрия трябва да бъдат определяни, ако се проявят клинични признаци на хипонатриемия. Освен в тези случаи, нивата на натрий трябва да бъдат определяни при рутинните лабораторни изследвания. Ако се развие клинично значима хипонатриемия, употребата на есликарбазепинов ацетат трябва да бъде прекратена.

PR-интервал

При клинични проучвания с есликарбазепинов ацетат се наблюдава удължаване на PRинтервала. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти със заболявания (напр. ниски нива на тироксин, нарушения на сърдечната проводимост) или които приемат едновременно лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с удължаване на PR-интервала.

Бъбречно увреждане

Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти с бъбречно увреждане и дозата трябва да бъде коригирана в съответствие с креатининовия клирънс (вж. точка 4.2). Приложението при пациенти с $CL_{CR} < 30$ ml/min не се препоръчва поради липсата на достатъчно данни.

Чернодробно увреждане

Тъй като клиничните данни при пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане са ограничени и няма фармакокинетични и клинични данни при пациентите с тежко чернодробно увреждане, есликарбазепинов ацетат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане и не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Есликарбазепинов ацетат се превръща в голяма степен в есликарбазепинов, който се елиминира предимно чрез глюкурониране. *In vitro* есликарбазепинов е слаб индуктор на CYP3A4 и UDP-глюкуронил трансферазата. *In vivo* есликарбазепинов показва индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствени продукти, които основно се елиминират по пътя на метаболизма чрез CYP3A4 (напр. симвастатин). Следователно, при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат, може да се наложи увеличаване на дозата на лекарствените продукти, които се метаболизират основно чрез CYP3A4. *In vivo* есликарбазепинов може да има индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствените продукти, които основно се елиминират по пътя на конюгация чрез UDP-глюкоронил трансферази. Когато се започва или прекратява лечение със Zebinix или се променя дозата, може да са необходими 2 до 3 седмици за достигане на новото ниво на ензимна активност. Това забавяне във времето трябва да се взема предвид когато Zebinix се използва точно преди или в комбинация с други лекарства, които изискват корекция на дозата при едновременно приложение с Zebinix. Есликарбазепинов има инхибиращи свойства по отношение на CYP2C19. Следователно при приложение на високи дози есликарбазепинов ацетат едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C19 (напр. фенитоин), могат да възникнат взаимодействия.

Взаимодействия с други антиепилептични лекарствени продукти

Карбамазепин

При проучване при здрави доброволци, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат 800 mg веднъж дневно и карбамазепин 400 mg два пъти дневно води до средно намаление от 32% на експозицията на активния метаболит есликарбазепинов, което най-вероятно се дължи на индукция на глюкуронирането. Не е отбелязана промяна в експозицията на карбамазепин или неговия метаболит карбамазепин-епоксид. На базата на индивидуалния отговор, може да се наложи увеличаване на дозата на есликарбазепинов ацетат, ако се използва едновременно с карбамазепин. Резултати от проучвания при пациенти показват, че едновременното лечение повишава риска от следните нежелани реакции: диплопия, нарушена координация и замаяност. Не може да се изключи рискът от повишаване на честотата на други специфични нежелани реакции, причинени от едновременното приложение на карбамазепин и есликарбазепинов ацетат.

Фенитоин

При проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с фенитоин води до средно намаляване на експозицията на активния метаболит есликарбазепинов от 31-33%, което най-вероятно се дължи на индукция на глюкуронирането, и средно увеличаване на експозицията на фенитоин от 31-35%, което най-вероятно се дължи на инхибиране на CYP2C19. Въз основа на индивидуалното повлияване може да се наложи дозата на есликарбазепинов ацетат да бъде увеличена, а тази на фенитоин – намалена.

Ламотрижин

Глюкуронирането е основният метаболитен път както за есликарбазепинов, така и за ламотрижин, и следователно може да се очаква взаимодействие. Проучване при здрави индивиди с есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно показва слабо средно фармакокинетично взаимодействие (експозицията на ламотрижин намалява с 15%) между есликарбазепинов ацетат и ламотрижин и следователно корекции на дозата не се налагат. Поради интериндивидуална вариабилност обаче, при някои ефектът може да е клинично значим.

Топирамат

При проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с топирамат не показва значима промяна в експозицията на есликарбазепинов, но експозицията на топирамат намалява с 18%, което най-вероятно се дължи на намалена бионаличност на топирамат. Коригиране на дозата не се изисква.

Валпроат и леветирацетам

Популационен фармакокинетичен анализ на фаза III проучвания при възрастни пациенти с епилепсия показва, че едновременното приложение с валпроат или леветирацетам не оказва влияние върху експозицията на есликарбазепинов, но това не е потвърдено от конвенционални проучвания за взаимодействията.

Окскарбазепин

Едновременната употреба на есликарбазепинов ацетат с окскарбазепин не се препоръчва, защото това може да доведе до свръхекспозиция на активните метаболити.

Други лекарствени продукти

Перорални контрацептиви

Приложението на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно при жени, използващи комбиниран перорален контрацептив, показва средно намаление на системната експозиция на левоноргестрел и етинилестрадиол със съответно 37% и 42%, което най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4. Затова жените с детероден потенциал трябва да използват подходяща контрацепция по време на лечение със Zebinix и до края на текущия менструален цикъл след прекратяване на лечението (вж. точка 4.6).

Симвастатин

Проучване при здрави доброволци показва средно намаление от 50% на системната експозиция на симвастатин при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат 800 mg веднъж дневно, което най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4. Може да се наложи увеличаване на дозата симвастатин, когато се прилага едновременно с есликарбазепинов ацетат.

Росувастатин

Наблюдава се средно намаление от 36 - 39% на системната експозиция при здрави индивиди при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат 1 200 mg веднъж дневно. Механизмът за това намаление е неизвестен, но може да се дължи на влиянието на действието на транспортера на росувастатин самостоятелно или в комбинация с индукция на неговия метаболизъм. Тъй като връзката между експозицията и действието на лекарството е неясна, се препоръчва мониторинг на отговора към лечението (напр. ниво на холестерола).

Варфарин

Едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с варфарин показва малко (23%), но статистически значимо увеличаване на експозицията на S-варфарин. Няма ефект върху фармакокинетиката на R-варфарин или върху коагулацията. Поради интериндивидуална вариабилност на взаимодействието обаче, през първите седмици от започване или прекратяване на едновременното лечение с варфарин и есликарбазепинов ацетат трябва да се обърне специално внимание на проследяването на INR.

Дигоксин

Проучване при здрави индивиди не показва ефект на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно върху фармакокинетиката на дигоксин, което предполага, че есликарбазепинов ацетат няма ефект върху транспортера P-гликопротеин.

Инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори)

Въз основа на структурното сходство на есликарбазепинов ацетат с трицикличните антидепресанти, взаимодействие между есликарбазепинов ацетат и MAO-инхибиторите е теоретично възможно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло

Доказано е, че при поколенията на жени с епилепсия, които прилагат антиепилептично лечение, разпространението на малформации е два до три пъти по-голямо, в сравнение с честотата от приблизително 3% при общата популация. Най-често се съобщават цепка на небцето, сърдечносъдови малформации и дефекти на невралната тръба. На всички жени, които са с детероден потенциал, трябва да се осигури медицинска консултация със специалист относно потенциалния риск за плода, причинен както от гърчовете, така и от антиепилептичното лечение. Трябва да се избягва внезапно прекратяване на терапията с антиепилептично лекарство (АЕЛ), тъй като това може да доведе до припадъци, които могат да имат сериозни последици както за майката, така и за детето преди раждането. За лечение на епилепсия по време на бременност се предпочита монотерапия, винаги когато е възможно, защото терапията с няколко АЕЛ може да е свързана с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от конкретните АЕЛ.

Наблюдавани са нарушения в развитието на нервната система при деца на мъйки с епилепсия, които прилагат антиепилептично лечение. Липсват данни за есликарбазепинов ацетат по отношение на този риск.

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с есликарбазепинов ацетат. Есликарбазепинов ацетат взаимодейства неблагоприятно с пероралните контрацептиви. Следователно по време на и до края на текущия менструален цикъл след лечението трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани относно употребата на други ефективни методи за контрацепция. Трябва да се използва поне един ефективен метод за контрацепция (напр. вътрематочна спирала) или два допълващи се метода за контрацепция, включително бариерен метод. Когато се избира метод за контрацепция, при всеки от случаите трябва да се преценят индивидуалните обстоятелства, като пациентът бъде включен в обсъждането.

Риск, свързан с есликарбазепинов ацетат

Има ограничени данни за употребата на есликарбазепинов ацетат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. Фертилитет, точка 5.3). Рискът при хората (включително големи вродени малформации, нарушения в развитието на нервната система и други репродуктивни токсични ефекти) не е известен.

Есликарбазепинов ацетат не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не се прецени, след внимателно обмисляне на подходящи алтернативни възможности за лечение, че ползата превишава риска.

Ако приемащи есликарбазепинов ацетат жени забременеят или планират бременност, употребата на Zebinix трябва да бъде внимателно преоценена. Трябва да се прилагат минималните ефективни дози и когато е възможно, трябва да се предпочита монотерапията, поне през първите три месеца от бременността. Пациентките трябва да бъдат консултирани относно възможността за повишен риск от малформации и да им бъде дадена възможност да се подложат на пренатален скрининг.

Проследяване и профилактика

Антиепилептичните лекарствени продукти могат да доведат до дефицит на фолиева киселина – вероятна причина за фетални аномалии. Преди и по време на бременността се препоръчва

прием на добавки, съдържащи фолиева киселина. Тъй като ефикасността на такива добавки не е доказана, специфична пренатална диагностика може да бъде предложена дори и жените да приемат фолиева киселина.

При новороденото дете

При новородените се съобщава се за нарушения на кръвосъсирването, причинени от антиепилептичните лекарствени средства. Като предпазна мярка в последните седмици от бременността и на новороденото трябва да се приложи витамин К1.

Кърмене

Не е известно дали есликарбазепинов ацетат се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на есликарбазепинов с млякото. Тъй като не може да бъде изключен риск за кърмачето, кърменето трябва бъде преустановено за периода на лечението с есликарбазепинов ацетат.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на есликарбазепинов ацетат върху фертилитета при хора. Проучвания при животни показват увреждане на фертилитета след лечение с есликарбазепинов ацетат (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zebinix повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои пациенти могат да изпитат замаяване, сомнолентност или нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Следователно пациентите трябва да бъдат посъветвани, че техните физически и/или умствени способности, необходими за работа с машини или шофиране, могат да бъдат нарушени и не се препоръчва да ги извършват, докато не бъде установено, че способността им да извършват такива дейности не е засегната.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания (като допълнително лечение и монотерапия) 2 434 пациенти с пристъпи с парциално начало са лекувани с есликарбазепинов ацетат (1 983 възрастни пациенти и 451 педиатрични пациенти) и 51% от тях са получили нежелани реакции. Нежеланите реакции обикновено са леки до умерени по интензитет и се проявяват предимно през първите седмици от лечението с есликарбазепинов ацетат.

Рисковете, които са идентифицирани за Zebinix, са предимно базирани на класа дозозависими нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, съобщавани в плацебо-контролирани проучвания при допълнително лечение при възрастни пациенти с епилепсия и активно контролирано проучване при монотерапия, сравняващо есликарбазепинов ацетат с карбамазепин с контролирано освобождаване, са замаяност, сънливост, главоболие и гадене. По-голямата част от нежеланите реакции са били докладвани при <3% от пациентите във всяка група.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARS), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщени от постмаркетинговия опит при лечение със Zebinix (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани с есликарбазепинов ацетат, получени от клинични проучвания и постмаркетинговото наблюдение, са дадени в таблицата по-долу.

Следната конвенция е използвана за класификацията на нежеланите реакции: много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции появили се при лечението, свързани със Zebinix, получени от клинични проучвания и постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	Тромбоцитопения, левкопения
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипонатриемия, понижен апетит	Електролитен дисбаланс, обезводняване, хипохлоремия	Синдром, подобен на неадекватна секреция на ADH (антидиуретичен хормон), с признаци и симптоми като летаргия, гадене, замаяване, понижение на осмолалитет на серума (кръвта), повръщане, главоболие, състояние на обърканост или други неврологични признаци и симптоми.

Психични нарушения		Инсомния	Психотично разстройство, апатия, депресия, нервност, възбуда, раздразнителност, разстройство с дефицит на вниманието/ хиперактивност, състояние на обърканост, смяна на настроението, плач, психомоторно забавяне, тревожност	
Нарушения на нервната система	Замайване, сомнолентност	Главоболие, разстройство на вниманието, тремор, атаксия, нарушение на равновесието	Нарушена координация, нарушение на паметта, амнезия, хиперсомния, седиране, афазия, дизестезия, дистония, летаргия, паросмия, церебеларен синдром, припадък, периферна невропатия, нистагъм, разстройство на речта, дизартрия, усещане за парене, парестезия, мигрена	
Нарушения на очите		Диплопия, замъглено зрение	Увреждане на зрението, осцилопия, бикулярно нарушение на движението на очите, хиперемия на окото	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Хипоакузис, тинитус	
Сърдечни нарушения			Палпитации, брадикардия	
Съдови нарушения			Хипертония (включително хипертонични кризи), хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване, студени крайници	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Епистаксис, болка в гръдите	

Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане, диария	Запек, диспепсия, гастрит, коремна болка, сухота в устата, дискомфорт в коремната област, подуване на корема, гингивит, мелена, зъбобол	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробно увреждане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Алопеция, суха кожа, хиперхидроза, еритема, нарушения на кожата, пруритус, алергичен дерматит	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), ангиоедем, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Миалгия, нарушение на костния метаболизъм, мускулна слабост, болки в крайниците	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инфекция на пикочните пътища	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, нарушена походка, астения	Неразположение, студени тръпки, периферен едем	
Изследвания		Увеличено телесно тегло	Понижено кръвно налягане, понижено тегло, повишено кръвно налягане, понижено ниво на натрий в кръвта, понижено ниво на хлориди в кръвта, понижено ниво на остеокалцин, понижен хематокрит, понижен хемоглобин, повишени чернодробни ензими	

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на процедурата			Лекарствена токсичност, падане, термично изгаряне	
--	--	--	---	--

Описание на избраните нежелани реакции

Нарушения на очите и нервната система

При пациентите, лекувани едновременно с карбамазепин и есликарбазепинов ацетат при плацебо контролирани проучвания, са наблюдавани следните нежелани реакции: диплопия (11,4% от участниците при едновременно приложение на карбамазепин, 2,4% от участниците без едновременно приложение на карбамазепин), нарушена координация (6,7% при едновременно приложение на карбамазепин, 2,7% без едновременно приложение на карбамазепин) и замаяност (30,0% при едновременно приложение на карбамазепин, 11,5% без едновременно приложение на карбамазепин), вижте точка 4.5.

PR-интервал

Употребата на есликарбазепинов ацетат е свързана с удължаване на PR-интервала. Могат да се проявят нежелани реакции, свързани с удължаването на PR-интервала (напр. AV блок, синкоп, брадикардия).

Свързани с класа нежелани реакции

По време на плацебо-контролирани проучвания по програмата за лечение на епилепсия с есликарбазепинов ацетат не се появяват редки нежелани реакции, като например подтискане на костния мозък, анафилактични реакции, системен еритематозен лупус или сериозни сърдечни аритмии. Такива обаче се съобщават при лечение с окскарбазепин. Следователно, тяхната поява след лечението със есликарбазепин ацетат не може да бъде изключена.

Има съобщения за понижена минерална плътност на костите, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на дългосрочна терапия със структурно свързаните антиепилептични лекарства карбамазепин и окскарбазепин. Механизмът, по който се засяга костният метаболизъм, не е установен.

Педиатрична популация

В плацебо контролирани проучвания, включващи пациенти на възраст от 2 до 18 години с пристъпи с парциално начало (238 пациенти, лекувани с есликарбазепинов ацетат, и 189 с плацебо) 35,7% от пациентите, лекувани с есликарбазепинов ацетат, и 19% от пациентите, лекувани с плацебо, са получили нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции в групата, лекувана с есликарбазепинов ацетат, са диплопия (5,0%), сънливост (8,0%) и повръщане (4,6%).

Профилът на нежеланите реакции на есликарбазепинов ацетат е като цяло сходен във възрастовите групи. Във възрастовата група от 6 до 11 години най-честите нежелани реакции, наблюдавани при повече от двама пациенти, лекувани с есликарбазепинов ацетат, са диплопия (9,5%), сънливост (7,4%), замаяване (6,3%), конвулсии (6,3%) и гадене (3,2%); във възрастовата група от 12 до 18 години са сънливост (7,4%), повръщане (4,2%), диплопия (3,2%) и умора (3,2%). Безопасността на Zebinix при деца на възраст 6 години и по-малко все още не е установена.

Профилът на безопасност на есликарбазепинов ацетат е като цяло сходен между възрастни и педиатрични пациенти, с изключение на възбуда (честа, 1,3%) и коремна болка (честа, 2,1%), които са по-често срещани при децата, отколкото при възрастните. Замаяност, сънливост, световъртеж, астения, нарушения в походката, тремор, атаксия, нарушение в равновесието, замъглено зрение, диария; обрив и хипонатриемия са по-често срещани при децата, отколкото

при възрастните. Алергичен дерматит (нечеста, 0,8%) се съобщава само в педиатричната популация.

Данните за дългосрочна безопасност при педиатричната популация, получени от открити продължения на проучването фаза III са в съответствие с познатия вече профил на безопасност на продукта, без нови значими находки.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптомите, наблюдавани след предозиране на есликарбазепин ацетат, се свързват предимно със симптоми от страна на централната нервна система (напр. всички видове гърчове, епилептичен статус) и сърдечни нарушения (напр. сърдечна аритмия). Не е известен специфичен антидот. Ако се налага, трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение. Метаболитите на есликарбазепинов ацетат могат да бъдат ефективно очистени посредством хемодиализа, ако се налага (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, карбоксамидни производни, АТС код: N03AF04

Механизъм на действие

Точните механизми на действие на есликарбазепинов ацетат не са известни. Електрофизиологичните проучвания *in vitro* обаче показват, че есликарбазепинов ацетат и неговите метаболити стабилизират неактивираното състояние на волтаж-зависимите натриеви канали, задържайки връщането им към активирано състояние и така предотвратяват повтарящото се задействане на невроните.

Фармакодинамични ефекти

Есликарбазепинов ацетат и неговите активни метаболити предотвратяват развитието на припадъци при неклинични модели, което предполага антиконвулсивна ефикасност при човека. При хора, фармакологичното действие на есликарбазепинов ацетат се осъществява предимно чрез активния метаболит есликарбазепин.

Клинична ефикасност

Възрастна популация

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като допълнително лечение е доказана при четири двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III при 1 703 рандомизирани възрастни пациенти с парциална епилепсия, рефрактерна на лечение с един до три едновременно прилагани антиепилептични лекарствени продукта. При тези проучвания не се допуска едновременно приложение на лекарствени продукти, съдържащи окскарбазепин и фелбамат.

Есликарбазепинов ацетат е изпитан в дози 400 mg (само в -301 и -302 проучвания), 800 mg и 1 200 mg веднъж дневно. Есликарбазепинов ацетат в дози 800 mg веднъж дневно и 1 200 mg веднъж дневно е значимо по-ефективен от плацебо при понижаване честотата на припадъците за 12-седмичен период на поддържащо лечение. Делът на индивидите с понижение $\geq 50\%$ (1 581 анализирани) в честотата на гърчовете в проучвания фаза III е 19,3% за плацебо, 20,8% за есликарбазепинов ацетат в доза 400 mg, 30,5% за есликарбазепинов ацетат в доза 800 mg и 35,3% за есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg дневно.

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като монотерапия е доказана в двойносляпо, активно контролирано (карбамазепин с контролирано освобождаване) проучване, включващо 815 рандомизирани възрастни пациенти с новодиагностицирани пристъпи с парциално начало. Есликарбазепинов ацетат е тестван при еднократни дневни дози от 800 mg, 1 200 mg и 1 600 mg. Дозите на активния компаратор, карбамазепин с контролирано освобождаване, са 200 mg, 400 mg и 600 mg два пъти дневно. Всички пациенти са рандомизирани на най-ниската доза и само при възникване на пристъп пациентите са поставяни на следващата по-висока доза. От 815 рандомизирани пациенти, 401 пациенти са лекувани с есликарбазепинов ацетат веднъж дневно [271 пациенти (67,6%) са останали на доза 800 mg, 70 пациенти (17,5%) са останали на доза от 1 200 mg и 60 пациенти (15,0%) са лекувани с 1 600 mg]. В първичния анализ на ефикасност, в който отпадналите са счетени като неотговорили на лечението, 71,1% от пациентите са класифицирани като „без пристъпи“ в групата на есликарбазепинов ацетат и 75,6% в групата на карбамазепин с контролирано освобождаване по време на периода на 26-седмичното оценяване (средна разлика на риска -4,28%, 95% доверителен интервал: [-10,30; 1,74]. Ефектът от лечението, наблюдаван по време на периода на 26-седмичното оценяване, е запазен при лечение 1 година за 64,7% от пациентите на есликарбазепинов ацетат и 70,3% от пациентите на карбамазепин с контролирано освобождаване, класифицирани като „без пристъпи“ (средна разлика на риска -5,46%, 95% доверителен интервал: [-11,88; 0,97]. В анализ на неуспеха на лечението (риск от пристъп) въз основа на анализ на времето до събитие (анализ на Kaplan-Meier и регресия на Cox) оценката на Kaplan-Meier на риска от пристъп в края на периода на оценяване е 0,06 при карбамазепин и 0,12 при есликарбамазепин ацетат и до края на 1-вата година с допълнително повишен риск на 0,11 при карбамазепин и 0,19 при есликарбамазепин ацетат ($p=0,0002$).

На 1-вата година вероятността пациентите да се оттеглят поради нежелани реакции или липсата на ефикасност е 0,26 за есликарбазепинов ацетат и 0,21 за карбамазепин с контролирано освобождаване.

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като преход към монотерапия е оценена в 2 двойнослепи, рандомизирани контролирани проучвания при 365 възрастни пациенти с пристъпи с парциално начало. Есликарбазепинов ацетат е тестван при дози от 1 200 mg и 1 600 mg веднъж дневно. Процентите без пристъпи по време на целия 10-седмичен период на монотерапия са съответно 7,6% (1 600 mg) и 8,3% (1 200 mg) в едното проучване и 10,0% (1 600 mg) и 7,4%, (1 200 mg) в другото проучване.

Популация в старческа възраст

Безопасността и ефикасността на есликарбазепинов ацетат, като допълнителна терапия, при пациенти в старческа възраст с пристъпи с парциално начало, са оценени в едно неконтролирано проучване с продължителност от 26 седмици при 72 души в старческа възраст (≥ 65 години). Данните показват, че честотата на възникналите нежелани реакции при тази популация (65,3%) е подобна на честотата при общата популация, включена в двойнослепите проучвания на епилепсия (66,8%). Най-честите индивидуално съобщавани нежелани реакции са замаяване (12,5% от участниците), сомнолентност (9,7%), умора, конвулсии и хипонатриемия (8,3 % всеки един), назофарингит (6,9%) и инфекция на горните дихателни пътища (5,6%). Общо 50 от 72-та започнали проучването участници са завършили 26-седмичния период на лечение, което съответства на процент на задържане от 69,4% (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в старческа възраст). Има ограничени данни за схемата на монотерапия при популацията в старческа възраст. Само няколко пациенти ($N = 27$) на възраст над 65 години са лекувани с есликарбазепинов ацетат в проучване на монотерапия.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на есликарбазепинов ацетат като допълнителна терапия за пристъпи с парциално начало при деца са оценени в едно проучване фаза II при деца на възраст от 6 до 16 години (N = 123) и едно проучване фаза III при деца на възраст от 2 до 18 години (N = 304). И двете проучвания са двойнослепи и плацебо контролирани с продължителност на поддържащата терапия съответно 8 седмици (проучване 208) и 12 седмици (проучване 305). Проучване 208 включва две допълнителни последващи дългосрочни, открити продължения (1 година в част II и 2 години в част III), а проучване 305 включва 4 последващи дългосрочни, открити периода на продължение (1 една година в части II, III и IV и 2 години в част V). Есликарбазепинов ацетат е тестван при дози 20 и 30 mg/kg/ден, до максимум 1 200 mg/ден. Целевата доза е 30 mg/kg/ден в проучване 208 и 20 mg/kg/ден в проучване 305. Дозите могат да бъдат коригирани въз основа на поносимостта и отговора към лечението.

В двойнослепия пероид на проучването фаза II оценката на ефективността е вторична цел. Средното намаление на стандартизираната честота на припадъците, определено по метода най-малките квадрати от изходното ниво до периода на поддръжка е значително ($p < 0,001$), по-високо при есликарбазепинов ацетат (-34,8%) в сравнение с плацебо (-13,8%). Четиридесет и двама пациенти (50,6%) в групата на есликарбазепинов ацетат, в сравнение с 10 пациенти (25,0%) в групата на плацебо са респондери ($\geq 50\%$ намаление в стандартизираната честота на припадъците), което води до значителна разлика ($p = 0,009$).

В двойнослепия пероид на проучването фаза III средното намаляване на най-малките квадрати при стандартизираната честота на припадъците при есликарбазепинов ацетат (-18,1% спрямо изходното ниво) е различно от плацебо (-8,6% спрямо изходното ниво), но не е статистически значимо ($p = 0,2490$). Четиридесет и един пациенти (30,6%) в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с 40 пациента (31,0%) в групата на плацебо са респондери ($\geq 50\%$ намаление в стандартизираната честота на припадъците), което води до незначителна разлика ($p = 0,9017$). Проведени са *post-hoc* подгрупови анализи на проучването фаза III според възрастова група и над 6 години, както и според доза. При деца на възраст над 6 години, 36 пациенти (35,0%) в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с 29 пациенти (30,2%) в групата на плацебо са респондери ($p = 0,4759$) и средното намаляване на най-малките квадрати при стандартизираната честота на припадъците е по-високо в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с плацебо (-24,4% спрямо -10,5%); въпреки това разликата от 13,9% не е статистически значима ($p = 0,1040$). Общо 39% от пациентите в проучване 305 са титрирани до максималната възможна доза (30 mg/kg/ден). От тях, когато се изключат пациентите на възраст на и под 6 години, 14 (48,3%) и 11 (30,6%) от пациентите в групата на есликарбазепинов ацетат и плацебо съответно са респондери ($p = 0,1514$). Въпреки че надеждността на тези *post-hoc* подгрупови анализи е ограничена, данните предполагат зависимо от възрастта и дозата увеличаване на ефекта.

В последващото 1-годишно открито продължение (част II) на проучването фаза III (група с намерение за лечение (ITT) N = 225) общият дял на респондерите е 46,7% (като се увеличава устойчиво от 44,9% (седмици 1-4) до 57,5% (седмици > 40)). Общата медиана на стандартизирана честота на припадъците е 6,1 (като намалява от 7,0 (седмици 1-4) до 4,0 (седмици > 40)), което води до относителна промяна спрямо изходния период с медиана 46,7%). Медианата на относителната промяна е по-голяма при предходната група на плацебо (-51,4%), отколкото при предходната група на есликарбазепин (-40,4%). Дялът на пациентите с влошаване (увеличаване $\geq 25\%$) спрямо изходния период е 14,2%.

В последващите 3 открити продължения (ITT група N = 148), общият дял на респондерите е 26,6% спрямо изходното ниво в части III–V (т.е. последните 4 седмици в част II). Общата медиана на стандартизирана честота на припадъците е 2,4 (което води до относителна промяна спрямо изходното ниво в част III–V с медианна -22,9%). Общата медиана на относително намаляване в част I е по-голямо при пациентите, лекувани с есликарбазепин (-25,8%), отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (-16,4%). Общият дял на пациентите с влошаване (увеличаване $\geq 25\%$) спрямо изходното ниво в части III–V е 25,7%.

От 183 пациенти, които са завършили части I и II от проучването, 152 пациенти са включени в част III. От тях 65 пациенти получават есликарбазепин, а 87 пациенти получават плацебо по време на двойнослепата част от проучването. 14 пациенти (9,2%) са завършили откритото лечение с есликарбазепин до края на част V. Най-честата причина за оттегляне от проучването по време на която и да е от частите на проучването е по искане на възложителя (30 пациенти в част III [19,7% от пациентите, включени в част III], 9 в част IV [9,6% от пациентите, включени в част IV] и 43 в част V [64,2% от пациентите, включени в част V]).

Като се вземат предвид ограниченията на данните от откритите неконтролирани части, дългоспичният отговор при лечение с есликарбазепинов ацетат в откритите части на проучването като цяло е поддържан.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Zebinix в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на епилепсия с пристъпи с парциално начало (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Есликарбазепинов ацетат се превръща в голяма степен в есликарбазепинов. След перорално приложение, плазмените нива на есликарбазепинов ацетат обикновено остават под границата на количествено определяне. C_{max} на есликарбазепинов се достига 2 до 3 h след приложение на дозата (t_{max}). Бионаличността може да се приеме за висока, тъй като количеството на откритите в урината метаболити съответства на повече от 90% от дозата на есликарбазепинов ацетат.

Бионаличността (AUC и C_{max}) на есликарбазепин, прилаган перорално като раздробена таблетка, смесена с ябълково пюре и приета с вода, е подобна на тази при таблетка, която е приета цяла.

Разпределение

Свързването на есликарбазепинов с плазмените протеини е сравнително слабо (<40%) и не зависи от концентрацията. Проучванията *in vitro* показват, че свързването с плазмените протеини не се повлиява значимо от наличието на варфарин, диазепам, дигоксин, фенитоин и толбутамид. Свързването на варфарин, диазепам, дигоксин, фенитоин и толбутамид не се повлиява значимо от наличието на есликарбазепинов.

Биотрансформация

Есликарбазепинов ацетат се биотрансформира бързо и в голяма степен до основния си активен метаболит есликарбазепинов чрез хидролиза при първо преминаване през черния дроб. есликарбазепиновприложениеСтационарните плазмени концентрации се достигат след 4 до 5 дни след приложение веднъж дневно, което съответства на ефективен полуживот от порядъка на 20-24 h. При проучванията при здрави доброволци и възрастни пациенти с епилепсия, привидният полуживот на есликарбазепинов е съответно 10-20 h и 13-20 h. Второстепенните метаболити в плазмата са R-ликарбазепин и окскарбазепин, за които е доказано, че са активни, и конюгатите на есликарбазепинов ацетат, есликарбазепинов, R-ликарбазепин и окскарбазепин с глюкуронова киселина.

Есликарбазепинов ацетат не повлиява собствения си метаболизъм или клирънс.

Есликарбазепин е слаб индуктор на CYP3A4 и има инхибиращи свойства по отношение на CYP2C19 (както е посочено в точка 4.5).

При проучвания с есликарбазепинов върху свежи човешки хепатоцити се наблюдава слаба индукция на UGT1A1 медираното глюкурониране.

Елиминиране

Метаболитите на есликарбазепинов ацетат се елиминират от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид и под формата на глюкуронидни конюгати. Общо на есликарбазепинов и неговият глюкуронид се падат повече от 90% от общото количество екскретирани с урината метаболити, като приблизително две трети са в непроменена форма и една трета – под формата на глюкурониден конюгат.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат е линейна и пропорционална на дозата, в диапазона от 400-1 200 mg, както при здрави доброволци, така и при пациенти.

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

Фармакокинетичният профил на есликарбазепинов ацетат не се променя при пациентите в старческа възраст с креатининов клирънс >60 ml/min (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Метаболитите на есликарбазепинов ацетат се елиминират от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция. Проучване при възрастни пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане показва, че клирънсът зависи от бъбречната функция. По време на лечението със Zebinix се препоръчва коригиране на дозата при пациенти, възрастни и деца над 6-годишна възраст, с креатининов клирънс <60 ml/min (вж. точка 4.2).

При деца от 2- до 6-годишна възраст не се препоръчва използването на есликарбазепинов ацетат. На тази възраст присъщата активност на процеса на елиминиране още не е достигнала тази при зрелия организъм.

Хемодиализата отстранява метаболитите на есликарбазепинов ацетат от плазмата.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката и метаболизъмът на есликарбазепинов ацетат са оценени при здрави доброволци и пациенти с умерено чернодробно увреждане при многократно перорално приложение. Умереното чернодробно увреждане не повлиява фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана.

Пол

Проучванията при здрави доброволци и пациенти показват, че фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат не се влияе от пола.

Педиатрична популация

Както при възрастните, есликарбазепинов ацетат в голяма степен се превръща в есликарбазепинов. След перорално приложение плазмените нива на есликарбазепинов ацетат обикновено остават под границата на количествено определяне. C_{max} на есликарбазепинов се достига 2 до 3 часа след приемане на дозата (t_{max}). Телесното тегло оказва ефект върху обема на разпределение и клирънса. Освен това ролята на възрастта независимо от теглото по отношение на клирънса на есликарбазепинов ацетат не може да се изключи, по-специално при най-младата възрастова група (2-6 години).

Деца на възраст на и под 6 години

Популационната фармакокинетика показва, че в подгрупата на деца на възраст от 2 до 6 години, дози 27,5 mg/kg/ден и 40 mg/kg/ден са необходими за постигането на експозиции, които са еквивалентни на терапевтични дози 20 и 30 mg/kg/ден при деца на възраст над 6 години.

Деца на възраст над 6 години

Популационната фармакокинетика показва, че сравнима експозиция на есликарбазепинов се наблюдава между 20 и 30 mg/kg/ден при деца над 6 години и съответно при възрастни при 800 и 1200 mg есликарбазепинов ацетат веднъж дневно (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които се наблюдават при проучвания върху животни, се появяват при нива на експозиция, които са значително по-ниски от нивата на клинична експозиция на есликарбазепинов (основният и фармакологично активен метаболит на есликарбазепинов ацетат). Затова граници на безопасност, основаващи се на сравнителна експозиция, не са установени.

При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове се установяват данни за нефротоксичност, каквито не се наблюдават при мишки или кучета, която се състои в обостряне на спонтанна хронична прогресираща нефропатия при този биологичен вид.

При проучвания за токсичност при многократно приложение при мишки и плъхове се наблюдава чернодробна центрилобуларна хипертрофия, а при проучвания за карциногенен потенциал при мишки се наблюдава повишена честота на чернодробни тумори. Тези находки съответстват на индукция на чернодробните микрозомални ензими – ефект, който не се наблюдава при пациенти, приемащи есликарбазепинов ацетат.

Проучвания при млади животни

В проучвания при многократно приложение при млади кучета профилът на токсичност е сравним с този, наблюдаван при възрастни животни. В 10-месечното проучване с високи дози, при женски животни при нива на експозиция, по-ниски от нивата на клинична експозиция на есликарбазепинов при деца, е наблюдавано намаляване на минералното съдържание на костите, костната повърхност и/или костната минерална плътност на лумбалните прешлени и бедрената кост.

Проучванията за генотоксичност с есликарбазепинов ацетат не показват особен риск за хората.

Увреждане на фертилитета се наблюдава при женски плъхове; намаления в имплантирането и живите ембриони, наблюдавани в проучването на фертилитета при мишки, може също да свидетелстват за въздействие върху женския фертилитет, но броят на *corpora lutea* не е определян. Есликарбазепинов ацетат не е тератогенен при плъхове или зайци, но предизвиква скелетни аномалии при мишки. Наблюдавани са забавяне на осификацията, намалено фетално тегло, увеличаване на незначителни скелетни и висцерални аномалии при токсични за майката дози в проучвания за ембриотоксичност при мишки, плъхове и зайци. Забавяне в сексуалното развитие на поколението F1 се наблюдава в пери/постнаталните проучвания при мишки и плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон К 29/32
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Алуминиеви блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 20 или 60 таблетки.

HDPE бутилки с полипропиленова, защитена от деца запушалка, поставени в картонени кутии, съдържащи 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Португалия
Тел.: +351 22 986 61 00
Факс: +351 22 986 61 99
Имейл: info@bial.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/021-023

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 април 2009 г.
Дата на последно подновяване: 22 януари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата . <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 400 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 400 mg есликарбазепинов ацетат (eslicarbazepine acetate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с гравирано от едната страна „ESL 400” и с делителна черта от другата страна, с диаметър 11 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zebinix е показан като:

- монотерапия при лечение на пристъпи с парциално начало със или без вторична генерализация при възрастни с новодиагностицирана епилепсия;
- допълнителна терапия при възрастни, юноши и деца на възраст над 6 години, с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Zebinix може да се приема като монотерапия или да се добави към съществуваща антиконвулсивна терапия. Препоръчителната начална доза е 400 mg веднъж дневно, която след една или две седмици трябва да бъде увеличена до 800 mg веднъж дневно. Въз основа на индивидуалното повлияване дозата може да бъде увеличена на 1 200 mg веднъж дневно. При някои пациенти на монотерапия може да има полза от доза 1 600 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

При популацията в старческа възраст не се налага коригиране на дозата, ако няма нарушение в бъбречната функция. Поради изключително ограничените данни за схема на монотерапия от 1 600 mg в старческа възраст, тази доза не се препоръчва при тази популация.

Бъбречно увреждане

Към лечението на пациенти, възрастни и деца на възраст над 6 години, с бъбречно увреждане трябва да се подхожда с повишено внимание и дозата трябва да се коригира, в съответствие креатининовия клирънс (CL_{CR}) както следва:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: не се изисква коригиране на дозата.

- CL_{CR} 30-60 ml/min: първоначална доза от 200 mg (или 5 mg/kg при деца на възраст над 6 години) веднъж дневно или 400 mg (или 10 mg/kg при деца на възраст над 6 години) през ден в продължение на 2 седмици, последвана от доза от 400 mg (или 10 mg/kg при деца на възраст над 6 години) веднъж дневно. Въз основа на индивидуалното повлияване обаче, дозата може да бъде повишена.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: употребата при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва поради недостатъчни данни.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана (вж. точки 4.4 и 5.2) и затова употребата при такива пациенти не се препоръчва.

Педиатрична популация

Деца над 6-годишна възраст

Препоръчителната начална доза е 10 mg/kg/ден, веднъж дневно. Дозата трябва да се увеличи на седмични или двуседмични стъпки от 10 mg/kg/ден до 30 mg/kg/ден въз основа на индивидуалния отговор. Максималната доза е 1 200 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Деца с телесно тегло ≥ 60 kg

На деца с телесно тегло 60 kg или повече трябва да се дава същата доза, както при възрастните.

Безопасността и ефикасността на есликарбазепинов ацетат при деца на възраст 6 и по-малко години все още не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировка не може да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Zebinix може да се приема със или без храна.

При пациенти, които не могат да гълтат таблетките цели, таблетките може да се раздробяват и да се смесват с вода или мека храна, като например ябълково пюре, непосредствено преди употреба и да се приемат перорално.

Преминаване от една лекарствена форма на друга

Въз основа на сравнителни данни за бионаличност на таблетките и суспензията, може да се извършва преминаване на пациентите от едната лекарствена форма на другата.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, към други карбоксамидни производни (напр. карбамазепин, окскарбазепин) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Атриовентрикуларен (AV) блок втора или трета степен.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидна идеация

Съобщават се суицидна идеация и поведение при пациенти, лекувани с антиепилептични активни вещества при няколко показания. Метаанализът на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва леко повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен, а наличните данни не изключват възможността от повишен риск при употребата на есликарбазепинов ацетат. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се обмисли съответно лечение. Пациентите (и

хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация или поведение.

Нарушения на нервната система

Есликарбазепинов ацетат се свързва с някои нежелани реакции от страна на централната нервна система, като замаяване и сомнолентност, които могат да повишат честотата на случайни наранявания.

Други предупреждения и предпазни мерки

Ако приемът на Zebinix трябва да бъде прекратен, препоръчва се това да се направи постепенно, за да се минимизира възможността от повишаване честота на припадъците.

Кожни реакции

Обрив се развива като нежелана реакция при 1,2% от общата популация на лекуваните със Zebinix при клинични проучвания като допълнителна терапия при пациенти с епилепсия. Съобщени са случаи на уртикария и ангиоедем при пациенти, приемащи Zebinix. Ангиоедем в контекста на свръхчувствителност/анафилактична реакция, свързана с ларингеален оток, може да има летален изход. Ако се развият признаци или симптоми на свръхчувствителност, приложението на есликарбазепинов ацетат трябва да бъде прекратено незабавно и да се започне алтернативно лечение.

Тежки кожни нежелани реакции (Severe cutaneous adverse reactions, SCARS), включително синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS)/ токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са съобщени от постмаркетинговия опит при лечение със Zebinix. По време на предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и внимателно да се проследяват за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, подсказващи тези реакции, приемът на Zebinix трябва да бъде незабавно прекратен и да се обмисли алтернативно лечение (според случая). Ако пациентите са развили такива реакции, лечението със Zebinix не трябва никога да се възобновява при тях.

Алел HLA-B*1502 – в индивиди от китайската етническа група Хан, в тайландски и други азиатски популации

Доказано е, че наличието на HLA-B* 1502 в индивиди от китайската етническа група Хан и в популации от тайландски произход силно се асоциира с риск от развитие на тежки кожни реакции, познати като синдром на Stevens-Johnson (SJS) при лечение с карбамазепин. Химичната структура на есликарбазепинов ацетат е подобна на тази на карбамазепин и е възможно пациенти, които са положителни за HLA-B*1502, също да бъдат изложени на риск от развитие на SJS след лечение с есликарбазепинов есликарбазепиновацетат. Разпространението на HLA-B*1502 носителството е около 10% в китайската етническа група Хан и тайландското население. Когато е възможно, тези индивиди трябва да се подложат на скрининг за този алел преди започване на лечение с карбамазепин или активни вещества със сходна химична структура. Ако пациенти с този етнически произход са положителни за HLA-B*1502 алела, може да се обмисли употребата на есликарбазепинов ацетат, ако се смята, че ползите надвишават рисковете.

Поради широкото разпространение на този алел в други азиатски популации (например, над 15% във Филипините и Малайзия), може да се обмисли генетично тестване за наличие на HLA - B*1502 при рисковите групи от населението.

Алел HLA-A*3101 - популации с европейски произход и японска популация

Има данни, които предполагат, че HLA-A*3101 е свързан с повишен риск от индуцирани от карбамазепин кожни нежелани лекарствени реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствен обрив с еозинофилия (DRESS) или не толкова тежки остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) и макулопапулозен обрив при хора от европейски произход и японското население.

Честотата на алела HLA-A*3101 варира в широки граници между етническите групи. Алелът HLA-A*3101 присъства при 2 до 5% в европейските популации и около 10% в японската популация.

Наличието на HLA-A*3101 алела може да увеличи риска от индуцирани от карбамазепин кожни реакции (предимно не толкова тежки) от 5,0% в общата популация до 26,0% сред тези от европейски произход, докато липсата му може да намали риска от 5,0% до 3,8%.

Няма достатъчно данни, подкрепящи препоръката за HLA-A*3101 скрининг преди започване на лечение с карбамазепин или съединения със сходна химична химична структура.

Ако за пациенти с европейски или японски произход е известно, че са положителни за HLA-A*3101 алела, може да се обмисли употребата на карбамазепин или съединения със сходна химична химична структура, ако се смята, че ползите надвишават рисковете.

Хипонатриемия

Хипонатриемия се съобщава като нежелана реакция при 1,5% от пациентите, лекувани с Zebinix. В повечето случаи хипонатриемията е асимптоматична, но може и да е придружена от клинични симптоми като влошаване на припадъците, обърканост, понижено ниво на съзнание. Честотата на хипонатриемия се повишава при увеличаване на дозата есликарбазепинов ацетат. При пациенти с предшестващо бъбречно заболяване, което води до хипонатриемия, или при пациенти, лекувани едновременно с лекарствени продукти, които могат да доведат до хипонатриемия (напр. диуретици, дезмопресин, карбамазепин), серумните нива на натрий трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението с есликарбазепинов ацетат. Освен това серумните нива на натрия трябва да бъдат определяни, ако се проявят клинични признаци на хипонатриемия. Освен в тези случаи, нивата на натрий трябва да бъдат определяни при рутинните лабораторни изследвания. Ако се развие клинично значима хипонатриемия, употребата на есликарбазепинов ацетат трябва да бъде прекратена.

PR-интервал

При клинични проучвания с есликарбазепинов ацетат се наблюдава удължаване на PR-интервала. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти със заболявания (напр. ниски нива на тироксин, нарушения на сърдечната проводимост) или които приемат едновременно лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с удължаване на PR-интервала.

Бъбречно увреждане

Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти с бъбречно увреждане и дозата трябва да бъде коригирана в съответствие с креатининовия клирънс (вж. точка 4.2). Приложението при пациенти с $CL_{CR} < 30$ ml/min не се препоръчва поради липсата на достатъчно данни.

Чернодробно увреждане

Тъй като клиничните данни при пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане са ограничени и няма фармакокинетични и клинични данни при пациентите с тежко чернодробно увреждане, есликарбазепинов ацетат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане и не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Есликарбазепинов ацетат се превръща в голяма степен в есликарбазепинов, който се елиминира предимно чрез глюкурониране. *In vitro* есликарбазепинов е слаб индуктор на CYP3A4 и UDP-глюкуронил трансферазата. *In vivo* есликарбазепинов показва индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствени продукти, които основно се елиминират по пътя на метаболизма чрез CYP3A4 (напр. симвастатин). Следователно, при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат, може да се наложи увеличаване на дозата на лекарствените продукти, които се метаболизират основно чрез CYP3A4. *In vivo* есликарбазепинов може да има индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствените продукти, които основно се елиминират по пътя на конюгация чрез UDP-глюкоронил трансферази. Когато се започва или прекратява лечение със Zebinix или се променя дозата, може да са необходими 2 до 3 седмици за достигане на новото ниво на ензимна активност. Това забавяне във времето трябва да се взема предвид когато Zebinix се използва точно преди или в комбинация с други лекарства, които изискват корекция на дозата при едновременно приложение с Zebinix. Есликарбазепинов има инхибиращи свойства по отношение на CYP2C19. Следователно при приложение на високи дози есликарбазепинов ацетат едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C19 (напр. фенитоин), могат да възникнат взаимодействия.

Взаимодействия с други антиепилептични лекарствени продукти

Карбамазепин

При проучване при здрави доброволци, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат 800 mg веднъж дневно и карбамазепин 400 mg два пъти дневно води до средно намаление от 32% на експозицията на активния метаболит есликарбазепинов, което най-вероятно се дължи на индукция на глюкуронирането. Не е отбелязана промяна в експозицията на карбамазепин или неговия метаболит карбамазепин-епоксид. На базата на индивидуалния отговор, може да се наложи увеличаване на дозата на есликарбазепинов ацетат, ако се използва едновременно с карбамазепин. Резултати от проучвания при пациенти показват, че едновременното лечение повишава риска от следните нежелани реакции: диплопия, нарушена координация и замаяност. Не може да се изключи рискът от повишаване на честотата на други специфични нежелани реакции, причинени от едновременното приложение на карбамазепин и есликарбазепинов ацетат.

Фенитоин

При проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с фенитоин води до средно намаляване на експозицията на активния метаболит есликарбазепинов от 31-33%, което най-вероятно се дължи на индукция на глюкуронирането, и средно увеличаване на експозицията на фенитоин от 31-35%, което най-вероятно се дължи на инхибиране на CYP2C19. Въз основа на индивидуалното повлияване може да се наложи дозата на есликарбазепинов ацетат да бъде увеличена, а тази на фенитоин – намалена.

Ламотрижин

Глюкуронирането е основният метаболитен път както за есликарбазепинов, така и за ламотрижин, и следователно може да се очаква взаимодействие. Проучване при здрави индивиди с есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно показва слабо средно фармакокинетично взаимодействие (експозицията на ламотрижин намалява с 15%) между есликарбазепинов ацетат и ламотрижин и следователно корекции на дозата не се налагат. Поради интериндивидуална вариабилност обаче, при някои ефектът може да е клинично значим.

Топирамат

При проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с топирамат не показва значима промяна в експозицията на

есликарбазепинов, но експозицията на топирамат намалява с 18%, което най-вероятно се дължи на намалена бионаличност на топирамат. Коригиране на дозата не се изисква.

Валпроат и леветирацетам

Популационен фармакокинетичен анализ на фаза III проучвания при възрастни пациенти с епилепсия показва, че едновременното приложение с валпроат или леветирацетам не оказва влияние върху експозицията на есликарбазепинов, но това не е потвърдено от конвенционални проучвания за взаимодействия.

Оскарбазепин

Едновременната употреба на есликарбазепинов ацетат с окскарбазепин не се препоръчва, защото това може да доведе до свръхекспозиция на активните метаболити.

Други лекарствени продукти

Перорални контрацептиви

Приложението на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно при жени, използващи комбиниран перорален контрацептив, показва средно намаление на системната експозиция на левоноргестрел и етинилестрадиол със съответно 37% и 42%, което най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4. Затова жените с детероден потенциал трябва да използват подходяща контрацепция по време на лечение със Zebinix и до края на текущия менструален цикъл след прекратяване на лечението (вж. точка 4.6).

Симвастатин

Проучване при здрави доброволци показва средно намаление от 50% на системната експозиция на симвастатин при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат 800 mg веднъж дневно, което най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4. Може да се наложи увеличаване на дозата симвастатин, когато се прилага едновременно с есликарбазепинов ацетат.

Росувастатин

Наблюдава се средно намаление от 36 - 39% на системната експозиция при здрави индивиди при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат 1 200 mg веднъж дневно. Механизмът за това намаление е неизвестен, но може да се дължи на влиянието на действието на транспортера на росувастатин самостоятелно или в комбинация с индукция на неговия метаболизъм. Тъй като връзката между експозицията и действието на лекарството е неясна, се препоръчва мониторинг на отговора към лечението (напр. ниво на холестерола).

Варфарин

Едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с варфарин показва малко (23%), но статистически значимо увеличаване на експозицията на S-варфарин. Няма ефект върху фармакокинетиката на R-варфарин или върху коагулацията. Поради интериндивидуална вариабилност на взаимодействието обаче, през първите седмици от започване или прекратяване на едновременното лечение с варфарин и есликарбазепинов ацетат трябва да се обърне специално внимание на проследяването на INR.

Дигоксин

Проучване при здрави индивиди не показва ефект на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно върху фармакокинетиката на дигоксин, което предполага, че есликарбазепинов ацетат няма ефект върху транспортера P-гликопротеин.

Инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори)

Въз основа на структурното сходство на есликарбазепинов ацетат с трицикличните антидепресанти, взаимодействие между есликарбазепинов ацетат и MAO-инхибиторите е теоретично възможно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло

Доказано е, че при поколенията на жени с епилепсия, които прилагат анти епилептично лечение, разпространението на малформации е два до три пъти по-голямо, в сравнение с честотата от приблизително 3% при общата популация. Най-често се съобщават цепка на небцето, сърдечносъдови малформации и дефекти на невралната тръба. На всички жени, които са с детероден потенциал, трябва да се осигури медицинска консултация със специалист относно потенциалния риск за плода, причинен както от гърчовете, така и от антиепилептичното лечение. Трябва да се избягва внезапно прекратяване на терапията с антиепилептично лекарство (АЕЛ), тъй като това може да доведе до припадъци, които могат да имат сериозни последици както за майката, така и за детето преди раждането.

За лечение на епилепсия по време на бременност се предпочитат монотерапия, винаги когато е възможно, защото терапията с няколко АЕЛ може да е свързана с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от конкретните АЕЛ.

Наблюдавани са нарушения в развитието на нервната система при деца на мъйки с епилепсия, които прилагат антиепилептично лечение. Липсват данни за есликарбазепинов ацетат по отношение на този риск.

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с есликарбазепинов ацетат. Есликарбазепинов ацетат взаимодейства неблагоприятно с пероралните контрацептиви. Следователно по време на и до края на текущия менструален цикъл след лечението трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани относно употребата на други ефективни методи за контрацепция. Трябва да се използва поне един ефективен метод за контрацепция (напр. вътрематочна спирала) или два допълващи се метода за контрацепция, включително бариерен метод. Когато се избира метод за контрацепция, при всеки от случаите трябва да се преценят индивидуалните обстоятелства, като пациентът бъде включен в обсъждането.

Риск, свързан с есликарбазепинов ацетат

Има ограничени данни за употребата на есликарбазепинов ацетат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. Фертилитет, точка 5.3). Рискът при хората (включително големи вродени малформации, нарушения в развитието на нервната система и други репродуктивни токсични ефекти) не е известен.

Есликарбазепинов ацетат не трябва да се прилага по време на бременност освен ако не се прецени, след внимателно обмисляне на подходящи алтернативни възможности за лечение, че ползата превишава риска.

Ако приемащи есликарбазепинов ацетат жени забременеят или планират бременност, употребата на Zebinix трябва да бъде внимателно преоценена. Трябва да се прилагат минималните ефективни дози и когато е възможно, трябва да се предпочита монотерапията, поне през първите три месеца от бременността. Пациентките трябва да бъдат консултирани относно възможността за повишен риск от малформации и да им бъде дадена възможност да се подложат на пренатален скрининг.

Проследяване и профилактика

Антиепилептичните лекарствени продукти могат да доведат до дефицит на фолиева киселина – вероятна причина за фетални аномалии. Преди и по време на бременността се препоръчва прием на добавки, съдържащи фолиева киселина. Тъй като ефикасността на такива добавки не е

доказана, специфична пренатална диагностика може да бъде предложена дори и жените да приемат фолиева киселина.

При новороденото дете

При новородените се съобщава се за нарушения на кръвосъсирването, причинени от антиепилептичните лекарствени средства. Като предпазна мярка в последните седмици от бременността и на новороденото трябва да се приложи витамин К1.

Кърмене

Не е известно дали есликарбазепинов ацетат се екскретира в кърмата . Проучванията при животни показват екскреция на есликарбазепинов с млякото. Тъй като не може да бъде изключен риск за кърмачето, кърменето трябва бъде преустановено за периода на лечението с есликарбазепинов ацетат.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на есликарбазепинов ацетат върху фертилитета при хора. Проучвания при животни показват увреждане на фертилитета след лечение с есликарбазепинов ацетат (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zebinix повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои пациенти могат да изпитат замаяване, сомнолентност или нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Следователно пациентите трябва да бъдат посъветвани, че техните физически и/или умствени способности, необходими за работа с машини или шофиране, могат да бъдат нарушени и не се препоръчва да ги извършват, докато не бъде установено, че способността им да извършват такива дейности не е засегната.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания (като допълнително лечение и монотерапия) 2 434 пациенти с пристъпи с парциално начало са лекувани с есликарбазепинов ацетат (1 983 възрастни пациенти и 451 педиатрични пациенти) и 51% от тях са получили нежелани реакции.

Нежеланите реакции обикновено са леки до умерени по интензитет и се проявяват предимно през първите седмици от лечението с есликарбазепинов ацетат.

Рисковете, които са идентифицирани за Zebinix, са предимно базирани на класа дозозависими нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, съобщавани в плацебо-контролирани проучвания при допълнително лечение при възрастни пациенти с епилепсия и активно контролирано проучване при монотерапия, сравняващо есликарбазепинов ацетат с карбамазепин с контролирано освобождаване, са замаяност, сънливост, главоболие и гадене. По-голямата част от нежеланите реакции са били докладвани при <3% от пациентите във всяка група.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARS), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщени от постмаркетинговия опит при лечение със Zebinix (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани с есликарбазепинов ацетат, получени от клинични проучвания и постмаркетинговото наблюдение, са дадени в таблицата по-долу.

Следната конвенция е използвана за класификацията на нежеланите реакции: много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции появили се при лечението, свързани със Zebinix, получени от клинични проучвания и постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	Тромбоцитопения, левкопения
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипонатриемия, понижен апетит	Електролитен дисбаланс, обезводняване, хипохлоремия	Синдром, подобен на неадекватна секреция на АДХ (антидиуретичен хормон), с признаци и симптоми като летаргия, гадене, замаяване, понижение на осмолалитета на серума (кръвта), повръщане, главоболие, състояние на объркваност или други неврологични признаци и симптоми.

Психични нарушения		Инсомния	Психотично разстройство, апатия, депресия, нервност, възбуда, раздразнителност, разстройство с дефицит на вниманието/ хиперактивност, състояние на обърканост, смяна на настроението, плач, психомоторно забавяне, тревожност	
Нарушения на нервната система	Замайване, сомнолентност	Главоболие, разстройство на вниманието, тремор, атаксия, нарушение на равновесието	Нарушена координация, нарушение на паметта, амнезия, хиперсомния, седиране, афазия, дизестезия, дистония, летаргия, паросмия, церебеларен синдром, припадък, периферна невропатия, нистагъм, разстройство на речта, дизартрия, усещане за парене, парестезия, мигрена	
Нарушения на очите		Диплопия, замъглено зрение	Увреждане на зрението, осцилопсия, биокулярно нарушение на движението на очите, хиперемия на окото	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Хипоакузис, тинитус	
Сърдечни нарушения			Палпитации, брадикардия	
Съдови нарушения			Хипертония (включително хипертонични кризи), хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване, студени крайници	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Епистаксис, болка в гърдите	

Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане, диария	Запек, диспепсия, гастрит, коремна болка, сухота в устата, дискомфорт в коремната област, подуване на корема, гингивит, мелена, зъбобол	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробно увреждане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Алопеция, суха кожа, хиперхидроза, еритема, нарушения на кожата, пруритус, алергичен дерматит	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), ангиоедем, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Миалгия, нарушение на костния метаболизъм, мускулна слабост, болки в крайниците	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инфекция на пикочните пътища	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, нарушена походка, астения	Неразположение, студени тръпки, периферен едем	
Изследвания		Увеличено телесно тегло	Понижено кръвно налягане, понижено тегло, повишено кръвно налягане, понижено ниво на натрий в кръвта, понижено ниво на хлориди в кръвта, понижено ниво на остеокалцин, понижен хематокрит, понижен хемоглобин, повишени чернодробни ензими	

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на процедурата			Лекарствена токсичност, падане, термично изгаряне	
---	--	--	---	--

Описание на избраните нежелани реакции

Нарушения на очите и нервната система

При пациентите, лекувани едновременно с карбамазепин и есликарбазепинов ацетат при плацебо контролирани проучвания, са наблюдавани следните нежелани реакции: диплопия (11,4% от участниците при едновременно приложение на карбамазепин, 2,4% от участниците без едновременно приложение на карбамазепин), нарушена координация (6,7% при едновременно приложение на карбамазепин, 2,7% без едновременно приложение на карбамазепин) и замаяност (30,0% при едновременно приложение на карбамазепин, 11,5% без едновременно приложение на карбамазепин), вижте точка 4.5.

PR-интервал

Употребата на есликарбазепинов ацетат е свързана с удължаване на PR-интервала. Могат да се проявят нежелани реакции, свързани с удължаването на PR-интервала (напр. AV блок, синкоп, брадикардия).

Свързани с класа нежелани реакции

По време на плацебо-контролирани проучвания по програмата за лечение на епилепсия с есликарбазепинов ацетат не се появяват редки нежелани реакции, като например подтискане на костния мозък, анафилактични реакции, системен еритематозен лупус или сериозни сърдечни аритмии. Такива обаче се съобщават при лечение с окскарбазепин. Следователно, тяхната поява след лечението със есликарбазепин ацетат не може да бъде изключена.

Има съобщения за понижена минерална плътност на костите, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на дългосрочна терапия със структурно свързаните антиепилептични лекарства карбамазепин и окскарбазепин. Механизмът, по който се засяга костният метаболизъм, не е установен.

Педиатрична популация

В плацебо контролирани проучвания, включващи пациенти на възраст от 2 до 18 години с пристъпи с парциално начало (238 пациенти, лекувани с есликарбазепинов ацетат, и 189 с плацебо) 35,7% от пациентите, лекувани с есликарбазепинов ацетат, и 19% от пациентите, лекувани с плацебо, са получили нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции в групата, лекувана с есликарбазепинов ацетат, са диплопия (5,0%), сънливост (8,0%) и повръщане (4,6%).

Профилът на нежеланите реакции на есликарбазепинов ацетат е като цяло сходен във възрастовите групи. Във възрастовата група от 6 до 11 години най-честите нежелани реакции, наблюдавани при повече от двама пациенти, лекувани с есликарбазепинов ацетат, са диплопия (9,5%), сънливост (7,4%), замаяване (6,3%), конвулсии (6,3%) и гадене (3,2%); във възрастовата група от 12 до 18 години са сънливост (7,4%), повръщане (4,2%), диплопия (3,2%) и умора (3,2%). Безопасността на Zebinix при деца на възраст 6 години и по-малко все още не е установена.

Профилът на безопасност на есликарбазепинов ацетат е като цяло сходен между възрастни и педиатрични пациенти, с изключение на възбуда (честа, 1,3%) и коремна болка (честа, 2,1%), които са по-често срещани при децата, отколкото при възрастните. Замаяност, сънливост, световъртеж, астения, нарушения в походката, тремор, атаксия, нарушение в равновесието, замъглено зрение, диария; обрив и хипонатриемия са по-често срещани при децата, отколкото

при възрастните. Алергичен дерматит (нечеста, 0,8%) се съобщава само в педиатричната популация.

Данните за дългосрочна безопасност при педиатричната популация, получени от открити продължения на проучването фаза III са в съответствие с познатия вече профил на безопасност на продукта, без нови значими находки.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптомите, наблюдавани след предозиране на есликарбазепин ацетат, се свързват предимно със симптоми от страна на централната нервна система (напр. всички видове гърчове, епилептичен статус) и сърдечни нарушения (напр. сърдечна аритмия). Не е известен специфичен антидот. Ако се налага, трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение. Метаболитите на есликарбазепинов ацетат могат да бъдат ефективно очистени посредством хемодиализа, ако се налага (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, карбоксамидни производни, АТС код: N03AF04

Механизъм на действие

Точните механизми на действие на есликарбазепинов ацетат не са известни. Електрофизиологичните проучвания *in vitro* обаче показват, че есликарбазепинов ацетат и неговите метаболити стабилизират неактивизираното състояние на волтаж-зависимите натриеви канали, задържайки връщането им към активирано състояние и така предотвратяват повтарящото се задействане на невроните.

Фармакодинамични ефекти

Есликарбазепинов ацетат и неговите активни метаболити предотвратяват развитието на припадъци при неклинични модели, което предполага антиконвулсивна ефикасност при човека. При хора, фармакологичното действие на есликарбазепинов ацетат се осъществява предимно чрез активния метаболит есликарбазепин.

Клинична ефикасност

Възрастна популация

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като допълнително лечение е доказана при четири двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III при 1 703 рандомизирани възрастни пациенти с парциална епилепсия, рефрактерна на лечение с един до три едновременно прилагани антиепилептични лекарствени продукта. При тези проучвания не се допуска едновременно приложение на лекарствени продукти, съдържащи окскарбазепин и фелбамат. Есликарбазепинов ацетат е изпитан в дози 400 mg (само в -301 и -302 проучвания), 800 mg и

1 200 mg веднъж дневно. Есликарбазепинов ацетат в дози 800 mg веднъж дневно и 1 200 mg веднъж дневно е значимо по-ефективен от плацебо при понижаване честотата на припадъците за 12-седмичен период на поддържащо лечение. Делът на индивидите с понижение $\geq 50\%$ (1 581 анализирани) в честотата на гърчовете в проучвания фаза III е 19,3% за плацебо, 20,8% за есликарбазепинов ацетат в доза 400 mg, 30,5% за есликарбазепинов ацетат в доза 800 mg и 35,3% за есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg дневно.

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като монотерапия е доказана в двойнослепо, активно контролирано (карбамазепин с контролирано освобождаване) проучване, включващо 815 рандомизирани възрастни пациенти с новодиагностицирани пристъпи с парциално начало. Есликарбазепинов ацетат е тестван при еднократни дневни дози от 800 mg, 1 200 mg и 1 600 mg. Дозите на активния компаратор, карбамазепин с контролирано освобождаване, са 200 mg, 400 mg и 600 mg два пъти дневно. Всички пациенти са рандомизирани на най-ниската доза и само при възникване на пристъп пациентите са поставяни на следващата по-висока доза. От 815 рандомизирани пациенти, 401 пациенти са лекувани с есликарбазепинов ацетат веднъж дневно [271 пациенти (67,6%) са останали на доза 800 mg, 70 пациенти (17,5%) са останали на доза от 1 200 mg и 60 пациенти (15,0%) са лекувани с 1 600 mg]. В първичния анализ на ефикасност, в който отпадналите са счетени като неотговорили на лечението, 71,1% от пациентите са класифицирани като „без пристъпи“ в групата на есликарбазепинов ацетат и 75,6% в групата на карбамазепин с контролирано освобождаване по време на периода на 26-седмичното оценяване (средна разлика на риска -4,28%, 95% доверителен интервал: [-10,30; 1,74]. Ефектът от лечението, наблюдаван по време на периода на 26-седмичното оценяване, е запазен при лечение 1 година за 64,7% от пациентите на есликарбазепинов ацетат и 70,3% от пациентите на карбамазепин с контролирано освобождаване, класифицирани като „без пристъпи“ (средна разлика на риска -5,46%, 95% доверителен интервал: [-11,88; 0,97]. В анализ на неуспеха на лечението (риск от пристъп) въз основа на анализ на времето до събитие (анализ на Kaplan-Meier и регресия на Cox) оценката на Kaplan-Meier на риска от пристъп в края на периода на оценяване е 0,06 при карбамазепин и 0,12 при есликарбамазепин ацетат и до края на 1-вата година с допълнително повишен риск на 0,11 при карбамазепин и 0,19 при есликарбамазепин ацетат ($p=0,0002$).

На 1-вата година вероятността пациентите да се оттеглят поради нежелани реакции или липсата на ефикасност е 0,26 за есликарбазепинов ацетат и 0,21 за карбамазепин с контролирано освобождаване.

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като преход към монотерапия е оценена в 2 двойнослепи, рандомизирани контролирани проучвания при 365 възрастни пациенти с пристъпи с парциално начало. Есликарбазепинов ацетат е тестван при дози от 1 200 mg и 1 600 mg веднъж дневно. Процентите без пристъпи по време на целия 10-седмичен период на монотерапия са съответно 7,6% (1 600 mg) и 8,3% (1 200 mg) в едното проучване и 10,0% (1 600 mg) и 7,4%, (1 200 mg) в другото проучване.

Популация в старческа възраст

Безопасността и ефикасността на есликарбазепинов ацетат, като допълнителна терапия, при пациенти в старческа възраст с пристъпи с парциално начало, са оценени в едно неконтролирано проучване с продължителност от 26 седмици при 72 души в старческа възраст (≥ 65 години). Данните показват, че честотата на възникналите нежелани реакции при тази популация (65,3%) е подобна на честотата при общата популация, включена в двойнослепите проучвания на епилепсия (66,8%). Най-честите индивидуално съобщавани нежелани реакции са замаяване (12,5% от участниците), сомнолентност (9,7%), умора, конвулсии и хипонатриемия (8,3 % всеки един), назофарингит (6,9%) и инфекция на горните дихателни пътища (5,6%). Общо 50 от 72-та започнали проучването участници са завършили 26-седмичния период на лечение, което съответства на процент на задържане от 69,4% (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в старческа възраст). Има ограничени данни за схемата на монотерапия при популацията в старческа възраст. Само няколко пациенти ($N = 27$) на възраст над 65 години са лекувани с есликарбазепинов ацетат в проучване на монотерапия.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на есликарбазепинов ацетат като допълнителна терапия за пристъпи с парциално начало при деца са оценени в едно проучване фаза II при деца на възраст от 6 до 16 години (N = 123) и едно проучване фаза III при деца на възраст от 2 до 18 години (N = 304). И двете проучвания са двойнослепи и плацебо контролирани с продължителност на поддържащата терапия съответно 8 седмици (проучване 208) и 12 седмици (проучване 305). Проучване 208 включва две допълнителни последващи дългосрочни, открити продължения (1 година в част II и 2 години в част III), а проучване 305 включва 4 последващи дългосрочни, открити периода на продължение (1 една година в части II, III и IV и 2 години в част V). Есликарбазепинов ацетат е тестван при дози 20 и 30 mg/kg/ден, до максимум 1 200 mg/ден. Целевата доза е 30 mg/kg/ден в проучване 208 и 20 mg/kg/ден в проучване 305. Дозите могат да бъдат коригирани въз основа на поносимостта и отговора към лечението.

В двойнослепия пероид на проучването фаза II оценката на ефективността е вторична цел. Средното намаление на стандартизираната честота на припадъците, определено по метода най-малките квадрати от изходното ниво до периода на поддръжка е значително ($p < 0,001$), по-високо при есликарбазепинов ацетат (-34,8%) в сравнение с плацебо (-13,8%). Четиридесет и двама пациенти (50,6%) в групата на есликарбазепинов ацетат, в сравнение с 10 пациенти (25,0%) в групата на плацебо са респондери ($\geq 50\%$ намаление в стандартизираната честота на припадъците), което води до значителна разлика ($p = 0,009$).

В двойнослепия пероид на проучването фаза III средното намаляване на най-малките квадрати при стандартизираната честота на припадъците при есликарбазепинов ацетат (-18,1% спрямо изходното ниво) е различно от плацебо (-8,6% спрямо изходното ниво), но не е статистически значимо ($p = 0,2490$). Четиридесет и един пациенти (30,6%) в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с 40 пациента (31,0%) в групата на плацебо са респондери ($\geq 50\%$ намаление в стандартизираната честота на припадъците), което води до незначителна разлика ($p = 0,9017$). Проведени са *post-hoc* подгрупови анализи на проучването фаза III според възрастова група и над 6 години, както и според доза. При деца на възраст над 6 години, 36 пациенти (35,0%) в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с 29 пациенти (30,2%) в групата на плацебо са респондери ($p = 0,4759$) и средното намаляване на най-малките квадрати при стандартизираната честота на припадъците е по-високо в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с плацебо (-24,4% спрямо -10,5%); въпреки това разликата от 13,9% не е статистически значима ($p = 0,1040$). Общо 39% от пациентите в проучване 305 са титрирани до максималната възможна доза (30 mg/kg/ден). От тях, когато се изключат пациентите на възраст на и под 6 години, 14 (48,3%) и 11 (30,6%) от пациентите в групата на есликарбазепинов ацетат и плацебо съответно са респондери ($p = 0,1514$). Въпреки че надеждността на тези *post-hoc* подгрупови анализи е ограничена, данните предполагат зависимо от възрастта и дозата увеличаване на ефекта.

В последващото 1-годишно открито продължение (част II) на проучването фаза III (група с намерение за лечение (ITT) N = 225) общият дял на респондерите е 46,7% (като се увеличава устойчиво от 44,9% (седмици 1-4) до 57,5% (седмици > 40)). Общата медиана на стандартизирана честота на припадъците е 6,1 (като намалява от 7,0 (седмици 1-4) до 4,0 (седмици > 40)), което води до относителна промяна спрямо изходния период с медиана 46,7%). Медианата на относителната промяна е по-голяма при предходната група на плацебо (-51,4%), отколкото при предходната група на есликарбазепин (-40,4%). Дялът на пациентите с влошаване (увеличаване $\geq 25\%$) спрямо изходния период е 14,2%.

В последващите 3 открити продължения (ITT група N = 148), общият дял на респондерите е 26,6% спрямо изходното ниво в части III–V (т.е. последните 4 седмици в част II). Общата медиана на стандартизирана честота на припадъците е 2,4 (което води до относителна промяна спрямо изходното ниво в част III–V с медианна -22,9%). Общата медиана на относително намаляване в част I е по-голямо при пациентите, лекувани с есликарбазепин (-25,8%), отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (-16,4%). Общият дял на пациентите с влошаване (увеличаване $\geq 25\%$) спрямо изходното ниво в части III–V е 25,7%.

От 183 пациенти, които са завършили части I и II от проучването, 152 пациенти са включени в част III. От тях 65 пациенти получават есликарбазепин, а 87 пациенти получават плацебо по време на двойнослепата част от проучването. 14 пациенти (9,2%) са завършили откритото лечение с есликарбазепин до края на част V. Най-честата причина за оттегляне от проучването по време на която и да е от частите на проучването е по искане на възложителя (30 пациенти в част III [19,7% от пациентите, включени в част III], 9 в част IV [9,6% от пациентите, включени в част IV] и 43 в част V [64,2% от пациентите, включени в част V]).

Като се вземат предвид ограниченията на данните от откритите неконтролирани части, дългосрочният отговор при лечение с есликарбазепинов ацетат в откритите части на проучването като цяло е поддържан.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Zebinix в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на епилепсия с пристъпи с парциално начало (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Есликарбазепинов ацетат се превръща в голяма степен в есликарбазепинов. След перорално приложение, плазмените нива на есликарбазепинов ацетат обикновено остават под границата на количествено определяне. C_{max} на есликарбазепинов се достига 2 до 3 h след приложение на дозата (t_{max}). Бионаличността може да се приеме за висока, тъй като количеството на откритите в урината метаболити съответства на повече от 90% от дозата на есликарбазепинов ацетат.

Бионаличността (AUC и C_{max}) на есликарбазепин прилаган перорално като раздробена таблетка, смесена с ябълково пюре и приета с вода, е подобна на тази при таблетка, която е приета цяла.

Разпределение

Свързването на есликарбазепинов с плазмените протеини е сравнително слабо (<40%) и не зависи от концентрацията. Проучванията *in vitro* показват, че свързването с плазмените протеини не се повлиява значимо от наличието на варфарин, диазепам, дигоксин, фенитоин и толбутамид. Свързването на варфарин, диазепам, дигоксин, фенитоин и толбутамид не се повлиява значимо от наличието на есликарбазепинов.

Биотрансформация

Есликарбазепинов ацетат се биотрансформира бързо и в голяма степен до основния си активен метаболит есликарбазепинов чрез хидролиза при първо преминаване през черния дроб. есликарбазепиновприложениеСтационарните плазмени концентрации се достигат след 4 до 5 дни след приложение веднъж дневно, което съответства на ефективен полуживот от порядъка на 20-24 h. При проучванията при здрави доброволци и възрастни пациенти с епилепсия, привидният полуживот на есликарбазепинов е съответно 10-20 h и 13-20 h. Второстепенните метаболити в плазмата са R-ликарбазепин и окскарбазепин, за които е доказано, че са активни, и конюгатите на есликарбазепинов ацетат, есликарбазепинов, R-ликарбазепин и окскарбазепин с глюкуронова киселина.

Есликарбазепинов ацетат не повлиява собствения си метаболизъм или клирънс.

Есликарбазепин е слаб индуктор на CYP3A4 и има инхибиращи свойства по отношение на CYP2C19 (както е посочено в точка 4.5).

При проучвания с есликарбазепинов върху свежи човешки хепатоцити се наблюдава слаба индукция на UGT1A1 медираното глюкурониране.

Елиминиране

Метаболитите на есликарбазепинов ацетат се елиминират от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид и под формата на глюкуронидни конюгати. Общо на есликарбазепинов и неговият глюкуронид се падат повече от 90% от общото количество екскретирани с урината метаболити, като приблизително две трети са в непроменена форма и една трета – под формата на глюкурониден конюгат.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат е линейна и пропорционална на дозата, в диапазона от 400-1 200 mg, както при здрави доброволци, така и при пациенти.

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

Фармакокинетичният профил на есликарбазепинов ацетат не се променя при пациентите в старческа възраст с креатининов клирънс >60 ml/min (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Метаболитите на есликарбазепинов ацетат се елиминират от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция. Проучване при възрастни пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане показва, че клирънсът зависи от бъбречната функция. По време на лечението със Zebinix се препоръчва коригиране на дозата при пациенти, възрастни и деца над 6-годишна възраст, с креатининов клирънс <60 ml/min (вж. точка 4.2).

При деца от 2- до 6-годишна възраст не се препоръчва използването на есликарбазепинов ацетат. На тази възраст присъщата активност на процеса на елиминиране още не е достигнала тази при зрелия организъм.

Хемодиализата отстранява метаболитите на есликарбазепинов ацетат от плазмата.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката и метаболизмът на есликарбазепинов ацетат са оценени при здрави доброволци и пациенти с умерено чернодробно увреждане при многократно перорално приложение. Умереното чернодробно увреждане не повлиява фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана.

Пол

Проучванията при здрави доброволци и пациенти показват, че фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат не се влияе от пола.

Педиатрична популация

Както при възрастните, есликарбазепинов ацетат в голяма степен се превръща в есликарбазепинов. След перорално приложение плазмените нива на есликарбазепинов ацетат обикновено остават под границата на количествено определяне. C_{max} на есликарбазепинов се достига 2 до 3 часа след приемане на дозата (t_{max}). Телесното тегло оказва ефект върху обема на разпределение и клирънса. Освен това ролята на възрастта независимо от теглото по отношение на клирънса на есликарбазепинов ацетат не може да се изключи, по-специално при най-младата възрастова група (2-6 години).

Деца на възраст на и под 6 години

Популационната фармакокинетика показва, че в подгрупата на деца на възраст от 2 до 6 години, дози 27,5 mg/kg/ден и 40 mg/kg/ден са необходими за постигането на експозиции, които са еквивалентни на терапевтични дози 20 и 30 mg/kg/ден при деца на възраст над 6 години.

Деца на възраст над 6 години

Популационната фармакокинетика показва, че сравнима експозиция на есликарбазепинов се наблюдава между 20 и 30 mg/kg/ден при деца над 6 години и съответно при възрастни при 800 и 1200 mg есликарбазепинов ацетат веднъж дневно (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които се наблюдават при проучвания върху животни, се появяват при нива на експозиция, които са значително по-ниски от нивата на клинична експозиция на есликарбазепинов (основният и фармакологично активен метаболит на есликарбазепинов ацетат). Затова граници на безопасност, основаващи се на сравнителна експозиция, не са установени.

При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове се установяват данни за нефротоксичност, каквито не се наблюдават при мишки или кучета, която се състои в обостряне на спонтанна хронична прогресираща нефропатия при този биологичен вид.

При проучвания за токсичност при многократно приложение при мишки и плъхове се наблюдава чернодробна центрилобуларна хипертрофия, а при проучвания за карциногенен потенциал при мишки се наблюдава повишена честота на чернодробни тумори. Тези находки съответстват на индукция на чернодробните микрозомални ензими – ефект, който не се наблюдава при пациенти, приемащи есликарбазепинов ацетат.

Проучвания при млади животни

В проучвания при многократно приложение при млади кучета профилът на токсичност е сравним с този, наблюдаван при възрастни животни. В 10-месечното проучване с високи дози, при женски животни при нива на експозиция, по-ниски от нивата на клинична експозиция на есликарбазепинов при деца, е наблюдавано намаляване на минералното съдържание на костите, костната повърхност и/или костната минерална плътност на лумбалните прешлени и бедрената кост.

Проучванията за генотоксичност с есликарбазепинов ацетат не показват особен риск за хората.

Увреждане на фертилитета се наблюдава при женски плъхове; намаления в имплантирането и живите ембриони, наблюдавани в проучването на фертилитета при мишки, може също да свидетелстват за въздействие върху женския фертилитет, но броят на *corpora lutea* не е определян. Есликарбазепинов ацетат не е тератогенен при плъхове или зайци, но предизвиква скелетни аномалии при мишки. Наблюдавани са забавяне на осификацията, намалено фетално тегло, увеличаване на незначителни скелетни и висцерални аномалии при токсични за майката дози в проучвания за ембриотоксичност при мишки, плъхове и зайци. Забавяне в сексуалното развитие на поколението F1 се наблюдава в перипарталните проучвания при мишки и плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон К 29/32

Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиеви /алуминиеви или PVC/Алуминиеви блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 7, 14 или 28 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Португалия
Тел.: +351 22 986 61 00
Факс: +351 22 986 61 99
Имейл: info@bial.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/001-006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 април 2009 г.
Дата на последно подновяване: 22 януари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата . <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 600 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 600 mg есликарбазепинов ацетат (eslicarbazepine acetate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, продълговати таблетки, с гравирано от едната страна „ESL 600” и с делителна черта от другата страна, с дължина 17,3 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zebinix е показан като:

- монотерапия при лечение на пристъпи с парциално начало със или без вторична генерализация при възрастни с новодиагностицирана епилепсия;
- допълнителна терапия при възрастни, юноши и деца на възраст над 6 години, с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Zebinix може да се приема като монотерапия или да се добави към съществуваща антиконвулсивна терапия. Препоръчителната начална доза е 400 mg веднъж дневно, която след една или две седмици трябва да бъде увеличена до 800 mg веднъж дневно. Въз основа на индивидуалното повлияване дозата може да бъде увеличена на 1 200 mg веднъж дневно. При някои пациенти на монотерапия може да има полза от доза 1 600 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

При популацията в старческа възраст не се налага коригиране на дозата, ако няма нарушение в бъбречната функция. Поради изключително ограничените данни за схема на монотерапия от 1 600 mg в старческа възраст, тази доза не се препоръчва при тази популация.

Бъбречно увреждане

Към лечението на пациенти, възрастни и деца на възраст над 6 години, с бъбречно увреждане трябва да се подхожда с повишено внимание и дозата трябва да се коригира, в съответствие с креатининовия клирънс (CL_{CR}) както следва:

- CL_{CR} >60 ml/min: не се изисква коригиране на дозата.

- CL_{CR} 30-60 ml/min: първоначална доза от 200 mg (или 5 mg/kg при деца на възраст над 6 години) веднъж дневно или 400 mg (или 10 mg/kg при деца на възраст над 6 години) през ден в продължение на 2 седмици, последвана от доза от 400 mg (или 10 mg/kg при деца на възраст над 6 години) веднъж дневно. Въз основа на индивидуалното повлияване обаче, дозата може да бъде повишена.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: употребата при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва поради недостатъчни данни.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана (вж. точки 4.4 и 5.2) и затова употребата при такива пациенти не се препоръчва.

Педиатрична популация

Деца над 6-годишна възраст

Препоръчителната начална доза е 10 mg/kg/ден, веднъж дневно. Дозата трябва да се увеличи на седмични или двуседмични стъпки от 10 mg/kg/ден до 30 mg/kg/ден въз основа на индивидуалния отговор. Максималната доза е 1 200 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Деца с телесно тегло ≥ 60 kg

На деца с телесно тегло 60 kg или повече трябва да се дава същата доза, както при възрастните.

Безопасността и ефикасността на есликарбазепинов ацетат при деца на възраст 6 и по-малко години все още не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировка не може да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Zebinix може да се приема със или без храна.

При пациенти, които не могат да гълтат таблетките цели, таблетките може да се раздробяват и да се смесват с вода или мека храна, като например ябълково пюре, непосредствено преди употреба и да се приемат перорално.

Преминаване от една лекарствена форма на друга

Въз основа на сравнителни данни за бионаличност на таблетките и суспензията, може да се извършва преминаване на пациентите от едната лекарствена форма на другата.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, към други карбоксамидни производни (напр. карбамазепин, окскарбазепин) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Атриовентрикуларен (AV) блок втора или трета степен.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидна идеация

Съобщават се суицидна идеация и поведение при пациенти, лекувани с антиепилептични активни вещества при няколко показания. Метаанализът на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва леко повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен, а наличните данни не изключват възможността от повишен риск при употребата на есликарбазепинов ацетат. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се обмисли съответно лечение. Пациентите (и

хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация или поведение.

Нарушения на нервната система

Есликарбазепинов ацетат се свързва с някои нежелани реакции от страна на централната нервна система, като замаяване и сомнолентност, които могат да повишат честотата на случайни наранявания.

Други предупреждения и предпазни мерки

Ако приемът на Zebinix трябва да бъде прекратен, препоръчва се това да се направи постепенно, за да се минимизира възможността от повишаване честота на припадъците.

Кожни реакции

Обрив се развива като нежелана реакция при 1,2% от общата популация на лекуваните със Zebinix при клинични проучвания като допълнителна терапия при пациенти с епилепсия. Съобщени са случаи на уртикария и ангиоедем при пациенти, приемащи Zebinix. Ангиоедем в контекста на свръхчувствителност/анафилактична реакция, свързана с ларингеален оток, може да има летален изход. Ако се развият признаци или симптоми на свръхчувствителност, приложението на есликарбазепинов ацетат трябва да бъде прекратено незабавно и да се започне алтернативно лечение.

Тежки кожни нежелани реакции (Severe cutaneous adverse reactions, SCARS), включително синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS)/ токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са съобщени от постмаркетинговия опит при лечение със Zebinix. По време на предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и внимателно да се проследяват за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, подсказващи тези реакции, приемът на Zebinix трябва да бъде незабавно прекратен и да се обмисли алтернативно лечение (според случая). Ако пациентите са развили такива реакции, лечението със Zebinix не трябва никога да се възобновява при тях.

Алел HLA-B*1502 – в индивиди от китайската етническа група Хан, в тайландски и други азиатски популации

Доказано е, че наличието на HLA-B* 1502 в индивиди от китайската етническа група Хан и в популации от тайландски произход силно се асоциира с риск от развитие на тежки кожни реакции, познати като синдром на Stevens-Johnson (SJS) при лечение с карбамазепин.

Химичната структура на есликарбазепинов ацетат е подобна на тази на карбамазепин и е възможно пациенти, които са положителни за HLA-B*1502, също да бъдат изложени на риск от развитие на SJS след лечение с есликарбазепинов есликарбазепиновацетат. Разпространението на HLA-B*1502 носителството е около 10% в китайската етническа група Хан и тайландското население. Когато е възможно, тези индивиди трябва да се подложат на скрининг за този алел преди започване на лечение с карбамазепин или активни вещества със сходна химична структура. Ако пациенти с този етнически произход са положителни за HLA-B*1502 алела, може да се обмисли употребата на есликарбазепинов ацетат, ако се смята, че ползите надвишават рисковете.

Поради широкото разпространение на този алел в други азиатски популации (например, над 15% във Филипините и Малайзия), може да се обмисли генетично тестване за наличие на HLA - B*1502 при рисковите групи от населението.

Алел HLA-A*3101 - популации с европейски произход и японска популация

Има данни, които предполагат, че HLA-A*3101 е свързан с повишен риск от индуцирани от карбамазепин кожни нежелани лекарствени реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствен обрив с еозинофилия (DRESS) или не толкова тежки остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) и макулопапулозен обрив при хора от европейски произход и японското население.

Честотата на алела HLA-A*3101 варира в широки граници между етническите групи. Алелът HLA-A*3101 присъства при 2 до 5% в европейските популации и около 10% в японската популация.

Наличието на HLA-A*3101 алела може да увеличи риска от индуцирани от карбамазепин кожни реакции (предимно не толкова тежки) от 5,0% в общата популация до 26,0% сред тези от европейски произход, докато липсата му може да намали риска от 5,0% до 3,8%.

Няма достатъчно данни, подкрепящи препоръката за HLA-A*3101 скрининг преди започване на лечение с карбамазепин или съединения със сходна химична химична структура.

Ако за пациенти с европейски или японски произход е известно, че са положителни за HLA-A*3101 алела, може да се обмисли употребата на карбамазепин или съединения със сходна химична химична структура, ако се смята, че ползите надвишават рисковете.

Хипонатриемия

Хипонатриемия се съобщава като нежелана реакция при 1,5% от пациентите, лекувани с Zebinix. В повечето случаи хипонатриемията е асимптоматична, но може и да е придружена от клинични симптоми като влошаване на припадъците, обърканост, понижено ниво на съзнание. Честотата на хипонатриемия се повишава при увеличаване на дозата есликарбазепинов ацетат. При пациенти с предшестващо бъбречно заболяване, което води до хипонатриемия, или при пациенти, лекувани едновременно с лекарствени продукти, които могат да доведат до хипонатриемия (напр. диуретици, дезмопресин, карбамазепин), серумните нива на натрий трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението с есликарбазепинов ацетат. Освен това серумните нива на натрия трябва да бъдат определяни, ако се проявят клинични признаци на хипонатриемия. Освен в тези случаи, нивата на натрий трябва да бъдат определяни при рутинните лабораторни изследвания. Ако се развие клинично значима хипонатриемия, употребата на есликарбазепинов ацетат трябва да бъде прекратена.

PR-интервал

При клинични проучвания с есликарбазепинов ацетат се наблюдава удължаване на PR-интервала. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти със заболявания (напр. ниски нива на тироксин, нарушения на сърдечната проводимост) или които приемат едновременно лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с удължаване на PR-интервала.

Бъбречно увреждане

Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти с бъбречно увреждане и дозата трябва да бъде коригирана в съответствие с креатининовия клирънс (вж. точка 4.2). Приложението при пациенти с $CL_{CR} < 30$ ml/min не се препоръчва поради липсата на достатъчно данни.

Чернодробно увреждане

Тъй като клиничните данни при пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане са ограничени и няма фармакокинетични и клинични данни при пациентите с тежко чернодробно увреждане, есликарбазепинов ацетат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане и не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Есликарбазепинов ацетат се превръща в голяма степен в есликарбазепинов, който се елиминира предимно чрез глюкурониране. *In vitro* есликарбазепинов е слаб индуктор на CYP3A4 и UDP-глюкуронил трансферазата. *In vivo* есликарбазепинов показва индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствени продукти, които основно се елиминират по пътя на метаболизма чрез CYP3A4 (напр. симвастатин). Следователно, при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат, може да се наложи увеличаване на дозата на лекарствените продукти, които се метаболизират основно чрез CYP3A4. *In vivo* есликарбазепинов може да има индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствените продукти, които основно се елиминират по пътя на конюгация чрез UDP-глюкоронил трансферази. Когато се започва или прекратява лечение със Zebinix или се променя дозата, може да са необходими 2 до 3 седмици за достигане на новото ниво на ензимна активност. Това забавяне във времето трябва да се взема предвид когато Zebinix се използва точно преди или в комбинация с други лекарства, които изискват корекция на дозата при едновременно приложение с Zebinix. Есликарбазепинов има инхибиращи свойства по отношение на CYP2C19. Следователно при приложение на високи дози есликарбазепинов ацетат едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C19 (напр. фенитоин), могат да възникнат взаимодействия.

Взаимодействия с други антиепилептични лекарствени продукти

Карбамазепин

При проучване при здрави доброволци, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат 800 mg веднъж дневно и карбамазепин 400 mg два пъти дневно води до средно намаление от 32% на експозицията на активния метаболит есликарбазепинов, което най-вероятно се дължи на индукция на глюкуронирането. Не е отбелязана промяна в експозицията на карбамазепин или неговия метаболит карбамазепин-епоксид. На базата на индивидуалния отговор, може да се наложи увеличаване на дозата на есликарбазепинов ацетат, ако се използва едновременно с карбамазепин. Резултати от проучвания при пациенти показват, че едновременното лечение повишава риска от следните нежелани реакции: диплопия, нарушена координация и замаяност. Не може да се изключи рискът от повишаване на честотата на други специфични нежелани реакции, причинени от едновременното приложение на карбамазепин и есликарбазепинов ацетат.

Фенитоин

При проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с фенитоин води до средно намаляване на експозицията на активния метаболит есликарбазепинов от 31-33%, което най-вероятно се дължи на индукция на глюкуронирането, и средно увеличаване на експозицията на фенитоин от 31-35%, което най-вероятно се дължи на инхибиране на CYP2C19. Въз основа на индивидуалното повлияване може да се наложи дозата на есликарбазепинов ацетат да бъде увеличена, а тази на фенитоин – намалена.

Ламотрижин

Глюкуронирането е основният метаболитен път както за есликарбазепинов, така и за ламотрижин, и следователно може да се очаква взаимодействие. Проучване при здрави индивиди с есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно показва слабо средно фармакокинетично взаимодействие (експозицията на ламотрижин намалява с 15%) между есликарбазепинов ацетат и ламотрижин и следователно корекции на дозата не се налагат. Поради интериндивидуална вариабилност обаче, при някои ефектът може да е клинично значим.

Топирамат

При проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с топирамат не показва значима промяна в експозицията на есликарбазепинов, но експозицията на топирамат намалява с 18%, което най-вероятно се дължи на намалена бионаличност на топирамат. Кориране на дозата не се изисква.

Валпроат и леветирацетам

Популационен фармакокинетичен анализ на фаза III проучвания при възрастни пациенти с епилепсия показва, че едновременното приложение с валпроат или леветирацетам не оказва влияние върху експозицията на есликарбазепинов, но това не е потвърдено от конвенционални проучвания за взаимодействията.

Окскарбазепин

Едновременната употреба на есликарбазепинов ацетат с окскарбазепин не се препоръчва, защото това може да доведе до свръхекспозиция на активните метаболити.

Други лекарствени продукти

Перорални контрацептиви

Приложението на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно при жени, използващи комбиниран перорален контрацептив, показва средно намаление на системната експозиция на левоноргестрел и етинилестрадиол със съответно 37% и 42%, което най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4. Затова жените с детероден потенциал трябва да използват подходяща контрацепция по време на лечение със Zebinix и до края на текущия менструален цикъл след прекратяване на лечението (вж. точка 4.6).

Симвастатин

Проучване при здрави доброволци показва средно намаление от 50% на системната експозиция на симвастатин при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат 800 mg веднъж дневно, което най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4. Може да се наложи увеличаване на дозата симвастатин, когато се прилага едновременно с есликарбазепинов ацетат.

Росувастатин

Наблюдава се средно намаление от 36 - 39% на системната експозиция при здрави индивиди при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат 1 200 mg веднъж дневно. Механизмът за това намаление е неизвестен, но може да се дължи на влиянието на действието на транспортера на росувастатин самостоятелно или в комбинация с индукция на неговия метаболизъм. Тъй като връзката между експозицията и действието на лекарството е неясна, се препоръчва мониторинг на отговора към лечението (напр. ниво на холестерола).

Варфарин

Едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с варфарин показва малко (23%), но статистически значимо увеличаване на експозицията на S-варфарин. Няма ефект върху фармакокинетиката на R-варфарин или върху коагулацията. Поради интериндивидуална вариабилност на взаимодействието обаче, през първите седмици от започване или прекратяване на едновременното лечение с варфарин и есликарбазепинов ацетат трябва да се обърне специално внимание на проследяването на INR.

Дигоксин

Проучване при здрави индивиди не показва ефект на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно върху фармакокинетиката на дигоксин, което предполага, че есликарбазепинов ацетат няма ефект върху транспортера P-гликопротеин.

Инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори)

Въз основа на структурното сходство на есликарбазепинов ацетат с трицикличните антидепресанти, взаимодействие между есликарбазепинов ацетат и MAO-инхибиторите е теоретично възможно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло

Доказано е, че при поколенията на жени с епилепсия, които прилагат анти епилептично лечение, разпространението на малформации е два до три пъти по-голямо, в сравнение с честотата от приблизително 3% при общата популация. Най-често се съобщават цепка на небцето, сърдечносъдови малформации и дефекти на невралната тръба. На всички жени, които са с детероден потенциал, трябва да се осигури медицинска консултация със специалист относно потенциалния риск за плода, причинен както от гърчовете, така и от антиепилептичното лечение. Трябва да се избягва внезапно прекратяване на терапията с антиепилептично лекарство (АЕЛ), тъй като това може да доведе до припадъци, които могат да имат сериозни последици както за майката, така и за детето преди раждането. За лечение на епилепсия по време на бременност се предпочита монотерапия, винаги когато е възможно, защото терапията с няколко АЕЛ може да е свързана с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от конкретните АЕЛ.

Наблюдавани са нарушения в развитието на нервната система при деца на мъйки с епилепсия, които прилагат антиепилептично лечение. Липсват данни за есликарбазепинов ацетат по отношение на този риск.

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с есликарбазепинов ацетат. Есликарбазепинов ацетат взаимодейства неблагоприятно с пероралните контрацептиви. Следователно по време на и до края на текущия менструален цикъл след лечението трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани относно употребата на други ефективни методи за контрацепция. Трябва да се използва поне един ефективен метод за контрацепция (напр. вътрематочна спирала) или два допълващи се метода за контрацепция, включително бариерен метод. Когато се избира метод за контрацепция, при всеки от случаите трябва да се преценят индивидуалните обстоятелства, като пациентът бъде включен в обсъждането.

Риск, свързан с есликарбазепинов ацетат

Има ограничени данни за употребата на есликарбазепинов ацетат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. Фертилитет, точка 5.3). Рискът при хората (включително големи вродени малформации, нарушения в развитието на нервната система и други репродуктивни токсични ефекти) не е известен.

Есликарбазепинов ацетат не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не се прецени, след внимателно обмисляне на подходящи алтернативни възможности за лечение, че ползата превишава риска.

Ако приемащи есликарбазепинов ацетат жени забременеят или планират бременност, употребата на Zebinix трябва да бъде внимателно преоценена. Трябва да се прилагат минималните ефективни дози и когато е възможно, трябва да се предпочита монотерапията, поне през първите три месеца от бременността. Пациентките трябва да бъдат консултирани относно възможността за повишен риск от малформации и да им бъде дадена възможност да се подложат на пренатален скрининг.

Проследяване и профилактика

Антиепилептичните лекарствени продукти могат да доведат до дефицит на фолиева киселина – вероятна причина за фетални аномалии. Преди и по време на бременността се препоръчва прием на добавки, съдържащи фолиева киселина. Тъй като ефикасността на такива добавки не е доказана, специфична пренатална диагностика може да бъде предложена дори и жените да приемат фолиева киселина.

При новороденото дете

При новородените се съобщава се за нарушения на кръвосъсирването, причинени от антиепилептичните лекарствени средства. Като предпазна мярка в последните седмици от бременността и на новороденото трябва да се приложи витамин K1.

Кърмене

Не е известно дали есликарбазепинов ацетат се екскретира в кърмата . Проучванията при животни показват екскреция на есликарбазепинов с млякото. Тъй като не може да бъде изключен риск за кърмачето, кърменето трябва бъде преустановено за периода на лечението с есликарбазепинов ацетат.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на есликарбазепинов ацетат върху фертилитета при хора. Проучванията при животни показват увреждане на фертилитета след лечение с есликарбазепинов ацетат (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zebinix повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои пациенти могат да изпитат замаяване, сомнолентност или нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Следователно пациентите трябва да бъдат посъветвани, че техните физически и/или умствени способности, необходими за работа с машини или шофиране, могат да бъдат нарушени и не се препоръчва да ги извършват, докато не бъде установено, че способността им да извършват такива дейности не е засегната.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания (като допълнително лечение и монотерапия) 2 434 пациенти с пристъпи с парциално начало са лекувани с есликарбазепинов ацетат (1 983 възрастни пациенти и 451 педиатрични пациенти) и 51% от тях са получили нежелани реакции.

Нежеланите реакции обикновено са леки до умерени по интензитет и се проявяват предимно през първите седмици от лечението с есликарбазепинов ацетат.

Рисковете, които са идентифицирани за Zebinix, са предимно базирани на класа дозозависими нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, съобщавани в плацебо-контролирани проучвания при допълнително лечение при възрастни пациенти с епилепсия и активно контролирано проучване при монотерапия, сравняващо есликарбазепинов ацетат с карбамазепин с контролирано освобождаване, са замаяност, сънливост, главоболие и гадене. По-голямата част от нежеланите реакции са били докладвани при <3% от пациентите във всяка група.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARS), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщени от постмаркетинговия опит при лечение със Zebinix (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани с есликарбазепинов ацетат, получени от клинични проучвания и постмаркетинговото наблюдение, са дадени в таблицата по-долу.

Следната конвенция е използвана за класификацията на нежеланите реакции: много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ и с неизвестна честота (от наличните

данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции появили се при лечението, свързани със Zebinix, получени от клинични проучвания и постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	Тромбоцитопения, левкопения
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипонатриемия, понижен апетит	Електролитен дисбаланс, обезводняване, хипохлоремия	Синдром, подобен на неадекватна секреция на ADH (антидиуретичен хормон), с признаци и симптоми като летаргия, гадене, замаяване, понижаване на осмолалитетата на серума (кръвта), повръщане, главоболие, състояние на обърканост или други неврологични признаци и симптоми.
Психични нарушения		Инсомния	Психотично разстройство, апатия, депресия, нервност, възбуда, раздразнителност, разстройство с дефицит на вниманието/ хиперактивност, състояние на обърканост, смяна на настроението, плач, психомоторно забавяне, тревожност	

Нарушения на нервната система	Замайване, сомнолентност	Главоболие, разстройство на вниманието, тремор, атаксия, нарушение на равновесието	Нарушена координация, нарушение на паметта, амнезия, хиперсомния, седиране, афазия, дизестезия, дистония, летаргия, паросмия, церебеларен синдром, припадък, периферна невропатия, нистагъм, разстройство на речта, дизартрия, усещане за парене, парестезия, мигрена	
Нарушения на очите		Диплопия, замъглено зрение	Увреждане на зрението, осцилопия, биокюлярно нарушение на движението на очите, хиперемия на окото	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Хипоакузис, тинитус	
Сърдечни нарушения			Палпитации, брадикардия	
Съдови нарушения			Хипертония (включително хипертонични кризи), хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване, студени крайници	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Епистаксис, болка в гърдите	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане, диария	Запек, диспепсия, гастрит, коремна болка, сухота в устата, дискомфорт в коремната област, подуване на корема, гингивит, мелена, зъбобол	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробно увреждане	

Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Алопеция, суха кожа, хиперхидроза, еритема, нарушения на кожата, пруритус, алергичен дерматит	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), ангиоедем, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Миалгия, нарушение на костния метаболизъм, мускулна слабост, болки в крайниците	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инфекция на пикочните пътища	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, нарушена походка, астения	Неразположение, студени тръпки, периферен едем	
Изследвания		Увеличено телесно тегло	Понижено кръвно налягане, понижено тегло, повишено кръвно налягане, понижено ниво на натрий в кръвта, понижено ниво на хлориди в кръвта, понижено ниво на остеокалцин, понижен хематокрит, понижен хемоглобин, повишени чернодробни ензими	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на процедурата			Лекарствена токсичност, падане, термично изгаряне	

Описание на избраните нежелани реакции

Нарушения на очите и нервната система

При пациентите, лекувани едновременно с карбамазепин и есликарбазепинов ацетат при плацебо контролирани проучвания, са наблюдавани следните нежелани реакции: диплопия (11,4% от участниците при едновременно приложение на карбамазепин, 2,4% от участниците без едновременно приложение на карбамазепин), нарушена координация (6,7% при едновременно приложение на карбамазепин, 2,7% без едновременно приложение на карбамазепин) и замаяност (30,0% при едновременно приложение на карбамазепин, 11,5% без едновременно приложение на карбамазепин), вижте точка 4.5.

PR-интервал

Употребата на есликарбазепинов ацетат е свързана с удължаване на PR-интервала. Могат да се проявят нежелани реакции, свързани с удължаването на PR-интервала (напр. AV блок, синкоп, брадикардия).

Свързани с класа нежелани реакции

По време на плацебо-контролирани проучвания по програмата за лечение на епилепсия с есликарбазепинов ацетат не се появяват редки нежелани реакции, като например подтискане на костния мозък, анафилактични реакции, системен еритематозен лупус или сериозни сърдечни аритмии. Такива обаче се съобщават при лечение с окскарбазепин. Следователно, тяхната поява след лечението със есликарбазепин ацетат не може да бъде изключена.

Има съобщения за понижена минерална плътност на костите, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на дългосрочна терапия със структурно свързаните антиепилептични лекарства карбамазепин и окскарбазепин. Механизмът, по който се засяга костният метаболизъм, не е установен.

Педиатрична популация

В плацебо контролирани проучвания, включващи пациенти на възраст от 2 до 18 години с пристъпи с парциално начало (238 пациенти, лекувани с есликарбазепинов ацетат, и 189 с плацебо) 35,7% от пациентите, лекувани с есликарбазепинов ацетат, и 19% от пациентите, лекувани с плацебо, са получили нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции в групата, лекувана с есликарбазепинов ацетат, са диплопия (5,0%), сънливост (8,0%) и повръщане (4,6%).

Профилът на нежеланите реакции на есликарбазепинов ацетат е като цяло сходен във възрастовите групи. Във възрастовата група от 6 до 11 години най-честите нежелани реакции, наблюдавани при повече от двама пациенти, лекувани с есликарбазепинов ацетат, са диплопия (9,5%), сънливост (7,4%), замаяване (6,3%), конвулсии (6,3%) и гадене (3,2%); във възрастовата група от 12 до 18 години са сънливост (7,4%), повръщане (4,2%), диплопия (3,2%) и умора (3,2%). Безопасността на Zebinix при деца на възраст 6 години и по-малко все още не е установена.

Профилът на безопасност на есликарбазепинов ацетат е като цяло сходен между възрастни и педиатрични пациенти, с изключение на възбуда (честа, 1,3%) и коремна болка (честа, 2,1%), които са по-често срещани при децата, отколкото при възрастните. Замаяност, сънливост, световъртеж, астения, нарушения в походката, тремор, атаксия, нарушение в равновесието, замъглено зрение, диария; обрив и хипонатриемия са по-често срещани при децата, отколкото при възрастните. Алергичен дерматит (нечеста, 0,8%) се съобщава само в педиатричната популация.

Данните за дългосрочна безопасност при педиатричната популация, получени от открити продължения на проучването фаза III са в съответствие с познатия вече профил на безопасност на продукта, без нови значими находки.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптомите, наблюдавани след предозиране на есликарбазепин ацетат, се свързват предимно със симптоми от страна на централната нервна система (напр. всички видове гърчове, епилептичен статус) и сърдечни нарушения (напр. сърдечна аритмия). Не е известен специфичен антидот. Ако се налага, трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение. Метаболитите на есликарбазепинов ацетат могат да бъдат ефективно очистени посредством хемодиализа, ако се налага (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, карбоксамидни производни, АТС код: N03AF04

Механизъм на действие

Точните механизми на действие на есликарбазепинов ацетат не са известни. Електрофизиологичните проучвания *in vitro* обаче показват, че есликарбазепинов ацетат и неговите метаболити стабилизират неактивизираното състояние на волтаж-зависимите натриеви канали, задържайки връщането им към активирано състояние и така предотвратяват повтарящото се задействане на невроните.

Фармакодинамични ефекти

Есликарбазепинов ацетат и неговите активни метаболити предотвратяват развитието на припадъци при неклинични модели, което предполага антиконвулсивна ефикасност при човека. При хора, фармакологичното действие на есликарбазепинов ацетат се осъществява предимно чрез активния метаболит есликарбазепин.

Клинична ефикасност

Възрастна популация

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като допълнително лечение е доказана при четири двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III при 1 703 рандомизирани възрастни пациенти с парциална епилепсия, рефрактерна на лечение с един до три едновременно прилагани антиепилептични лекарствени продукта. При тези проучвания не се допуска едновременно приложение на лекарствени продукти, съдържащи окскарбазепин и фелбамат. Есликарбазепинов ацетат е изпитан в дози 400 mg (само в -301 и -302 проучвания), 800 mg и 1 200 mg веднъж дневно. Есликарбазепинов ацетат в дози 800 mg веднъж дневно и 1 200 mg веднъж дневно е значимо по-ефективен от плацебо при понижаване честотата на припадъците за 12-седмичен период на поддържащо лечение. Делът на индивидите с понижение $\geq 50\%$ (1 581 анализирани) в честотата на гърчовете в проучвания фаза III е 19,3% за плацебо, 20,8% за есликарбазепинов ацетат в доза 400 mg, 30,5% за есликарбазепинов ацетат в доза 800 mg и 35,3% за есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg дневно.

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като монотерапия е доказана в двойнослеп, активно контролирано (карбамазепин с контролирано освобождаване) проучване, включващо 815 рандомизирани възрастни пациенти с новодиагностицирани пристъпи с парциално начало. Есликарбазепинов ацетат е тестван при еднократни дневни дози от 800 mg, 1 200 mg и 1 600 mg. Дозите на активния компаратор, карбамазепин с контролирано освобождаване, са 200 mg, 400 mg и 600 mg два пъти дневно. Всички пациенти са рандомизирани на най-ниската доза и само при възникване на пристъп пациентите са поставяни на следващата по-висока доза. От 815 рандомизирани пациенти, 401 пациенти са лекувани с есликарбазепинов ацетат веднъж дневно [271 пациенти (67,6%) са останали на доза 800 mg, 70 пациенти (17,5%) са останали на доза от 1 200 mg и 60 пациенти (15,0%) са лекувани с 1 600 mg]. В първичния анализ на ефикасност, в който отпадналите са счетени като неотговорили на лечението, 71,1% от пациентите са класифицирани като „без пристъпи“ в групата на есликарбазепинов ацетат и 75,6% в групата на карбамазепин с контролирано освобождаване по време на периода на 26-седмичното оценяване (средна разлика на риска -4,28%, 95% доверителен интервал: [-10,30; 1,74]. Ефектът от лечението, наблюдаван по време на периода на 26-седмичното оценяване, е запазен при лечение 1 година за 64,7% от пациентите на есликарбазепинов ацетат и 70,3% от пациентите на карбамазепин с контролирано освобождаване, класифицирани като „без пристъпи“ (средна разлика на риска -5,46%, 95% доверителен интервал: [-11,88; 0,97]. В анализ на неуспеха на лечението (риск от пристъп) въз основа на анализ на времето до събитие (анализ на Kaplan-Meier и регресия на Cox) оценката на Kaplan-Meier на риска от пристъп в края на периода на оценяване е 0,06 при карбамазепин и 0,12 при есликарбамазепин ацетат и до края на 1-вата година с допълнително повишен риск на 0,11 при карбамазепин и 0,19 при есликарбамазепин ацетат ($p=0,0002$).

На 1-вата година вероятността пациентите да се оттеглят поради нежелани реакции или липсата на ефикасност е 0,26 за есликарбазепинов ацетат и 0,21 за карбамазепин с контролирано освобождаване.

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като преход към монотерапия е оценена в 2 двойнослепи, рандомизирани контролирани проучвания при 365 възрастни пациенти с пристъпи с парциално начало. Есликарбазепинов ацетат е тестван при дози от 1 200 mg и 1 600 mg веднъж дневно. Процентите без пристъпи по време на целия 10-седмичен период на монотерапия са съответно 7,6% (1 600 mg) и 8,3% (1 200 mg) в едното проучване и 10,0% (1 600 mg) и 7,4%, (1 200 mg) в другото проучване.

Популация в старческа възраст

Безопасността и ефикасността на есликарбазепинов ацетат, като допълнителна терапия, при пациенти в старческа възраст с пристъпи с парциално начало, са оценени в едно неконтролирано проучване с продължителност от 26 седмици при 72 души в старческа възраст (≥ 65 години). Данните показват, че честотата на възникналите нежелани реакции при тази популация (65,3%) е подобна на честотата при общата популация, включена в двойнослепите проучвания на епилепсия (66,8%). Най-честите индивидуално съобщавани нежелани реакции са замаяване (12,5% от участниците), сомнолентност (9,7%), умора, конвулсии и хипонатриемия (8,3 % всеки един), назофарингит (6,9%) и инфекция на горните дихателни пътища (5,6%). Общо 50 от 72-та започнали проучването участници са завършили 26-седмичния период на лечение, което съответства на процент на задържане от 69,4% (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в старческа възраст). Има ограничени данни за схемата на монотерапия при популацията в старческа възраст. Само няколко пациенти ($N = 27$) на възраст над 65 години са лекувани с есликарбазепинов ацетат в проучване на монотерапия.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на есликарбазепинов ацетат като допълнителна терапия за пристъпи с парциално начало при деца са оценени в едно проучване фаза II при деца на възраст от 6 до 16 години ($N = 123$) и едно проучване фаза III при деца на възраст от 2 до 18 години ($N = 304$). И двете проучвания са двойнослепи и плацебо контролирани с продължителност на поддържащата терапия съответно 8 седмици (проучване 208) и 12 седмици (проучване 305). Проучване 208 включва две допълнителни последващи дългосрочни, открити продължения

(1 година в част II и 2 години в част III), а проучване 305 включва 4 последващи дългосрочни, открити периода на продължение (1 една година в части II, III и IV и 2 години в част V). Есликарбазепинов ацетат е тестван при дози 20 и 30 mg/kg/ден, до максимум 1 200 mg/ден. Целевата доза е 30 mg/kg/ден в проучване 208 и 20 mg/kg/ден в проучване 305. Дозите могат да бъдат коригирани въз основа на поносимостта и отговора към лечението.

В двойнослепия пероид на проучването фаза II оценката на ефективността е вторична цел. Средното намаление на стандартизираната честота на припадъците, определено по метода най-малките квадрати от изходното ниво до периода на поддръжка е значително ($p < 0,001$), по-високо при есликарбазепинов ацетат (-34,8%) в сравнение с плацебо (-13,8%). Четиридесет и двама пациенти (50,6%) в групата на есликарбазепинов ацетат, в сравнение с 10 пациенти (25,0%) в групата на плацебо са респондери ($\geq 50\%$ намаление в стандартизираната честота на припадъците), което води до значителна разлика ($p = 0,009$).

В двойнослепия пероид на проучването фаза III средното намаляване на най-малките квадрати при стандартизираната честота на припадъците при есликарбазепинов ацетат (-18,1% спрямо изходното ниво) е различно от плацебо (-8,6% спрямо изходното ниво), но не е статистически значимо ($p = 0,2490$). Четиридесет и един пациенти (30,6%) в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с 40 пациента (31,0%) в групата на плацебо са респондери ($\geq 50\%$ намаление в стандартизираната честота на припадъците), което води до незначителна разлика ($p = 0,9017$). Проведени са *post-hoc* подгрупови анализи на проучването фаза III според възрастова група и над 6 години, както и според доза. При деца на възраст над 6 години, 36 пациенти (35,0%) в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с 29 пациенти (30,2%) в групата на плацебо са респондери ($p = 0,4759$) и средното намаляване на най-малките квадрати при стандартизираната честота на припадъците е по-високо в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с плацебо (-24,4% спрямо -10,5%); въпреки това разликата от 13,9% не е статистически значима ($p = 0,1040$). Общо 39% от пациентите в проучване 305 са титрирани до максималната възможна доза (30 mg/kg/ден). От тях, когато се изключат пациентите на възраст на и под 6 години, 14 (48,3%) и 11 (30,6%) от пациентите в групата на есликарбазепинов ацетат и плацебо съответно са респондери ($p = 0,1514$). Въпреки че надеждността на тези *post-hoc* подгрупови анализи е ограничена, данните предполагат зависимо от възрастта и дозата увеличаване на ефекта.

В последващото 1-годишно открито продължение (част II) на проучването фаза III (група с намерение за лечение (ITT) $N = 225$) общият дял на респондерите е 46,7% (като се увеличава устойчиво от 44,9% (седмици 1-4) до 57,5% (седмици > 40)). Общата медиана на стандартизирана честота на припадъците е 6,1 (като намалява от 7,0 (седмици 1-4) до 4,0 (седмици > 40)), което води до относителна промяна спрямо изходния период с медиана 46,7%). Медианата на относителната промяна е по-голяма при предходната група на плацебо (-51,4%), отколкото при предходната група на есликарбазепин (-40,4%). Дялът на пациентите с влошаване (увеличаване $\geq 25\%$) спрямо изходния период е 14,2%.

В последващите 3 открити продължения (ITT група $N = 148$), общият дял на респондерите е 26,6% спрямо изходното ниво в части III–V (т.е. последните 4 седмици в част II). Общата медиана на стандартизирана честота на припадъците е 2,4 (което води до относителна промяна спрямо изходното ниво в част III–V с медианна -22,9%). Общата медиана на относително намаляване в част I е по-голямо при пациентите, лекувани с есликарбазепин (-25,8%), отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (-16,4%). Общият дял на пациентите с влошаване (увеличаване $\geq 25\%$) спрямо изходното ниво в части III–V е 25,7%.

От 183 пациенти, които са завършили части I и II от проучването, 152 пациенти са включени в част III. От тях 65 пациенти получават есликарбазепин, а 87 пациенти получават плацебо по време на двойнослепата част от проучването. 14 пациенти (9,2%) са завършили откритото лечение с есликарбазепин до края на част V. Най-честата причина за оттегляне от проучването по време на която и да е от частите на проучването е по искане на възложителя (30 пациенти в част III [19,7% от пациентите, включени в част III], 9 в част IV [9,6% от пациентите, включени в част IV] и 43 в част V [64,2% от пациентите, включени в част V]).

Като се вземат предвид ограниченията на данните от откритите неконтролирани части, дългоспичният отговор при лечение с есликарбазепинов ацетат в откритите части на проучването като цяло е поддържан.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Zebinix в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на епилепсия с пристъпи с парциално начало (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Есликарбазепинов ацетат се превръща в голяма степен в есликарбазепинов. След перорално приложение, плазмените нива на есликарбазепинов ацетат обикновено остават под границата на количествено определяне. C_{max} на есликарбазепинов се достига 2 до 3 h след приложение на дозата (t_{max}). Бионаличността може да се приеме за висока, тъй като количеството на откритите в урината метаболити съответства на повече от 90% от дозата на есликарбазепинов ацетат.

Бионаличността (AUC и C_{max}) на есликарбазепин прилаган перорално като раздробена таблетка, смесена с ябълково пюре и приета с вода, е подобна на тази при таблетка, която е приета цяла.

Разпределение

Свързването на есликарбазепинов с плазмените протеини е сравнително слабо (<40%) и не зависи от концентрацията. Проучванията *in vitro* показват, че свързването с плазмените протеини не се повлиява значимо от наличието на варфарин, диазепам, дигоксин, фенитоин и толбутамид. Свързването на варфарин, диазепам, дигоксин, фенитоин и толбутамид не се повлиява значимо от наличието на есликарбазепинов.

Биотрансформация

Есликарбазепинов ацетат се биотрансформира бързо и в голяма степен до основния си активен метаболит есликарбазепинов чрез хидролиза при първо преминаване през черния дроб. есликарбазепинов приложение Стационарните плазмени концентрации се достигат след 4 до 5 дни след приложение веднъж дневно, което съответства на ефективен полуживот от порядъка на 20-24 h. При проучванията при здрави доброволци и възрастни пациенти с епилепсия, привидният полуживот на есликарбазепинов е съответно 10-20 h и 13-20 h. Второстепенните метаболити в плазмата са R-ликарбазепин и окскарбазепин, за които е доказано, че са активни, и конюгатите на есликарбазепинов ацетат, есликарбазепинов, R-ликарбазепин и окскарбазепин с глюкуронова киселина.

Есликарбазепинов ацетат не повлиява собствения си метаболизъм или клирънс.

Есликарбазепин е слаб индуктор на CYP3A4 и има инхибиращи свойства по отношение на CYP2C19 (както е посочено в точка 4.5).

При проучвания с есликарбазепинов върху свежи човешки хепатоцити се наблюдава слаба индукция на UGT1A1 медираното глюкурониране.

Елиминиране

Метаболитите на есликарбазепинов ацетат се елиминират от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид и под формата на глюкуронидни конюгати. Общо на есликарбазепинов и неговият глюкуронид се падат повече от 90% от

общото количество екскретирани с урината метаболити, като приблизително две трети са в непроменена форма и една трета – под формата на глюкурониден конюгат.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат е линейна и пропорционална на дозата, в диапазона от 400-1 200 mg, както при здрави доброволци, така и при пациенти.

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

Фармакокинетичният профил на есликарбазепинов ацетат не се променя при пациентите в старческа възраст с креатининов клирънс >60 ml/min (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Метаболитите на есликарбазепинов ацетат се елиминират от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция. Проучване при възрастни пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане показва, че клирънсът зависи от бъбречната функция. По време на лечението със Zebinix се препоръчва коригиране на дозата при пациенти, възрастни и деца над 6-годишна възраст, с креатининов клирънс <60 ml/min (вж. точка 4.2).

При деца от 2- до 6-годишна възраст не се препоръчва използването на есликарбазепинов ацетат. На тази възраст присъщата активност на процеса на елиминиране още не е достигнала тази при зрелия организъм.

Хемодиализата отстранява метаболитите на есликарбазепинов ацетат от плазмата.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката и метаболизмът на есликарбазепинов ацетат са оценени при здрави доброволци и пациенти с умерено чернодробно увреждане при многократно перорално приложение. Умереното чернодробно увреждане не повлиява фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана.

Пол

Проучванията при здрави доброволци и пациенти показват, че фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат не се влияе от пола.

Педиатрична популация

Както при възрастните, есликарбазепинов ацетат в голяма степен се превръща в есликарбазепинов. След перорално приложение плазмените нива на есликарбазепинов ацетат обикновено остават под границата на количествено определяне. C_{max} на есликарбазепинов се достига 2 до 3 часа след приемане на дозата (t_{max}). Телесното тегло оказва ефект върху обема на разпределение и клирънса. Освен това ролята на възрастта независимо от теглото по отношение на клирънса на есликарбазепинов ацетат не може да се изключи, по-специално при най-младата възрастова група (2-6 години).

Деца на възраст на и под 6 години

Популационната фармакокинетика показва, че в подгрупата на деца на възраст от 2 до 6 години, дози 27,5 mg/kg/ден и 40 mg/kg/ден са необходими за постигането на експозиции, които са еквивалентни на терапевтични дози 20 и 30 mg/kg/ден при деца на възраст над 6 години.

Деца на възраст над 6 години

Популационната фармакокинетика показва, че сравнима експозиция на есликарбазепинов се наблюдава между 20 и 30 mg/kg/ден при деца над 6 години и съответно при възрастни при 800 и 1200 mg есликарбазепинов ацетат веднъж дневно (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които се наблюдават при проучвания върху животни, се появяват при нива на експозиция, които са значително по-ниски от нивата на клинична експозиция на есликарбазепинов (основният и фармакологично активен метаболит на есликарбазепинов ацетат). Затова граници на безопасност, основаващи се на сравнителна експозиция, не са установени.

При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове се установяват данни за нефротоксичност, каквито не се наблюдават при мишки или кучета, която се състои в обостряне на спонтанна хронична прогресираща нефропатия при този биологичен вид.

При проучвания за токсичност при многократно приложение при мишки и плъхове се наблюдава чернодробна центрилобуларна хипертрофия, а при проучвания за карциногенен потенциал при мишки се наблюдава повишена честота на чернодробни тумори. Тези находки съответстват на индукция на чернодробните микрозомални ензими – ефект, който не се наблюдава при пациенти, приемащи есликарбазепинов ацетат.

Проучвания при млади животни

В проучвания при многократно приложение при млади кучета профилът на токсичност е сравним с този, наблюдаван при възрастни животни. В 10-месечното проучване с високи дози, при женски животни при нива на експозиция, по-ниски от нивата на клинична експозиция на есликарбазепинов при деца, е наблюдавано намаляване на минералното съдържание на костите, костната повърхност и/или костната минерална плътност на лумбалните прешлени и бедрената кост.

Проучванията за генотоксичност с есликарбазепинов ацетат не показват особен риск за хората.

Увреждане на фертилитета се наблюдава при женски плъхове; намаления в имплантирането и живите ембриони, наблюдавани в проучването на фертилитета при мишки, може също да свидетелстват за въздействие върху женския фертилитет, но броят на *corpora lutea* не е определен. Есликарбазепинов ацетат не е тератогенен при плъхове или зайци, но предизвиква скелетни аномалии при мишки. Наблюдавани са забавяне на осификацията, намалено фетално тегло, увеличаване на незначителни скелетни и висцерални аномалии при токсични за майката дози в проучвания за ембриотоксичност при мишки, плъхове и зайци. Забавяне в сексуалното развитие на поколението F1 се наблюдава в пери/постнаталните проучвания при мишки и плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон К 29/32
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиеви /алуминиеви или PVC/Алуминиеви блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 30 или 60 таблетки.

HDPE бутилки с полипропиленова, защитена от деца запушалка, поставени в картонени кутии, съдържащи 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Португалия
Тел.: +351 22 986 61 00
Факс: +351 22 986 61 99
Имейл: info@bial.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/007-011

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 април 2009 г.
Дата на последно подновяване: 22 януари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата . <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 800 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 800 mg есликарбазепинов ацетат (eslicarbazepine acetate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, продълговати таблетки, с гравирани от едната страна „ESL 800” и с делителна черта от другата страна, с дължина 19 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zebinix е показан като:

- монотерапия при лечение на пристъпи с парциално начало със или без вторична генерализация при възрастни с новодиагностицирана епилепсия;
- допълнителна терапия при възрастни, юноши и деца на възраст над 6 години, с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Zebinix може да се приема като монотерапия или да се добави към съществуваща антиконвулсивна терапия. Препоръчителната начална доза е 400 mg веднъж дневно, която след една или две седмици трябва да бъде увеличена до 800 mg веднъж дневно. Въз основа на индивидуалното повлияване дозата може да бъде увеличена на 1 200 mg веднъж дневно. При някои пациенти на монотерапия може да има полза от доза 1 600 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

При популацията в старческа възраст не се налага коригиране на дозата, ако няма нарушение в бъбречната функция. Поради изключително ограничените данни за схема на монотерапия от 1 600 mg в старческа възраст, тази доза не се препоръчва при тази популация.

Бъбречно увреждане

Към лечението на пациенти, възрастни и деца на възраст над 6 години, с бъбречно увреждане трябва да се подхожда с повишено внимание и дозата трябва да се коригира, в съответствие креатининовия клирънс (CL_{CR}) както следва:

- CL_{CR} >60 ml/min: не се изисква коригиране на дозата.

- CL_{CR} 30-60 ml/min: първоначална доза от 200 mg (или 5 mg/kg при деца на възраст над 6 години) веднъж дневно или 400 mg (или 10 mg/kg при деца на възраст над 6 години) през ден в продължение на 2 седмици, последвана от доза от 400 mg (или 10 mg/kg при деца на възраст над 6 години) веднъж дневно. Въз основа на индивидуалното повлияване обаче, дозата може да бъде повишена.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: употребата при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва поради недостатъчни данни.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана (вж. точки 4.4 и 5.2) и затова употребата при такива пациенти не се препоръчва.

Педиатрична популация

Деца над 6-годишна възраст

Препоръчителната начална доза е 10 mg/kg/ден, веднъж дневно. Дозата трябва да се увеличи на седмични или двуседмични стъпки от 10 mg/kg/ден до 30 mg/kg/ден въз основа на индивидуалния отговор. Максималната доза е 1 200 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Деца с телесно тегло ≥ 60 kg

На деца с телесно тегло 60 kg или повече трябва да се дава същата доза, както при възрастните.

Безопасността и ефикасността на есликарбазепинов ацетат при деца на възраст 6 и по-малко години все още не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировка не може да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Zebinix може да се приема със или без храна.

При пациенти, които не могат да гълтат таблетките цели, таблетките може да се раздробяват и да се смесват с вода или мека храна, като например ябълково пюре, непосредствено преди употреба и да се приемат перорално.

Преминаване от една лекарствена форма на друга

Въз основа на сравнителни данни за бионаличност на таблетките и суспензията, може да се извършва преминаване на пациентите от едната лекарствена форма на другата.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, към други карбоксамидни производни (напр. карбамазепин, окскарбазепин) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Атриовентрикуларен (AV) блок втора или трета степен.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидна идеация

Съобщават се суицидна идеация и поведение при пациенти, лекувани с антиепилептични активни вещества при няколко показания. Метаанализът на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва леко повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен, а наличните данни не изключват възможността от повишен риск при употребата на есликарбазепинов ацетат. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се обмисли съответно лечение. Пациентите (и

хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация или поведение.

Нарушения на нервната система

Есликарбазепинов ацетат се свързва с някои нежелани реакции от страна на централната нервна система, като замаяване и сомнолентност, които могат да повишат честотата на случайни наранявания.

Други предупреждения и предпазни мерки

Ако приемът на Zebinix трябва да бъде прекратен, препоръчва се това да се направи постепенно, за да се минимизира възможността от повишаване честота на припадъците.

Кожни реакции

Обрив се развива като нежелана реакция при 1,2% от общата популация на лекуваните със Zebinix при клинични проучвания като допълнителна терапия при пациенти с епилепсия. Съобщени са случаи на уртикария и ангиоедем при пациенти, приемащи Zebinix. Ангиоедем в контекста на свръхчувствителност/анафилактична реакция, свързана с ларингеален оток, може да има летален изход. Ако се развият признаци или симптоми на свръхчувствителност, приложението на есликарбазепинов ацетат трябва да бъде прекратено незабавно и да се започне алтернативно лечение.

Тежки кожни нежелани реакции (Severe cutaneous adverse reactions, SCARS), включително синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS)/ токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са съобщени от постмаркетинговия опит при лечение със Zebinix. По време на предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и внимателно да се проследяват за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, подсказващи тези реакции, приемът на Zebinix трябва да бъде незабавно прекратен и да се обмисли алтернативно лечение (според случая). Ако пациентите са развили такива реакции, лечението със Zebinix не трябва никога да се възобновява при тях.

Алел HLA-B*1502 – в индивиди от китайската етническа група Хан, в тайландски и други азиатски популации

Доказано е, че наличието на HLA-B* 1502 в индивиди от китайската етническа група Хан и в популации от тайландски произход силно се асоциира с риск от развитие на тежки кожни реакции, познати като синдром на Stevens-Johnson (SJS) при лечение с карбамазепин.

Химичната структура на есликарбазепинов ацетат е подобна на тази на карбамазепин и е възможно пациенти, които са положителни за HLA-B*1502, също да бъдат изложени на риск от развитие на SJS след лечение с есликарбазепинов есликарбазепиновацетат. Разпространението на HLA-B*1502 носителството е около 10% в китайската етническа група Хан и тайландското население. Когато е възможно, тези индивиди трябва да се подложат на скрининг за този алел преди започване на лечение с карбамазепин или активни вещества със сходна химична структура. Ако пациенти с този етнически произход са положителни за HLA-B*1502 алела, може да се обмисли употребата на есликарбазепинов ацетат, ако се смята, че ползите надвишават рисковете.

Поради широкото разпространение на този алел в други азиатски популации (например, над 15% във Филипините и Малайзия), може да се обмисли генетично тестване за наличие на HLA - B*1502 при рисковите групи от населението.

Алел HLA-A*3101 - популации с европейски произход и японска популация

Има данни, които предполагат, че HLA-A*3101 е свързан с повишен риск от индуцирани от карбамазепин кожни нежелани лекарствени реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствен обрив с еозинофилия (DRESS) или не толкова тежки остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) и макулопапулозен обрив при хора от европейски произход и японското население.

Честотата на алела HLA-A*3101 варира в широки граници между етническите групи. Алелът HLA-A*3101 присъства при 2 до 5% в европейските популации и около 10% в японската популация.

Наличието на HLA-A*3101 алела може да увеличи риска от индуцирани от карбамазепин кожни реакции (предимно не толкова тежки) от 5,0% в общата популация до 26,0% сред тези от европейски произход, докато липсата му може да намали риска от 5,0% до 3,8%.

Няма достатъчно данни, подкрепящи препоръката за HLA-A*3101 скрининг преди започване на лечение с карбамазепин или съединения със сходна химична химична структура.

Ако за пациенти с европейски или японски произход е известно, че са положителни за HLA-A*3101 алела, може да се обмисли употребата на карбамазепин или съединения със сходна химична химична структура, ако се смята, че ползите надвишават рисковете.

Хипонатриемия

Хипонатриемия се съобщава като нежелана реакция при 1,5% от пациентите, лекувани с Zebinix. В повечето случаи хипонатриемията е асимптоматична, но може и да е придружена от клинични симптоми като влошаване на припадъците, обърканост, понижено ниво на съзнание. Честотата на хипонатриемия се повишава при увеличаване на дозата есликарбазепинов ацетат. При пациенти с предшестващо бъбречно заболяване, което води до хипонатриемия, или при пациенти, лекувани едновременно с лекарствени продукти, които могат да доведат до хипонатриемия (напр. диуретици, дезмопресин, карбамазепин), серумните нива на натрий трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението с есликарбазепинов ацетат. Освен това серумните нива на натрия трябва да бъдат определяни, ако се проявят клинични признаци на хипонатриемия. Освен в тези случаи, нивата на натрий трябва да бъдат определяни при рутинните лабораторни изследвания. Ако се развие клинично значима хипонатриемия, употребата на есликарбазепинов ацетат трябва да бъде прекратена.

PR-интервал

При клинични проучвания с есликарбазепинов ацетат се наблюдава удължаване на PR-интервала. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти със заболявания (напр. ниски нива на тироксин, нарушения на сърдечната проводимост) или които приемат едновременно лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с удължаване на PR-интервала.

Бъбречно увреждане

Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти с бъбречно увреждане и дозата трябва да бъде коригирана в съответствие с креатининовия клирънс (вж. точка 4.2). Приложението при пациенти с $CL_{CR} < 30 \text{ ml/min}$ не се препоръчва поради липсата на достатъчно данни.

Чернодробно увреждане

Тъй като клиничните данни при пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане са ограничени и няма фармакокинетични и клинични данни при пациентите с тежко чернодробно увреждане, есликарбазепинов ацетат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане и не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Есликарбазепинов ацетат се превръща в голяма степен в есликарбазепинов, който се елиминира предимно чрез глюкурониране. *In vitro* есликарбазепинов е слаб индуктор на CYP3A4 и UDP-глюкуронил трансферазата. *In vivo* есликарбазепинов показва индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствени продукти, които основно се елиминират по пътя на метаболизма чрез CYP3A4 (напр. симвастатин). Следователно, при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат, може да се наложи увеличаване на дозата на лекарствените продукти, които се метаболизират основно чрез CYP3A4. *In vivo* есликарбазепинов може да има индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствените продукти, които основно се елиминират по пътя на конюгация чрез UDP-глюкоронил трансферази. Когато се започва или прекратява лечение със Zebinix или се променя дозата, може да са необходими 2 до 3 седмици за достигане на новото ниво на ензимна активност. Това забавяне във времето трябва да се взема предвид когато Zebinix се използва точно преди или в комбинация с други лекарства, които изискват корекция на дозата при едновременно приложение с Zebinix. Есликарбазепинов има инхибиращи свойства по отношение на CYP2C19. Следователно при приложение на високи дози есликарбазепинов ацетат едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C19 (напр. фенитоин), могат да възникнат взаимодействия.

Взаимодействия с други антиепилептични лекарствени продукти

Карбамазепин

При проучване при здрави доброволци, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат 800 mg веднъж дневно и карбамазепин 400 mg два пъти дневно води до средно намаление от 32% на експозицията на активния метаболит есликарбазепинов, което най-вероятно се дължи на индукция на глюкуронирането. Не е отбелязана промяна в експозицията на карбамазепин или неговия метаболит карбамазепин-епоксид. На базата на индивидуалния отговор, може да се наложи увеличаване на дозата на есликарбазепинов ацетат, ако се използва едновременно с карбамазепин. Резултати от проучвания при пациенти показват, че едновременното лечение повишава риска от следните нежелани реакции: диплопия, нарушена координация и замаяност. Не може да се изключи рискът от повишаване на честотата на други специфични нежелани реакции, причинени от едновременното приложение на карбамазепин и есликарбазепинов ацетат.

Фенитоин

При проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с фенитоин води до средно намаляване на експозицията на активния метаболит есликарбазепинов от 31-33%, което най-вероятно се дължи на индукция на глюкуронирането, и средно увеличаване на експозицията на фенитоин от 31-35%, което най-вероятно се дължи на инхибиране на CYP2C19. Въз основа на индивидуалното повлияване може да се наложи дозата на есликарбазепинов ацетат да бъде увеличена, а тази на фенитоин – намалена.

Ламотрижин

Глюкуронирането е основният метаболитен път както за есликарбазепинов, така и за ламотрижин, и следователно може да се очаква взаимодействие. Проучване при здрави индивиди с есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно показва слабо средно фармакокинетично взаимодействие (експозицията на ламотрижин намалява с 15%) между есликарбазепинов ацетат и ламотрижин и следователно корекции на дозата не се налагат. Поради интериндивидуална вариабилност обаче, при някои ефектът може да е клинично значим.

Топирамат

При проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с топирамат не показва значима промяна в експозицията на

есликарбазепинов, но експозицията на топирамат намалява с 18%, което най-вероятно се дължи на намалена бионаличност на топирамат. Коригиране на дозата не се изисква.

Валпроат и леветирацетам

Популационен фармакокинетичен анализ на фаза III проучвания при възрастни пациенти с епилепсия показва, че едновременното приложение с валпроат или леветирацетам не оказва влияние върху експозицията на есликарбазепинов, но това не е потвърдено от конвенционални проучвания за взаимодействия.

Оскарбазепин

Едновременната употреба на есликарбазепинов ацетат с окскарбазепин не се препоръчва, защото това може да доведе до свръхекспозиция на активните метаболити.

Други лекарствени продукти

Перорални контрацептиви

Приложението на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно при жени, използващи комбиниран перорален контрацептив, показва средно намаление на системната експозиция на левоноргестрел и етинилестрадиол със съответно 37% и 42%, което най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4. Затова жените с детероден потенциал трябва да използват подходяща контрацепция по време на лечение със Zebinix и до края на текущия менструален цикъл след прекратяване на лечението (вж. точка 4.6).

Симвастатин

Проучване при здрави доброволци показва средно намаление от 50% на системната експозиция на симвастатин при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат 800 mg веднъж дневно, което най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4. Може да се наложи увеличаване на дозата симвастатин, когато се прилага едновременно с есликарбазепинов ацетат.

Росувастатин

Наблюдава се средно намаление от 36 - 39% на системната експозиция при здрави индивиди при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат 1 200 mg веднъж дневно. Механизмът за това намаление е неизвестен, но може да се дължи на влиянието на действието на транспортера на росувастатин самостоятелно или в комбинация с индукция на неговия метаболизъм. Тъй като връзката между експозицията и действието на лекарството е неясна, се препоръчва мониторинг на отговора към лечението (напр. ниво на холестерола).

Варфарин

Едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с варфарин показва малко (23%), но статистически значимо увеличаване на експозицията на S-варфарин. Няма ефект върху фармакокинетиката на R-варфарин или върху коагулацията. Поради интериндивидуална вариабилност на взаимодействието обаче, през първите седмици от започване или прекратяване на едновременното лечение с варфарин и есликарбазепинов ацетат трябва да се обърне специално внимание на проследяването на INR.

Дигоксин

Проучване при здрави индивиди не показва ефект на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно върху фармакокинетиката на дигоксин, което предполага, че есликарбазепинов ацетат няма ефект върху транспортера P-гликопротеин.

Инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори)

Въз основа на структурното сходство на есликарбазепинов ацетат с трицикличните антидепресанти, взаимодействие между есликарбазепинов ацетат и МАО-инхибиторите е теоретично възможно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло

Доказано е, че при поколенията на жени с епилепсия, които прилагат анти епилептично лечение, разпространението на малформации е два до три пъти по-голямо, в сравнение с честотата от приблизително 3% при общата популация. Най-често се съобщават цепка на небцето, сърдечносъдови малформации и дефекти на невралната тръба. На всички жени, които са с детероден потенциал, трябва да се осигури медицинска консултация със специалист относно потенциалния риск за плода, причинен както от гърчовете, така и от антиепилептичното лечение. Трябва да се избягва внезапно прекратяване на терапията с антиепилептично лекарство (АЕЛ), тъй като това може да доведе до припадъци, които могат да имат сериозни последици както за майката, така и за детето преди раждането.

За лечение на епилепсия по време на бременност се предпочитат монотерапия, винаги когато е възможно, защото терапията с няколко АЕЛ може да е свързана с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от конкретните АЕЛ.

Наблюдавани са нарушения в развитието на нервната система при деца на мъйки с епилепсия, които прилагат антиепилептично лечение. Липсват данни за есликарбазепинов ацетат по отношение на този риск.

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с есликарбазепинов ацетат. Есликарбазепинов ацетат взаимодейства неблагоприятно с пероралните контрацептиви. Следователно по време на и до края на текущия менструален цикъл след лечението трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани относно употребата на други ефективни методи за контрацепция. Трябва да се използва поне един ефективен метод за контрацепция (напр. вътрематочна спирала) или два допълващи се метода за контрацепция, включително бариерен метод. Когато се избира метод за контрацепция, при всеки от случаите трябва да се преценят индивидуалните обстоятелства, като пациентът бъде включен в обсъждането.

Риск, свързан с есликарбазепинов ацетат

Има ограничени данни за употребата на есликарбазепинов ацетат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. Фертилитет, точка 5.3). Рискът при хората (включително големи вродени малформации, нарушения в развитието на нервната система и други репродуктивни токсични ефекти) не е известен.

Есликарбазепинов ацетат не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не се прецени, след внимателно обмисляне на подходящи алтернативни възможности за лечение, че ползата превишава риска.

Ако приемащи есликарбазепинов ацетат жени забременеят или планират бременност, употребата на Zebinix трябва да бъде внимателно преоценена. Трябва да се прилагат минималните ефективни дози и когато е възможно, трябва да се предпочита монотерапията, поне през първите три месеца от бременността. Пациентките трябва да бъдат консултирани относно възможността за повишен риск от малформации и да им бъде дадена възможност да се подложат на пренатален скрининг.

Проследяване и профилактика

Антиепилептичните лекарствени продукти могат да доведат до дефицит на фолиева киселина – вероятна причина за фетални аномалии. Преди и по време на бременността се препоръчва

прием на добавки, съдържащи фолиева киселина. Тъй като ефикасността на такива добавки не е доказана, специфична пренатална диагностика може да бъде предложена дори и жените да приемат фолиева киселина.

При новороденото дете

При новородените се съобщава се за нарушения на кръвосъсирването, причинени от антиепилептичните лекарствени средства. Като предпазна мярка в последните седмици от бременността и на новороденото трябва да се приложи витамин К1.

Кърмене

Не е известно дали есликарбазепинов ацетат се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на есликарбазепинов с млякото. Тъй като не може да бъде изключен риск за кърмачето, кърменето трябва бъде преустановено за периода на лечението с есликарбазепинов ацетат.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на есликарбазепинов ацетат върху фертилитета при хора. Проучвания при животни показват увреждане на фертилитета след лечение с есликарбазепинов ацетат (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zebinix повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои пациенти могат да изпитат замаяване, сомнолентност или нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Следователно пациентите трябва да бъдат посъветвани, че техните физически и/или умствени способности, необходими за работа с машини или шофиране, могат да бъдат нарушени и не се препоръчва да ги извършват, докато не бъде установено, че способността им да извършват такива дейности не е засегната.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания (като допълнително лечение и монотерапия) 2 434 пациенти с пристъпи с парциално начало са лекувани с есликарбазепинов ацетат (1 983 възрастни пациенти и 451 педиатрични пациенти) и 51% от тях са получили нежелани реакции.

Нежеланите реакции обикновено са леки до умерени по интензитет и се проявяват предимно през първите седмици от лечението с есликарбазепинов ацетат.

Рисковете, които са идентифицирани за Zebinix, са предимно базирани на класа дозозависими нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, съобщавани в плацебо-контролирани проучвания при допълнително лечение при възрастни пациенти с епилепсия и активно контролирано проучване при монотерапия, сравняващо есликарбазепинов ацетат с карбамазепин с контролирано освобождаване, са замаяност, сънливост, главоболие и гадене. По-голямата част от нежеланите реакции са били докладвани при <3% от пациентите във всяка група.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARS), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщени от постмаркетинговия опит при лечение със Zebinix (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани с есликарбазепинов ацетат, получени от клинични проучвания и постмаркетинговото наблюдение, са дадени в таблицата по-долу.

Следната конвенция е използвана за класификацията на нежеланите реакции: много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции появили се при лечението, свързани със Zebinix, получени от клинични проучвания и постмаркетинговото наблюдение

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	Тромбоцитопения, левкопения
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипонатриемия, понижен апетит	Електролитен дисбаланс, обезводняване, хипохлоремия	Синдром, подобен на неадекватна секреция на ADH (антидиуретичен хормон), с признаци и симптоми на летаргия, гадене, замаяване, понижение на осмолалитет, повръщане, главоболие, състояние на обърканост или други неврологични признаци и симптоми.
Психични нарушения		Инсомния	Психотично разстройство, апатия, депресия, нервност, възбуда, раздразнителност, разстройство с дефицит на вниманието/ хиперактивност, състояние на обърканост, смяна на настроението, плач, психомоторно забавяне, тревожност	

Нарушения на нервната система	Замайване, сомнолентност	Главоболие, разстройство на вниманието, тремор, атаксия, нарушение на равновесието	Нарушена координация, нарушение на паметта, амнезия, хиперсомния, седиране, афазия, дизестезия, дистония, летаргия, паросмия, церебеларен синдром, припадък, периферна невропатия, нистагъм, разстройство на речта, дизартрия, усещане за парене, парестезия, мигрена	
Нарушения на очите		Диплопия, замъглено зрение	Увреждане на зрението, осцилопия, бикулярно нарушение на движението на очите, хиперемия на окото	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Хипоакузис, тинитус	
Сърдечни нарушения			Палпитации, брадикардия	
Съдови нарушения			Хипертония (включително хипертонични кризи), хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване, студени крайници	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Епистаксис, болка в гърдите	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане, диария	Запек, диспепсия, гастрит, коремна болка, сухота в устата, дискомфорт в коремната област, подуване на корема, гингивит, мелена, зъбобол	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробно увреждане	

Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Алопеция, суха кожа, хиперхидроза, еритема, нарушения на кожата, пруритус, алергичен дерматит	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), ангиоедем, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Миалгия, нарушение на костния метаболизъм, мускулна слабост, болки в крайниците	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инфекция на пикочните пътища	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, нарушена походка, астения	Неразположение, студени тръпки, периферен едем	
Изследвания		Увеличено телесно тегло	Понижено кръвно налягане, понижено тегло, повишено кръвно налягане, понижено ниво на натрий в кръвта, понижено ниво на хлориди в кръвта, понижено ниво на остеокалцин, понижен хематокрит, понижен хемоглобин, повишени чернодробни ензими	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на процедурата			Лекарствена токсичност, падане, термично изгаряне	

Описание на избраните нежелани реакции

Нарушения на очите и нервната система

При пациентите, лекувани едновременно с карбамазепин и есликарбазепинов ацетат при плацебо контролирани проучвания, са наблюдавани следните нежелани реакции: диплопия (11,4% от участниците при едновременно приложение на карбамазепин, 2,4% от участниците без едновременно приложение на карбамазепин), нарушена координация (6,7% при едновременно приложение на карбамазепин, 2,7% без едновременно приложение на карбамазепин) и замаяност (30,0% при едновременно приложение на карбамазепин, 11,5% без едновременно приложение на карбамазепин), вижте точка 4.5.

PR-интервал

Употребата на есликарбазепинов ацетат е свързана с удължаване на PR-интервала. Могат да се проявят нежелани реакции, свързани с удължаването на PR-интервала (напр. AV блок, синкоп, брадикардия).

Свързани с класа нежелани реакции

По време на плацебо-контролирани проучвания по програмата за лечение на епилепсия с есликарбазепинов ацетат не се появяват редки нежелани реакции, като например подтискане на костния мозък, анафилактични реакции, системен еритематозен лупус или сериозни сърдечни аритмии. Такива обаче се съобщават при лечение с окскарбазепин. Следователно, тяхната поява след лечението със есликарбазепин ацетат не може да бъде изключена.

Има съобщения за понижена минерална плътност на костите, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на дългосрочна терапия със структурно свързаните антиепилептични лекарства карбамазепин и окскарбазепин. Механизмът, по който се засяга костният метаболизъм, не е установен.

Педиатрична популация

В плацебо контролирани проучвания, включващи пациенти на възраст от 2 до 18 години с пристъпи с парциално начало (238 пациенти, лекувани с есликарбазепинов ацетат, и 189 с плацебо) 35,7% от пациентите, лекувани с есликарбазепинов ацетат, и 19% от пациентите, лекувани с плацебо, са получили нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции в групата, лекувана с есликарбазепинов ацетат, са диплопия (5,0%), сънливост (8,0%) и повръщане (4,6%).

Профилът на нежеланите реакции на есликарбазепинов ацетат е като цяло сходен във възрастовите групи. Във възрастовата група от 6 до 11 години най-честите нежелани реакции, наблюдавани при повече от двама пациенти, лекувани с есликарбазепинов ацетат, са диплопия (9,5%), сънливост (7,4%), замаяване (6,3%), конвулсии (6,3%) и гадене (3,2%); във възрастовата група от 12 до 18 години са сънливост (7,4%), повръщане (4,2%), диплопия (3,2%) и умора (3,2%). Безопасността на Zebinix при деца на възраст 6 години и по-малко все още не е установена.

Профилът на безопасност на есликарбазепинов ацетат е като цяло сходен между възрастни и педиатрични пациенти, с изключение на възбуда (честа, 1,3%) и коремна болка (честа, 2,1%), които са по-често срещани при децата, отколкото при възрастните. Замаяност, сънливост, световъртеж, астения, нарушения в походката, тремор, атаксия, нарушение в равновесието, замъглено зрение, диария; обрив и хипонатриемия са по-често срещани при децата, отколкото при възрастните. Алергичен дерматит (нечеста, 0,8%) се съобщава само в педиатричната популация.

Данните за дългосрочна безопасност при педиатричната популация, получени от открити продължения на проучването фаза III са в съответствие с познатия вече профил на безопасност на продукта, без нови значими находки.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптомите, наблюдавани след предозиране на есликарбазепин ацетат, се свързват предимно със симптоми от страна на централната нервна система (напр. всички видове гърчове, епилептичен статус) и сърдечни нарушения (напр. сърдечна аритмия). Не е известен специфичен антидот. Ако се налага, трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение. Метаболитите на есликарбазепинов ацетат могат да бъдат ефективно очистени посредством хемодиализа, ако се налага (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, карбоксамидни производни, АТС код: N03AF04

Механизъм на действие

Точните механизми на действие на есликарбазепинов ацетат не са известни. Електрофизиологичните проучвания *in vitro* обаче показват, че есликарбазепинов ацетат и неговите метаболити стабилизират неактивираното състояние на волтаж-зависимите натриеви канали, задържайки връщането им към активирано състояние и така предотвратяват повторното се задействане на невроните.

Фармакодинамични ефекти

Есликарбазепинов ацетат и неговите активни метаболити предотвратяват развитието на припадъци при неклинични модели, което предполага антиконвулсивна ефикасност при човека. При хора, фармакологичното действие на есликарбазепинов ацетат се осъществява предимно чрез активния метаболит есликарбазепин.

Клинична ефикасност

Възрастна популация

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като допълнително лечение е доказана при четири двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III при 1 703 рандомизирани възрастни пациенти с парциална епилепсия, рефрактерна на лечение с един до три едновременно прилагани антиепилептични лекарствени продукта. При тези проучвания не се допуска едновременно приложение на лекарствени продукти, съдържащи окскарбазепин и фелбамат. Есликарбазепинов ацетат е изпитан в дози 400 mg (само в -301 и -302 проучвания), 800 mg и 1 200 mg веднъж дневно. Есликарбазепинов ацетат в дози 800 mg веднъж дневно и 1 200 mg веднъж дневно е значимо по-ефективен от плацебо при понижаване честотата на припадъците за 12-седмичен период на поддържащо лечение. Делът на индивидите с понижение $\geq 50\%$ (1 581 анализирани) в честотата на гърчовете в проучвания фаза III е 19,3% за плацебо, 20,8% за есликарбазепинов ацетат в доза 400 mg, 30,5% за есликарбазепинов ацетат в доза 800 mg и 35,3% за есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg дневно.

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като монотерапия е доказана в двойнослеп, активно контролирано (карбамазепин с контролирано освобождаване) проучване, включващо 815 рандомизирани възрастни пациенти с новодиагностицирани пристъпи с парциално начало. Есликарбазепинов ацетат е тестван при еднократни дневни дози от 800 mg, 1 200 mg и 1 600 mg. Дозите на активния компаратор, карбамазепин с контролирано освобождаване, са 200 mg, 400 mg и 600 mg два пъти дневно. Всички пациенти са рандомизирани на най-ниската доза и само при възникване на пристъп пациентите са поставяни на следващата по-висока доза. От 815 рандомизирани пациенти, 401 пациенти са лекувани с есликарбазепинов ацетат веднъж дневно [271 пациенти (67,6%) са останали на доза 800 mg, 70 пациенти (17,5%) са останали на доза от 1 200 mg и 60 пациенти (15,0%) са лекувани с 1 600 mg]. В първичния анализ на ефикасност, в който отпадналите са счетени като неотговорили на лечението, 71,1% от пациентите са класифицирани като „без пристъпи“ в групата на есликарбазепинов ацетат и 75,6% в групата на карбамазепин с контролирано освобождаване по време на периода на 26-седмичното оценяване (средна разлика на риска -4,28%, 95% доверителен интервал: [-10,30; 1,74]. Ефектът от лечението, наблюдаван по време на периода на 26-седмичното оценяване, е запазен при лечение 1 година за 64,7% от пациентите на есликарбазепинов ацетат и 70,3% от пациентите на карбамазепин с контролирано освобождаване, класифицирани като „без пристъпи“ (средна разлика на риска -5,46%, 95% доверителен интервал: [-11,88; 0,97]. В анализ на неуспеха на лечението (риск от пристъп) въз основа на анализ на времето до събитие (анализ на Kaplan-Meier и регресия на Cox) оценката на Kaplan-Meier на риска от пристъп в края на периода на оценяване е 0,06 при карбамазепин и 0,12 при есликарбамазепин ацетат и до края на 1-вата година с допълнително повишен риск на 0,11 при карбамазепин и 0,19 при есликарбамазепин ацетат ($p=0,0002$).

На 1-вата година вероятността пациентите да се оттеглят поради нежелани реакции или липсата на ефикасност е 0,26 за есликарбазепинов ацетат и 0,21 за карбамазепин с контролирано освобождаване.

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като преход към монотерапия е оценена в 2 двойнослепи, рандомизирани контролирани проучвания при 365 възрастни пациенти с пристъпи с парциално начало. Есликарбазепинов ацетат е тестван при дози от 1 200 mg и 1 600 mg веднъж дневно. Процентите без пристъпи по време на целия 10-седмичен период на монотерапия са съответно 7,6% (1 600 mg) и 8,3% (1 200 mg) в едното проучване и 10,0% (1 600 mg) и 7,4%, (1 200 mg) в другото проучване.

Популация в старческа възраст

Безопасността и ефикасността на есликарбазепинов ацетат, като допълнителна терапия, при пациенти в старческа възраст с пристъпи с парциално начало, са оценени в едно неконтролирано проучване с продължителност от 26 седмици при 72 души в старческа възраст (≥ 65 години). Данните показват, че честотата на възникналите нежелани реакции при тази популация (65,3%) е подобна на честотата при общата популация, включена в двойнослепите проучвания на епилепсия (66,8%). Най-честите индивидуално съобщавани нежелани реакции са замаяване (12,5% от участниците), сомнолентност (9,7%), умора, конвулсии и хипонатриемия (8,3 % всеки един), назофарингит (6,9%) и инфекция на горните дихателни пътища (5,6%). Общо 50 от 72-та започнали проучването участници са завършили 26-седмичния период на лечение, което съответства на процент на задържане от 69,4% (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в старческа възраст). Има ограничени данни за схемата на монотерапия при популацията в старческа възраст. Само няколко пациенти ($N = 27$) на възраст над 65 години са лекувани с есликарбазепинов ацетат в проучване на монотерапия.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на есликарбазепинов ацетат като допълнителна терапия за пристъпи с парциално начало при деца са оценени в едно проучване фаза II при деца на възраст от 6 до 16 години ($N = 123$) и едно проучване фаза III при деца на възраст от 2 до 18 години ($N = 304$). И двете проучвания са двойнослепи и плацебо контролирани с продължителност на поддържащата терапия съответно 8 седмици (проучване 208) и 12 седмици (проучване 305). Проучване 208 включва две допълнителни последващи дългосрочни, открити продължения

(1 година в част II и 2 години в част III), а проучване 305 включва 4 последващи дългосрочни, открити периода на продължение (1 една година в части II, III и IV и 2 години в част V). Есликарбазепинов ацетат е тестван при дози 20 и 30 mg/kg/ден, до максимум 1 200 mg/ден. Целевата доза е 30 mg/kg/ден в проучване 208 и 20 mg/kg/ден в проучване 305. Дозите могат да бъдат коригирани въз основа на поносимостта и отговора към лечението.

В двойнослепия пероид на проучването фаза II оценката на ефективността е вторична цел. Средното намаление на стандартизираната честота на припадъците, определено по метода най-малките квадрати от изходното ниво до периода на поддръжка е значително ($p < 0,001$), по-високо при есликарбазепинов ацетат (-34,8%) в сравнение с плацебо (-13,8%). Четиридесет и двама пациенти (50,6%) в групата на есликарбазепинов ацетат, в сравнение с 10 пациенти (25,0%) в групата на плацебо са респондери ($\geq 50\%$ намаление в стандартизираната честота на припадъците), което води до значителна разлика ($p = 0,009$).

В двойнослепия пероид на проучването фаза III средното намаляване на най-малките квадрати при стандартизираната честота на припадъците при есликарбазепинов ацетат (-18,1% спрямо изходното ниво) е различно от плацебо (-8,6% спрямо изходното ниво), но не е статистически значимо ($p = 0,2490$). Четиридесет и един пациенти (30,6%) в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с 40 пациента (31,0%) в групата на плацебо са респондери ($\geq 50\%$ намаление в стандартизираната честота на припадъците), което води до незначителна разлика ($p = 0,9017$). Проведени са *post-hoc* подгрупови анализи на проучването фаза III според възрастова група и над 6 години, както и според доза. При деца на възраст над 6 години, 36 пациенти (35,0%) в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с 29 пациенти (30,2%) в групата на плацебо са респондери ($p = 0,4759$) и средното намаляване на най-малките квадрати при стандартизираната честота на припадъците е по-високо в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с плацебо (-24,4% спрямо -10,5%); въпреки това разликата от 13,9% не е статистически значима ($p = 0,1040$). Общо 39% от пациентите в проучване 305 са титрирани до максималната възможна доза (30 mg/kg/ден). От тях, когато се изключат пациентите на възраст на и под 6 години, 14 (48,3%) и 11 (30,6%) от пациентите в групата на есликарбазепинов ацетат и плацебо съответно са респондери ($p = 0,1514$). Въпреки че надеждността на тези *post-hoc* подгрупови анализи е ограничена, данните предполагат зависимо от възрастта и дозата увеличаване на ефекта.

В последващото 1-годишно открито продължение (част II) на проучването фаза III (група с намерение за лечение (ITT) $N = 225$) общият дял на респондерите е 46,7% (като се увеличава устойчиво от 44,9% (седмици 1-4) до 57,5% (седмици > 40)). Общата медиана на стандартизирана честота на припадъците е 6,1 (като намалява от 7,0 (седмици 1-4) до 4,0 (седмици > 40)), което води до относителна промяна спрямо изходния период с медиана 46,7%). Медианата на относителната промяна е по-голяма при предходната група на плацебо (-51,4%), отколкото при предходната група на есликарбазепин (-40,4%). Дялът на пациентите с влошаване (увеличаване $\geq 25\%$) спрямо изходния период е 14,2%.

В последващите 3 открити продължения (ITT група $N = 148$), общият дял на респондерите е 26,6% спрямо изходното ниво в части III–V (т.е. последните 4 седмици в част II). Общата медиана на стандартизирана честота на припадъците е 2,4 (което води до относителна промяна спрямо изходното ниво в част III–V с медианна -22,9%). Общата медиана на относително намаляване в част I е по-голямо при пациентите, лекувани с есликарбазепин (-25,8%), отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (-16,4%). Общият дял на пациентите с влошаване (увеличаване $\geq 25\%$) спрямо изходното ниво в части III–V е 25,7%.

От 183 пациенти, които са завършили части I и II от проучването, 152 пациенти са включени в част III. От тях 65 пациенти получават есликарбазепин, а 87 пациенти получават плацебо по време на двойнослепата част от проучването. 14 пациенти (9,2%) са завършили откритото лечение с есликарбазепин до края на част V. Най-честата причина за оттегляне от проучването по време на която и да е от частите на проучването е по искане на възложителя (30 пациенти в част III [19,7% от пациентите, включени в част III], 9 в част IV [9,6% от пациентите, включени в част IV] и 43 в част V [64,2% от пациентите, включени в част V]).

Като се вземат предвид ограниченията на данните от откритите неконтролирани части, дългосрочният отговор при лечение с есликарбазепинов ацетат в откритите части на проучването като цяло е поддържан.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Zebinix в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на епилепсия с пристъпи с парциално начало (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Есликарбазепинов ацетат се превръща в голяма степен в есликарбазепинов. След перорално приложение, плазмените нива на есликарбазепинов ацетат обикновено остават под границата на количествено определяне. C_{max} на есликарбазепинов се достига 2 до 3 h след приложение на дозата (t_{max}). Бионаличността може да се приеме за висока, тъй като количеството на откритите в урината метаболити съответства на повече от 90% от дозата на есликарбазепинов ацетат.

Бионаличността (AUC и C_{max}) на есликарбазепин прилаган перорално като раздробена таблетка, смесена с ябълково пюре и приета с вода, е подобна на тази при таблетка, която е приета цяла.

Разпределение

Свързването на есликарбазепинов с плазмените протеини е сравнително слабо (<40%) и не зависи от концентрацията. Проучванията *in vitro* показват, че свързването с плазмените протеини не се повлиява значимо от наличието на варфарин, диазепам, дигоксин, фенитоин и толбутамид. Свързването на варфарин, диазепам, дигоксин, фенитоин и толбутамид не се повлиява значимо от наличието на есликарбазепинов.

Биотрансформация

Есликарбазепинов ацетат се биотрансформира бързо и в голяма степен до основния си активен метаболит есликарбазепинов чрез хидролиза при първо преминаване през черния дроб. есликарбазепиновприложениеСтационарните плазмени концентрации се достигат след 4 до 5 дни след приложение веднъж дневно, което съответства на ефективен полуживот от порядъка на 20-24 h. При проучванията при здрави доброволци и възрастни пациенти с епилепсия, привидният полуживот на есликарбазепинов е съответно 10-20 h и 13-20 h. Второстепенните метаболити в плазмата са R-ликарбазепин и окскарбазепин, за които е доказано, че са активни, и конюгатите на есликарбазепинов ацетат, есликарбазепинов, R-ликарбазепин и окскарбазепин с глюкуронова киселина.

Есликарбазепинов ацетат не повлиява собствения си метаболизъм или клирънс.

Есликарбазепин е слаб индуктор на CYP3A4 и има инхибиращи свойства по отношение на CYP2C19 (както е посочено в точка 4.5).

При проучвания с есликарбазепинов върху свежи човешки хепатоцити се наблюдава слаба индукция на UGT1A1 медираното глюкурониране.

Елиминиране

Метаболитите на есликарбазепинов ацетат се елиминират от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид и под формата на глюкуронидни конюгати. Общо на есликарбазепинов и неговият глюкуронид се падат повече от 90% от

общото количество екскретирани с урината метаболити, като приблизително две трети са в непроменена форма и една трета – под формата на глюкурониден конюгат.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат е линейна и пропорционална на дозата, в диапазона от 400-1 200 mg, както при здрави доброволци, така и при пациенти.

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

Фармакокинетичният профил на есликарбазепинов ацетат не се променя при пациентите в старческа възраст с креатининов клирънс >60 ml/min (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Метаболитите на есликарбазепинов ацетат се елиминират от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция. Проучване при възрастни пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане показва, че клирънсът зависи от бъбречната функция. По време на лечението със Zebinix се препоръчва коригиране на дозата при пациенти, възрастни и деца над 6-годишна възраст, с креатининов клирънс <60 ml/min (вж. точка 4.2).

При деца от 2- до 6-годишна възраст не се препоръчва използването на есликарбазепинов ацетат. На тази възраст присъщата активност на процеса на елиминиране още не е достигнала тази при зрелия организъм.

Хемодиализата отстранява метаболитите на есликарбазепинов ацетат от плазмата.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката и метаболизмът на есликарбазепинов ацетат са оценени при здрави доброволци и пациенти с умерено чернодробно увреждане при многократно перорално приложение. Умереното чернодробно увреждане не повлиява фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана.

Пол

Проучванията при здрави доброволци и пациенти показват, че фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат не се влияе от пола.

Педиатрична популация

Както при възрастните, есликарбазепинов ацетат в голяма степен се превръща в есликарбазепинов. След перорално приложение плазмените нива на есликарбазепинов ацетат обикновено остават под границата на количествено определяне. C_{max} на есликарбазепинов се достига 2 до 3 часа след приемане на дозата (t_{max}). Телесното тегло оказва ефект върху обема на разпределение и клирънса. Освен това ролята на възрастта независимо от теглото по отношение на клирънса на есликарбазепинов ацетат не може да се изключи, по-специално при най-младата възрастова група (2-6 години).

Деца на възраст на и под 6 години

Популационната фармакокинетика показва, че в подгрупата на деца на възраст от 2 до 6 години, дози 27,5 mg/kg/ден и 40 mg/kg/ден са необходими за постигането на експозиции, които са еквивалентни на терапевтични дози 20 и 30 mg/kg/ден при деца на възраст над 6 години.

Деца на възраст над 6 години

Популационната фармакокинетика показва, че сравнима експозиция на есликарбазепинов се наблюдава между 20 и 30 mg/kg/ден при деца над 6 години и съответно при възрастни при 800 и 1200 mg есликарбазепинов ацетат веднъж дневно (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които се наблюдават при проучвания върху животни, се появяват при нива на експозиция, които са значително по-ниски от нивата на клинична експозиция на есликарбазепинов (основният и фармакологично активен метаболит на есликарбазепинов ацетат). Затова граници на безопасност, основаващи се на сравнителна експозиция, не са установени.

При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове се установяват данни за нефротоксичност, каквито не се наблюдават при мишки или кучета, която се състои в обостряне на спонтанна хронична прогресираща нефропатия при този биологичен вид.

При проучвания за токсичност при многократно приложение при мишки и плъхове се наблюдава чернодробна центрилобуларна хипертрофия, а при проучвания за карциногенен потенциал при мишки се наблюдава повишена честота на чернодробни тумори. Тези находки съответстват на индукция на чернодробните микрозомални ензими – ефект, който не се наблюдава при пациенти, приемащи есликарбазепинов ацетат.

Проучвания при млади животни

В проучвания при многократно приложение при млади кучета профилът на токсичност е сравним с този, наблюдаван при възрастни животни. В 10-месечното проучване с високи дози, при женски животни при нива на експозиция, по-ниски от нивата на клинична експозиция на есликарбазепинов при деца, е наблюдавано намаляване на минералното съдържание на костите, костната повърхност и/или костната минерална плътност на лумбалните прешлени и бедрената кост.

Проучванията за генотоксичност с есликарбазепинов ацетат не показват особен риск за хората.

Увреждане на фертилитета се наблюдава при женски плъхове; намаления в имплантирането и живите ембриони, наблюдавани в проучването на фертилитета при мишки, може също да свидетелстват за въздействие върху женския фертилитет, но броят на *corpora lutea* не е определен. Есликарбазепинов ацетат не е тератогенен при плъхове или зайци, но предизвиква скелетни аномалии при мишки. Наблюдавани са забавяне на осификацията, намалено фетално тегло, увеличаване на незначителни скелетни и висцерални аномалии при токсични за майката дози в проучвания за ембриотоксичност при мишки, плъхове и зайци. Забавяне в сексуалното развитие на поколението F1 се наблюдава в пери/постнаталните проучвания при мишки и плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон К 29/32
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиеви /алуминиеви или PVC/Алуминиеви блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 20, 30, 60 или 90 таблетки и в групови опаковки съдържащи 180 (2 опаковки по 90) таблетки.

HDPE Бутилки с полипропиленова, защитена от деца запушалка, поставени в картонени кутии, съдържащи 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Португалия
Тел.: +351 22 986 61 00
Факс: +351 22 986 61 99
Имейл: info@bial.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 април 2009 г.

Дата на последно подновяване: 22 януари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата . <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 50 mg/ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорална суспензия съдържа 50 mg есликарбазепинов ацетат (eslicarbazepine acetate).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml перорална суспензия съдържа 2,0 mg метилпарахидроксибензоат (E218) и приблизително 0,00001 mg сулфити.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Почти бяла до бяла суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zebinix е показан като:

- монотерапия при лечение на пристъпи с парциално начало със или без вторична генерализация при възрастни с новодиагностицирана епилепсия;
- допълнителна терапия при възрастни, юноши и деца на възраст над 6 години с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Zebinix може да се приема като монотерапия или да се добави към съществуваща антиконвулсивна терапия. Препоръчителната начална доза е 400 mg веднъж дневно, която след една или две седмици трябва да бъде увеличена до 800 mg веднъж дневно. Въз основа на индивидуалното повлияване дозата може да бъде увеличена на 1 200 mg веднъж дневно. При някои пациенти на монотерапия може да има полза от доза 1 600 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

При популацията в старческа възраст не се налага коригиране на дозата, ако няма нарушение в бъбречната функция. Поради изключително ограничените данни за схема на монотерапия от 1 600 mg в старческа възраст, тази доза не се препоръчва при тази популация.

Бъбречно увреждане

Към лечението на пациенти, възрастни и деца на възраст над 6 години, с бъбречно увреждане трябва да се подхожда с повишено внимание и дозата трябва да се коригира, в съответствие с креатининовия клирънс (CL_{CR}) както следва:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: не се изисква коригиране на дозата.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: първоначална доза от 200 mg (или 5 mg/kg при деца на възраст над 6 години) веднъж дневно или 400 mg (или 10 mg/kg при деца на възраст над 6 години) през ден в продължение на 2 седмици, последвана от доза от 400 mg (или 10 mg/kg при деца на възраст над 6 години) веднъж дневно. Въз основа на индивидуалното повлияване обаче, дозата може да бъде повишена.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: употребата при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва поради недостатъчни данни.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана (вж. точки 4.4 и 5.2) и затова употребата при такива пациенти не се препоръчва.

Педиатрична популация

Деца над 6-годишна възраст

Препоръчителната начална доза е 10 mg/kg/ден, веднъж дневно. Дозата трябва да се увеличи на седмични или двуседмични стъпки от 10 mg/kg/ден до 30 mg/kg/ден въз основа на индивидуалния отговор. Максималната доза е 1 200 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1).

Деца с телесно тегло ≥ 60 kg

На деца с телесно тегло 60 kg или повече трябва да се дава същата доза, както при възрастните.

Безопасността и ефикасността на есликарбазепинов ацетат при деца на възраст 6 и по-малко години все още не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировка не може да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Zebinix може да се приема със или без храна.

Преминаване от една лекарствена форма на друга

Въз основа на сравнителни данни за бионаличност на таблетките и суспензията, може да се извършва преминаване на пациентите от едната лекарствена форма на другата.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, към други карбоксамидни производни (напр. карбамазепин, окскарбазепин) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Атриовентрикуларен (AV) блок втора или трета степен.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидна идеация

Съобщават се суицидна идеация и поведение при пациенти, лекувани с антиепилептични активни вещества при няколко показания. Метаанализът на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва леко повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен, а наличните данни не изключват възможността от повишен риск при употребата на есликарбазепинов ацетат. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се обмисли съответно лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация или поведение.

Нарушения на нервната система

Есликарбазепинов ацетат се свързва с някои нежелани реакции от страна на централната нервна система, като замаяване и сомнолентност, които могат да повишат честотата на случайни наранявания.

Други предупреждения и предпазни мерки

Ако приемът на Zebinix трябва да бъде прекратен, препоръчва се това да се направи постепенно, за да се минимизира възможността от повишаване честота на припадъците.

Кожни реакции

Обрив се развива като нежелана реакция при 1,2% от общата популация на лекуваните със Zebinix при клинични проучвания като допълнителна терапия при пациенти с епилепсия. Съобщени са случаи на уртикария и ангиоедем при пациенти, приемащи Zebinix. Ангиоедем в контекста на свръхчувствителност/анафилактична реакция, свързана с ларингеален оток, може да има летален изход. Ако се развият признаци или симптоми на свръхчувствителност, приложението на есликарбазепинов ацетат трябва да бъде прекратено незабавно и да се започне алтернативно лечение.

Тежки кожни нежелани реакции (Severe cutaneous adverse reactions, SCARS), включително синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS)/ токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са съобщени от постмаркетинговия опит при лечение със Zebinix. По време на предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и внимателно да се проследяват за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, подсказващи тези реакции, приемът на Zebinix трябва да бъде незабавно прекратен и да се обмисли алтернативно лечение (според случая). Ако пациентите са развили такива реакции, лечението със Zebinix не трябва никога да се възобновява при тях.

Алел HLA-B*1502 – в индивиди от китайската етническа група Хан, в тайландски и други азиатски популации

Доказано е, че наличието на HLA-B* 1502 в индивиди от китайската етническа група Хан и в популации от тайландски произход силно се асоциира с риск от развитие на тежки кожни реакции, познати като синдром на Stevens-Johnson (SJS) при лечение с карбамазепин. Химичната структура на есликарбазепинов ацетат е подобна на тази на карбамазепин и е възможно пациенти, които са положителни за HLA-B*1502, също да бъдат изложени на риск от развитие на SJS след лечение с есликарбазепинов есликарбазепиновацетат. Разпространението на HLA-B*1502 носителството е около 10% в китайската етническа група Хан и тайландското население. Когато е възможно, тези индивиди трябва да се подложат на скрининг за този алел преди започване на лечение с карбамазепин или активни вещества със сходна химична структура. Ако пациенти с този етнически произход са положителни за HLA-B*1502 алела, може да се обмисли употребата на есликарбазепинов ацетат, ако се смята, че ползите надвишават рисковете.

Поради широкото разпространение на този алел в други азиатски популации (например, над 15% във Филипините и Малайзия), може да се обмисли генетично тестване за наличие на HLA - B*1502 при рисковите групи от населението.

Алел HLA-A*3101 - популации с европейски произход и японска популация

Има данни, които предполагат, че HLA-A*3101 е свързан с повишен риск от индуцирани от карбамазепин кожни нежелани лекарствени реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствен обрив с еозинофилия (DRESS) или

не толкова тежки остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) и макулопапулозен обрив при хора от европейски произход и японското население.

Честотата на алела HLA-A*3101 варира в широки граници между етническите групи. Алелът HLA-A*3101 присъства при 2 до 5% в европейските популации и около 10% в японската популация.

Наличието на HLA-A*3101 алела може да увеличи риска от индуцирани от карбамазепин кожни реакции (предимно не толкова тежки) от 5,0% в общата популация до 26,0% сред тези от европейски произход, докато липсата му може да намали риска от 5,0% до 3,8%.

Няма достатъчно данни, подкрепящи препоръката за HLA-A*3101 скрининг преди започване на лечение с карбамазепин или съединения със сходна химичнахимична структура.

Ако за пациенти с европейски или японски произход е известно, че са положителни за HLA-A*3101 алела, може да се обмисли употребата на карбамазепин или съединения със сходна химичнахимична структура, ако се смята, че ползите надвишават рисковете.

Хипонатриемия

Хипонатриемия се съобщава като нежелана реакция при 1,5% от пациентите, лекувани с Zebinix. В повечето случаи хипонатриемията е асимптоматична, но може и да е придружена от клинични симптоми като влошаване на припадъците, обърканост, понижено ниво на съзнание. Честотата на хипонатриемия се повишава при увеличаване на дозата есликарбазепинов ацетат. При пациенти с предшестващо бъбречно заболяване, което води до хипонатриемия, или при пациенти, лекувани едновременно с лекарствени продукти, които могат да доведат до хипонатриемия (напр. диуретици, дезмопресин, карбамазепин), серумните нива на натрий трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението с есликарбазепинов ацетат. Освен това серумните нива на натрия трябва да бъдат определяни, ако се проявят клинични признаци на хипонатриемия. Освен в тези случаи, нивата на натрий трябва да бъдат определяни при рутинните лабораторни изследвания. Ако се развие клинично значима хипонатриемия, употребата на есликарбазепинов ацетат трябва да бъде прекратена.

PR-интервал

При клинични проучвания с есликарбазепинов ацетат се наблюдава удължаване на PRинтервала. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти със заболявания (напр. ниски нива на тироксин, нарушения на сърдечната проводимост) или които приемат едновременно лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с удължаване на PR-интервала.

Бъбречно увреждане

Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти с бъбречно увреждане и дозата трябва да бъде коригирана в съответствие с креатининовия клирънс (вж. точка 4.2). Приложението при пациенти с $CL_{CR} < 30$ ml/min не се препоръчва поради липсата на достатъчно данни.

Чернодробно увреждане

Тъй като клиничните данни при пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане са ограничени и няма фармакокинетични и клинични данни при пациентите с тежко чернодробно увреждане, есликарбазепинов ацетат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане и не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Zebinix перорална суспензия съдържа метилпарахидроксибензоат (E218), който може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип), и сулфити, които могат рядко да предизвикат реакции на тежка свръхчувствителност и бронхоспазм.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Есликарбазепинов ацетат се превръща в голяма степен в есликарбазепинов, който се елиминира предимно чрез глюкурониране. *In vitro* есликарбазепинов е слаб индуктор на CYP3A4 и UDP-глюкуронил трансферазата. *In vivo* есликарбазепинов показва индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствени продукти, които основно се елиминират по пътя на метаболизма чрез CYP3A4 (напр. симвастатин). Следователно, при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат, може да се наложи увеличаване на дозата на лекарствените продукти, които се метаболизират основно чрез CYP3A4. *In vivo* есликарбазепинов може да има индуциращ ефект върху метаболизма на лекарствените продукти, които основно се елиминират по пътя на конюгация чрез UDP-глюкоронил трансферази. Когато се започва или прекратява лечение със Zebinix или се променя дозата, може да са необходими 2 до 3 седмици за достигане на новото ниво на ензимна активност. Това забавяне във времето трябва да се взема предвид когато Zebinix се използва точно преди или в комбинация с други лекарства, които изискват корекция на дозата при едновременно приложение с Zebinix. Есликарбазепинов има инхибиращи свойства по отношение на CYP2C19. Следователно при приложение на високи дози есликарбазепинов ацетат едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C19 (напр. фенитоин), могат да възникнат взаимодействия.

Взаимодействия с други антиепилептични лекарствени продукти

Карбамазепин

При проучване при здрави доброволци, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат 800 mg веднъж дневно и карбамазепин 400 mg два пъти дневно води до средно намаление от 32% на експозицията на активния метаболит есликарбазепинов, което най-вероятно се дължи на индукция на глюкуронирането. Не е отбелязана промяна в експозицията на карбамазепин или неговия метаболит карбамазепин-епоксид. На базата на индивидуалния отговор, може да се наложи увеличаване на дозата на есликарбазепинов ацетат, ако се използва едновременно с карбамазепин. Резултати от проучвания при пациенти показват, че едновременното лечение повишава риска от следните нежелани реакции: диплопия, нарушена координация и замаяност. Не може да се изключи рискът от повишаване на честотата на други специфични нежелани реакции, причинени от едновременното приложение на карбамазепин и есликарбазепинов ацетат.

Фенитоин

При проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с фенитоин води до средно намаляване на експозицията на активния метаболит есликарбазепинов от 31-33%, което най-вероятно се дължи на индукция на глюкуронирането, и средно увеличаване на експозицията на фенитоин от 31-35%, което най-вероятно се дължи на инхибиране на CYP2C19. Въз основа на индивидуалното повлияване може да се наложи дозата на есликарбазепинов ацетат да бъде увеличена, а тази на фенитоин – намалена.

Ламотрижин

Глюкуронирането е основният метаболитен път както за есликарбазепинов, така и за ламотрижин, и следователно може да се очаква взаимодействие. Проучване при здрави индивиди с есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно показва слабо средно фармакокинетично взаимодействие (експозицията на ламотрижин намалява с 15%) между есликарбазепинов ацетат и ламотрижин и следователно корекции на дозата не се налагат. Поради интериндивидуална вариабилност обаче, при някои ефектът може да е клинично значим.

Топирамат

При проучване при здрави индивиди, едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с топирамат не показва значима промяна в експозицията на

есликарбазепинов, но експозицията на топирамат намалява с 18%, което най-вероятно се дължи на намалена бионаличност на топирамат. Коригиране на дозата не се изисква.

Валпроат и леветирацетам

Популационен фармакокинетичен анализ на фаза III проучвания при възрастни пациенти с епилепсия показва, че едновременното приложение с валпроат или леветирацетам не оказва влияние върху експозицията на есликарбазепинов, но това не е потвърдено от конвенционални проучвания за взаимодействията.

Оскарбазепин

Едновременната употреба на есликарбазепинов ацетат с окскарбазепин не се препоръчва, защото това може да доведе до свръхекспозиция на активните метаболити.

Други лекарствени продукти

Перорални контрацептиви

Приложението на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно при жени, използващи комбиниран перорален контрацептив, показва средно намаление на системната експозиция на левоноргестрел и етинилестрадиол със съответно 37% и 42%, което най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4. Затова жените с детероден потенциал трябва да използват подходяща контрацепция по време на лечение със Zebinix и до края на текущия менструален цикъл след прекратяване на лечението (вж. точка 4.6).

Симвастатин

Проучване при здрави доброволци показва средно намаление от 50% на системната експозиция на симвастатин при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат 800 mg веднъж дневно, което най-вероятно се дължи на индукция на CYP3A4. Може да се наложи увеличаване на дозата симвастатин, когато се прилага едновременно с есликарбазепинов ацетат.

Росувастатин

Наблюдава се средно намаление от 36 - 39% на системната експозиция при здрави индивиди при едновременно приложение с есликарбазепинов ацетат 1 200 mg веднъж дневно. Механизмът за това намаление е неизвестен, но може да се дължи на влиянието на действието на транспортера на росувастатин самостоятелно или в комбинация с индукция на неговия метаболизъм. Тъй като връзката между експозицията и действието на лекарството е неясна, се препоръчва мониторинг на отговора към лечението (напр. ниво на холестерола).

Варфарин

Едновременното приложение на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно с варфарин показва малко (23%), но статистически значимо увеличаване на експозицията на S-варфарин. Няма ефект върху фармакокинетиката на R-варфарин или върху коагулацията. Поради интериндивидуална вариабилност на взаимодействието обаче, през първите седмици от започване или прекратяване на едновременното лечение с варфарин и есликарбазепинов ацетат трябва да се обърне специално внимание на проследяването на INR.

Дигоксин

Проучване при здрави индивиди не показва ефект на есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg веднъж дневно върху фармакокинетиката на дигоксин, което предполага, че есликарбазепинов ацетат няма ефект върху транспортера P-гликопротеин.

Инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори)

Въз основа на структурното сходство на есликарбазепинов ацетат с трицикличните антидепресанти, взаимодействие между есликарбазепинов ацетат и MAO-инхибиторите е теоретично възможно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Риск, свързан с епилепсията и антиепилептичните лекарствени продукти като цяло

Доказано е, че при поколението на жени с епилепсия, които прилагат анти епилептично лечение, разпространението на малформации е два до три пъти по-голямо, в сравнение с честотата от приблизително 3% при общата популация. Най-често се съобщават цепка на небцето, сърдечносъдови малформации и дефекти на невралната тръба. На всички жени, които са с детероден потенциал, трябва да се осигури медицинска консултация със специалист относно потенциалния риск за плода, причинен както от гърчовете, така и от антиепилептичното лечение. Трябва да се избягва внезапно прекратяване на терапията с антиепилептично лекарство (АЕЛ), тъй като това може да доведе до припадъци, които могат да имат сериозни последици както за майката, така и за детето преди раждането.

За лечение на епилепсия по време на бременност се предпочитва монотерапия, винаги когато е възможно, защото терапията с няколко АЕЛ може да е свързана с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от конкретните АЕЛ.

Наблюдавани са нарушения в развитието на нервната система при деца на мъйки с епилепсия, които прилагат антиепилептично лечение. Липсват данни за есликарбазепинов ацетат по отношение на този риск.

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с есликарбазепинов ацетат. Есликарбазепинов ацетат взаимодейства неблагоприятно с пероралните контрацептиви. Следователно по време на и до края на текущия менструален цикъл след лечението трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани относно употребата на други ефективни методи за контрацепция. Трябва да се използва поне един ефективен метод за контрацепция (напр. вътрематочна спирала) или два допълващи се метода за контрацепция, включително бариерен метод. Когато се избира метод за контрацепция, при всеки от случаите трябва да се преценят индивидуалните обстоятелства, като пациентът бъде включен в обсъждането.

Риск, свързан с есликарбазепинов ацетат

Има ограничени данни за употребата на есликарбазепинов ацетат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. Фертилитет, точка 5.3). Рискът при хората (включително големи вродени малформации, нарушения в развитието на нервната система и други репродуктивни токсични ефекти) не е известен.

Есликарбазепинов ацетат не трябва да се прилага по време на бременност освен ако не се прецени, след внимателно обмисляне на подходящи алтернативни възможности за лечение, че ползата превишава риска.

Ако приемащи есликарбазепинов ацетат жени забременеят или планират бременност, употребата на Zebinix трябва да бъде внимателно преоценена. Трябва да се прилагат минималните ефективни дози и когато е възможно, трябва да се предпочита монотерапията, поне през първите три месеца от бременността. Пациентките трябва да бъдат консултирани относно възможността за повишен риск от малформации и да им бъде дадена възможност да се подложат на пренатален скрининг.

Проследяване и профилактика

Антиепилептичните лекарствени продукти могат да доведат до дефицит на фолиева киселина – вероятна причина за фетални аномалии. Преди и по време на бременността се препоръчва

прием на добавки, съдържащи фолиева киселина. Тъй като ефикасността на такива добавки не е доказана, специфична пренатална диагностика може да бъде предложена дори и жените да приемат фолиева киселина.

При новороденото дете

При новородените се съобщава се за нарушения на кръвосъсирването, причинени от антиепилептичните лекарствени средства. Като предпазна мярка в последните седмици от бременността и на новороденото трябва да се приложи витамин К1.

Кърмене

Не е известно дали есликарбазепинов ацетат се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на есликарбазепинов с млякото. Тъй като не може да бъде изключен риск за кърмачето, кърменето трябва бъде преустановено за периода на лечението с есликарбазепинов ацетат.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на есликарбазепинов ацетат върху фертилитета при хора. Проучвания при животни показват увреждане на фертилитета след лечение с есликарбазепинов ацетат (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zebinix повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Някои пациенти могат да изпитат замаяване, сомнолентност или нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Следователно пациентите трябва да бъдат посъветвани, че техните физически и/или умствени способности, необходими за работа с машини или шофиране, могат да бъдат нарушени и не се препоръчва да ги извършват, докато не бъде установено, че способността им да извършват такива дейности не е засегната.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания (като допълнително лечение и монотерапия) 2 434 пациенти с пристъпи с парциално начало са лекувани с есликарбазепинов ацетат (1 983 възрастни пациенти и 451 педиатрични пациенти) и 51% от тях са получили нежелани реакции. Нежеланите реакции обикновено са леки до умерени по интензитет и се проявяват предимно през първите седмици от лечението с есликарбазепинов ацетат.

Рисковете, които са идентифицирани за Zebinix, са предимно базирани на класа дозозависими нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, съобщавани в плацебо-контролирани проучвания при допълнително лечение при възрастни пациенти с епилепсия и активно контролирано проучване при монотерапия, сравняващо есликарбазепинов ацетат с карбамазепин с контролирано освобождаване, са замаяност, сънливост, главоболие и гадене. По-голямата част от нежеланите реакции са били докладвани при <3% от пациентите във всяка група.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARS), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщени от постмаркетинговия опит при лечение със Zebinix (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани с есликарбазепинов ацетат, получени от клинични проучвания и постмаркетинговото наблюдение, са дадени в таблицата по-долу.

Следната конвенция е използвана за класификацията на нежеланите реакции: много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции появили се при лечението, свързани със Zebinix, получени от клинични проучвания и постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	Тромбоцитопения, левкопения
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипонатриемия, понижен апетит	Електролитен дисбаланс, обезводняване, хипохлоремия	Синдром, подобен на неадекватна секреция на ADH (антидиуретичен хормон), с признаци и симптоми като летаргия, гадене, замаяване, понижение на осмолалитет а на серума (кръвта), повръщане, главоболие, състояние на обърканост или други неврологични признаци и симптоми.

Психични нарушения		Инсомния	Психотично разстройство, апатия, депресия, нервност, възбуда, раздразнителност, разстройство с дефицит на вниманието/ хиперактивност, състояние на обърканост, смяна на настроението, плач, психомоторно забавяне, тревожност	
Нарушения на нервната система	Замайване, сомнолентност	Главоболие, разстройство на вниманието, тремор, атаксия, нарушение на равновесието	Нарушена координация, нарушение на паметта, амнезия, хиперсомния, седиране, афазия, дизестезия, дистония, летаргия, паросмия, церебеларен синдром, припадък, периферна невропатия, нистагъм, разстройство на речта, дизартрия, усещане за парене, парестезия, мигрена	
Нарушения на очите		Диплопия, замъглено зрение	Увреждане на зрението, осцилопия, бикулярно нарушение на движението на очите, хиперемия на окото	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Хипоакузис, тинитус	
Сърдечни нарушения			Палпитации, брадикардия	
Съдови нарушения			Хипертония (включително хипертонични кризи), хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване, студени крайници	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Епистаксис, болка в гърдите	

Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане, диария	Запек, диспепсия, гастрит, коремна болка, сухота в устата, дискомфорт в коремната област, подуване на корема, гингивит, мелена, зъбобол	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробно увреждане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Алопеция, суха кожа, хиперхидроза, еритема, нарушения на кожата, пруритус, алергичен дерматит	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), ангиоедем, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Миалгия, нарушение на костния метаболизъм, мускулна слабост, болки в крайниците	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Инфекция на пикочните пътища	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, нарушена походка, астения	Неразположение, студени тръпки, периферен едем	
Изследвания		Увеличено телесно тегло	Понижено кръвно налягане, понижено тегло, повишено кръвно налягане, понижено ниво на натрий в кръвта, понижено ниво на хлориди в кръвта, понижено ниво на остеокалцин, понижен хематокрит, понижен хемоглобин, повишени чернодробни ензими	

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на процедурата			Лекарствена токсичност, падане, термично изгаряне	
---	--	--	---	--

Описание на избраните нежелани реакции

Нарушения на очите и нервната система

При пациентите, лекувани едновременно с карбамазепин и есликарбазепинов ацетат при плацебо контролирани проучвания, са наблюдавани следните нежелани реакции: диплопия (11,4% от участниците при едновременно приложение на карбамазепин, 2,4% от участниците без едновременно приложение на карбамазепин), нарушена координация (6,7% при едновременно приложение на карбамазепин, 2,7% без едновременно приложение на карбамазепин) и замаяност (30,0% при едновременно приложение на карбамазепин, 11,5% без едновременно приложение на карбамазепин), вижте точка 4.5.

PR-интервал

Употребата на есликарбазепинов ацетат е свързана с удължаване на PR интервала. Могат да се проявят нежелани реакции, свързани с удължаването на PR интервала (напр. AV блок, синкоп, брадикардия).

Свързани с класа нежелани реакции

По време на плацебо-контролирани проучвания по програмата за лечение на епилепсия с есликарбазепинов ацетат не се появяват редки нежелани реакции, като например подтискане на костния мозък, анафилактични реакции, системен еритематозен лупус или сериозни сърдечни аритмии. Такива обаче се съобщават при лечение с окскарбазепин. Следователно, тяхната поява след лечението със есликарбазепин ацетат не може да бъде изключена.

Има съобщения за понижена минерална плътност на костите, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на дългосрочна терапия със структурно свързаните антиепилептични лекарства карбамазепин и окскарбазепин. Механизмът, по който се засяга костният метаболизъм, не е установен.

Педиатрична популация

В плацебо контролирани проучвания, включващи пациенти на възраст от 2 до 18 години с пристъпи с парциално начало (238 пациенти, лекувани с есликарбазепинов ацетат, и 189 с плацебо) 35,7% от пациентите, лекувани с есликарбазепинов ацетат, и 19% от пациентите, лекувани с плацебо, са получили нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции в групата, лекувана с есликарбазепинов ацетат, са диплопия (5,0%), сънливост (8,0%) и повръщане (4,6%).

Профилът на нежеланите реакции на есликарбазепинов ацетат е като цяло сходен във възрастовите групи. Във възрастовата група от 6 до 11 години най-честите нежелани реакции, наблюдавани при повече от двама пациенти, лекувани с есликарбазепинов ацетат, са диплопия (9,5%), сънливост (7,4%), замаяване (6,3%), конвулсии (6,3%) и гадене (3,2%); във възрастовата група от 12 до 18 години са сънливост (7,4%), повръщане (4,2%), диплопия (3,2%) и умора (3,2%). Безопасността на Zebinix при деца на възраст 6 години и по-малко все още не е установена.

Профилът на безопасност на есликарбазепинов ацетат е като цяло сходен между възрастни и педиатрични пациенти, с изключение на възбуда (честа, 1,3%) и коремна болка (честа, 2,1%), които са по-често срещани при децата, отколкото при възрастните. Замаяност, сънливост, световъртеж, астения, нарушения в походката, тремор, атаксия, нарушение в равновесието, замъглено зрение, диария; обрив и хипонатриемия са по-често срещани при децата, отколкото

при възрастните. Алергичен дерматит (нечеста, 0,8%) се съобщава само в педиатричната популация.

Данните за дългосрочна безопасност при педиатричната популация, получени от открити продължения на проучването фаза III са в съответствие с познатия вече профил на безопасност на продукта, без нови значими находки.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптомите, наблюдавани след предозиране на есликарбазепин ацетат, се свързват предимно със симптоми от страна на централната нервна система (напр. всички видове гърчове, епилептичен статус) и сърдечни нарушения (напр. сърдечна аритмия). Не е известен специфичен антидот. Ако се налага, трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение. Метаболитите на есликарбазепинов ацетат могат да бъдат ефективно очистени посредством хемодиализа, ако се налага (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, карбоксамидни производни, АТС код: N03AF04

Механизъм на действие

Точните механизми на действие на есликарбазепинов ацетат не са известни. Електрофизиологичните проучвания *in vitro* обаче показват, че есликарбазепинов ацетат и неговите метаболити стабилизират неактивираното състояние на волтаж-зависимите натриеви канали, задържайки връщането им към активирано състояние и така предотвратяват повтарящото се задействане на невроните.

Фармакодинамични ефекти

Есликарбазепинов ацетат и неговите активни метаболити предотвратяват развитието на припадъци при неклинични модели, което предполага антиконвулсивна ефикасност при човека. При хора, фармакологичното действие на есликарбазепинов ацетат се осъществява предимно чрез активния метаболит есликарбазепин.

Клинична ефикасност

Възрастна популация

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като допълнително лечение е доказана при четири двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III при 1 703 рандомизирани възрастни пациенти с парциална епилепсия, рефрактерна на лечение с един до три едновременно прилагани антиепилептични лекарствени продукта. При тези проучвания не се допуска едновременно приложение на лекарствени продукти, съдържащи окскарбазепин и фелбамат. Есликарбазепинов ацетат е изпитан в дози 400 mg (само в -301 и -302 проучвания), 800 mg и

1 200 mg веднъж дневно. Есликарбазепинов ацетат в дози 800 mg веднъж дневно и 1 200 mg веднъж дневно е значимо по-ефективен от плацебо при понижаване честотата на припадъците за 12-седмичен период на поддържащо лечение. Делът на индивидите с понижение $\geq 50\%$ (1 581 анализирани) в честотата на гърчовете в проучвания фаза III е 19,3% за плацебо, 20,8% за есликарбазепинов ацетат в доза 400 mg, 30,5% за есликарбазепинов ацетат в доза 800 mg и 35,3% за есликарбазепинов ацетат в доза 1 200 mg дневно.

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като монотерапия е доказана в двойнослепо, активно контролирано (карбамазепин с контролирано освобождаване) проучване, включващо 815 рандомизирани възрастни пациенти с новодиагностицирани пристъпи с парциално начало. Есликарбазепинов ацетат е тестван при еднократни дневни дози от 800 mg, 1 200 mg и 1 600 mg. Дозите на активния компаратор, карбамазепин с контролирано освобождаване, са 200 mg, 400 mg и 600 mg два пъти дневно. Всички пациенти са рандомизирани на най-ниската доза и само при възникване на пристъп пациентите са поставяни на следващата по-висока доза. От 815 рандомизирани пациенти, 401 пациенти са лекувани с есликарбазепинов ацетат веднъж дневно [271 пациенти (67,6%) са останали на доза 800 mg, 70 пациенти (17,5%) са останали на доза от 1 200 mg и 60 пациенти (15,0%) са лекувани с 1 600 mg]. В първичния анализ на ефикасност, в който отпадналите са счетени като неотговорили на лечението, 71,1% от пациентите са класифицирани като „без пристъпи“ в групата на есликарбазепинов ацетат и 75,6% в групата на карбамазепин с контролирано освобождаване по време на периода на 26-седмичното оценяване (средна разлика на риска -4,28%, 95% доверителен интервал: [-10,30; 1,74]. Ефектът от лечението, наблюдаван по време на периода на 26-седмичното оценяване, е запазен при лечение 1 година за 64,7% от пациентите на есликарбазепинов ацетат и 70,3% от пациентите на карбамазепин с контролирано освобождаване, класифицирани като „без пристъпи“ (средна разлика на риска -5,46%, 95% доверителен интервал: [-11,88; 0,97]. В анализ на неуспеха на лечението (риск от пристъп) въз основа на анализ на времето до събитие (анализ на Kaplan-Meier и регресия на Cox) оценката на Kaplan-Meier на риска от пристъп в края на периода на оценяване е 0,06 при карбамазепин и 0,12 при есликарбамазепин ацетат и до края на 1-вата година с допълнително повишен риск на 0,11 при карбамазепин и 0,19 при есликарбамазепин ацетат ($p=0,0002$).

На 1-вата година вероятността пациентите да се оттеглят поради нежелани реакции или липсата на ефикасност е 0,26 за есликарбазепинов ацетат и 0,21 за карбамазепин с контролирано освобождаване.

Ефикасността на есликарбазепинов ацетат като преход към монотерапия е оценена в 2 двойнослепи, рандомизирани контролирани проучвания при 365 възрастни пациенти с пристъпи с парциално начало. Есликарбазепинов ацетат е тестван при дози от 1 200 mg и 1 600 mg веднъж дневно. Процентите без пристъпи по време на целия 10-седмичен период на монотерапия са съответно 7,6% (1 600 mg) и 8,3% (1 200 mg) в едното проучване и 10,0% (1 600 mg) и 7,4%, (1 200 mg) в другото проучване.

Популация в старческа възраст

Безопасността и ефикасността на есликарбазепинов ацетат, като допълнителна терапия, при пациенти в старческа възраст с пристъпи с парциално начало, са оценени в едно неконтролирано проучване с продължителност от 26 седмици при 72 души в старческа възраст (≥ 65 години). Данните показват, че честотата на възникналите нежелани реакции при тази популация (65,3%) е подобна на честотата при общата популация, включена в двойнослепите проучвания на епилепсия (66,8%). Най-честите индивидуално съобщавани нежелани реакции са замаяване (12,5% от участниците), сомнолентност (9,7%), умора, конвулсии и хипонатриемия (8,3 % всеки един), назофарингит (6,9%) и инфекция на горните дихателни пътища (5,6%). Общо 50 от 72-та започнали проучването участници са завършили 26-седмичния период на лечение, което съответства на процент на задържане от 69,4% (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в старческа възраст). Има ограничени данни за схемата на монотерапия при популацията в старческа възраст. Само няколко пациенти ($N = 27$) на възраст над 65 години са лекувани с есликарбазепинов ацетат в проучване на монотерапия.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на есликарбазепинов ацетат като допълнителна терапия за пристъпи с парциално начало при деца са оценени в едно проучване фаза II при деца на възраст от 6 до 16 години (N = 123) и едно проучване фаза III при деца на възраст от 2 до 18 години (N = 304). И двете проучвания са двойнослепи и плацебо контролирани с продължителност на поддържащата терапия съответно 8 седмици (проучване 208) и 12 седмици (проучване 305). Проучване 208 включва две допълнителни последващи дългосрочни, открити продължения (1 година в част II и 2 години в част III), а проучване 305 включва 4 последващи дългосрочни, открити периода на продължение (1 една година в части II, III и IV и 2 години в част V). Есликарбазепинов ацетат е тестван при дози 20 и 30 mg/kg/ден, до максимум 1 200 mg/ден. Целевата доза е 30 mg/kg/ден в проучване 208 и 20 mg/kg/ден в проучване 305. Дозите могат да бъдат коригирани въз основа на поносимостта и отговора към лечението.

В двойнослепия пероид на проучването фаза II оценката на ефективността е вторична цел. Средното намаление на стандартизираната честота на припадъците, определено по метода най-малките квадрати от изходното ниво до периода на поддръжка е значително ($p < 0,001$), по-високо при есликарбазепинов ацетат (-34,8%) в сравнение с плацебо (-13,8%). Четиридесет и двама пациенти (50,6%) в групата на есликарбазепинов ацетат, в сравнение с 10 пациенти (25,0%) в групата на плацебо са респондери ($\geq 50\%$ намаление в стандартизираната честота на припадъците), което води до значителна разлика ($p = 0,009$).

В двойнослепия пероид на проучването фаза III средното намаляване на най-малките квадрати при стандартизираната честота на припадъците при есликарбазепинов ацетат (-18,1% спрямо изходното ниво) е различно от плацебо (-8,6% спрямо изходното ниво), но не е статистически значимо ($p = 0,2490$). Четиридесет и един пациенти (30,6%) в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с 40 пациента (31,0%) в групата на плацебо са респондери ($\geq 50\%$ намаление в стандартизираната честота на припадъците), което води до незначителна разлика ($p = 0,9017$). Проведени са *post-hoc* подгрупови анализи на проучването фаза III според възрастова група и над 6 години, както и според доза. При деца на възраст над 6 години, 36 пациенти (35,0%) в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с 29 пациенти (30,2%) в групата на плацебо са респондери ($p = 0,4759$) и средното намаляване на най-малките квадрати при стандартизираната честота на припадъците е по-високо в групата на есликарбазепинов ацетат в сравнение с плацебо (-24,4% спрямо -10,5%); въпреки това разликата от 13,9% не е статистически значима ($p = 0,1040$). Общо 39% от пациентите в проучване 305 са титрирани до максималната възможна доза (30 mg/kg/ден). От тях, когато се изключат пациентите на възраст на и под 6 години, 14 (48,3%) и 11 (30,6%) от пациентите в групата на есликарбазепинов ацетат и плацебо съответно са респондери ($p = 0,1514$). Въпреки че надеждността на тези *post-hoc* подгрупови анализи е ограничена, данните предполагат зависимо от възрастта и дозата увеличаване на ефекта.

В последващото 1-годишно открито продължение (част II) на проучването фаза III (група с намерение за лечение (ITT) N = 225) общият дял на респондерите е 46,7% (като се увеличава устойчиво от 44,9% (седмици 1-4) до 57,5% (седмици > 40)). Общата медиана на стандартизирана честота на припадъците е 6,1 (като намалява от 7,0 (седмици 1-4) до 4,0 (седмици > 40)), което води до относителна промяна спрямо изходния период с медиана 46,7%). Медианата на относителната промяна е по-голяма при предходната група на плацебо (-51,4%), отколкото при предходната група на есликарбазепин (-40,4%). Дялът на пациентите с влошаване (увеличаване $\geq 25\%$) спрямо изходния период е 14,2%.

В последващите 3 открити продължения (ITT група N = 148), общият дял на респондерите е 26,6% спрямо изходното ниво в части III–V (т.е. последните 4 седмици в част II). Общата медиана на стандартизирана честота на припадъците е 2,4 (което води до относителна промяна спрямо изходното ниво в част III–V с медианна -22,9%). Общата медиана на относително намаляване в част I е по-голямо при пациентите, лекувани с есликарбазепин (-25,8%), отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (-16,4%). Общият дял на пациентите с влошаване (увеличаване $\geq 25\%$) спрямо изходното ниво в части III–V е 25,7%.

От 183 пациенти, които са завършили части I и II от проучването, 152 пациенти са включени в част III. От тях 65 пациенти получават есликарбазепин, а 87 пациенти получават плацебо по време на двойнослепата част от проучването. 14 пациенти (9,2%) са завършили откритото лечение с есликарбазепин до края на част V. Най-честата причина за оттегляне от проучването по време на която и да е от частите на проучването е по искане на възложителя (30 пациенти в част III [19,7% от пациентите, включени в част III], 9 в част IV [9,6% от пациентите, включени в част IV] и 43 в част V [64,2% от пациентите, включени в част V]).

Като се вземат предвид ограниченията на данните от откритите неконтролирани части, дългоспичният отговор при лечение с есликарбазепинов ацетат в откритите части на проучването като цяло е поддържан.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Zebinix в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на епилепсия с пристъпи с парциално начало (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Есликарбазепинов ацетат се превръща в голяма степен в есликарбазепинов. След перорално приложение, плазмените нива на есликарбазепинов ацетат обикновено остават под границата на количествено определяне. C_{max} на есликарбазепинов се достига 2 до 3 h след приложение на дозата (t_{max}). Бионаличността може да се приеме за висока, тъй като количеството на откритите в урината метаболити съответства на повече от 90% от дозата на есликарбазепинов ацетат.

Разпределение

Свързването на есликарбазепинов с плазмените протеини е сравнително слабо (<40%) и не зависи от концентрацията. Проучванията *in vitro* показват, че свързването с плазмените протеини не се повлиява значимо от наличието на варфарин, диазепам, дигоксин, фенитоин и толбутамид. Свързването на варфарин, диазепам, дигоксин, фенитоин и толбутамид не се повлиява значимо от наличието на есликарбазепинов.

Биотрансформация

Есликарбазепинов ацетат се биотрансформира бързо и в голяма степен до основния си активен метаболит есликарбазепинов чрез хидролиза при първо преминаване през черния дроб. есликарбазепинов приложение Стационарните плазмени концентрации се достигат след 4 до 5 дни след приложение веднъж дневно, което съответства на ефективен полуживот от порядъка на 20-24 h. При проучванията при здрави доброволци и възрастни пациенти с епилепсия, привидният полуживот на есликарбазепинов е съответно 10-20 h и 13-20 h. Второстепенните метаболити в плазмата са R-ликарибазепин и окскарбазепин, за които е доказано, че са активни, и конюгатите на есликарбазепинов ацетат, есликарбазепинов, R-ликарибазепин и окскарбазепин с глюкуронова киселина.

Есликарбазепинов ацетат не повлиява собствения си метаболизъм или клирънс.

Есликарбазепин е слаб индуктор на CYP3A4 и има инхибиращи свойства по отношение на CYP2C19 (както е посочено в точка 4.5).

При проучвания с есликарбазепинов върху свежи човешки хепатоцити се наблюдава слаба индукция на UGT1A1 медираното глюкурониране.

Елиминиране

Метаболитите на есликарбазепинов ацетат се елиминират от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид и под формата на глюкуронидни конюгати. Общо на есликарбазепинов и неговият глюкуронид се падат повече от 90% от общото количество екскретирани с урината метаболити, като приблизително две трети са в непроменена форма и една трета – под формата на глюкурониден конюгат.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат е линейна и пропорционална на дозата, в диапазона от 400-1 200 mg, както при здрави доброволци, така и при пациенти.

Старческа възраст (над 65-годишна възраст)

Фармакокинетичният профил на есликарбазепинов ацетат не се променя при пациентите в старческа възраст с креатининов клирънс >60 ml/min (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Метаболитите на есликарбазепинов ацетат се елиминират от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция. Проучване при възрастни пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане показва, че клирънсът зависи от бъбречната функция. По време на лечението със Zebinix се препоръчва коригиране на дозата при пациенти, възрастни и деца над 6-годишна възраст, с креатининов клирънс <60 ml/min (вж. точка 4.2).

При деца от 2- до 6-годишна възраст не се препоръчва използването на есликарбазепинов ацетат. На тази възраст присъщата активност на процеса на елиминиране още не е достигнала тази при зрелия организъм.

Хемодиализата отстранява метаболитите на есликарбазепинов ацетат от плазмата.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката и метаболизмът на есликарбазепинов ацетат са оценени при здрави доброволци и пациенти с умерено чернодробно увреждане при многократно перорално приложение. Умереното чернодробно увреждане не повлиява фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е оценявана.

Пол

Проучванията при здрави доброволци и пациенти показват, че фармакокинетиката на есликарбазепинов ацетат не се влияе от пола.

Педиатрична популация

Както при възрастните, есликарбазепинов ацетат в голяма степен се превръща в есликарбазепинов. След перорално приложение плазмените нива на есликарбазепинов ацетат обикновено остават под границата на количествено определяне. C_{max} на есликарбазепинов се достига 2 до 3 часа след приемане на дозата (t_{max}). Телесното тегло оказва ефект върху обема на разпределение и клирънса. Освен това ролята на възрастта независимо от теглото по отношение на клирънса на есликарбазепинов ацетат не може да се изключи, по-специално при най-младата възрастова група (2-6 години).

Деца на възраст на и под 6 години

Популационната фармакокинетика показва, че в подгрупата на деца на възраст от 2 до 6 години, дози 27,5 mg/kg/ден и 40 mg/kg/ден са необходими за постигането на експозиции, които са еквивалентни на терапевтични дози 20 и 30 mg/kg/ден при деца на възраст над 6 години.

Деца на възраст над 6 години

Популационната фармакокинетика показва, че сравнима експозиция на есликарбазепинов се наблюдава между 20 и 30 mg/kg/ден при деца над 6 години и съответно при възрастни при 800 и 1200 mg есликарбазепинов ацетат веднъж дневно (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които се наблюдават при проучвания върху животни, се появяват при нива на експозиция, които са значително по-ниски от нивата на клинична експозиция на есликарбазепинов (основният и фармакологично активен метаболит на есликарбазепинов ацетат). Затова граници на безопасност, основаващи се на сравнителна експозиция, не са установени.

При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове се установяват данни за нефротоксичност, каквито не се наблюдават при мишки или кучета, която се състои в обостряне на спонтанна хронична прогресираща нефропатия при този биологичен вид.

При проучвания за токсичност при многократно приложение при мишки и плъхове се наблюдава чернодробна центрилобуларна хипертрофия, а при проучвания за карциногенен потенциал при мишки се наблюдава повишена честота на чернодробни тумори. Тези находки съответстват на индукция на чернодробните микрозомални ензими – ефект, който не се наблюдава при пациенти, приемащи есликарбазепинов ацетат.

Проучвания при млади животни

В проучвания при многократно приложение при млади кучета профилът на токсичност е сравним с този, наблюдаван при възрастни животни. В 10-месечното проучване с високи дози, при женски животни при нива на експозиция, по-ниски от нивата на клинична експозиция на есликарбазепинов при деца, е наблюдавано намаляване на минералното съдържание на костите, костната повърхност и/или костната минерална плътност на лумбалните прешлени и бедрената кост.

Проучванията за генотоксичност с есликарбазепинов ацетат не показват особен риск за хората.

Увреждане на фертилитета се наблюдава при женски плъхове; намаления в имплантирането и живите ембриони, наблюдавани в проучването на фертилитета при мишки, може също да свидетелстват за въздействие върху женския фертилитет, но броят на *corpora lutea* не е определен. Есликарбазепинов ацетат не е тератогенен при плъхове или зайци, но предизвиква скелетни аномалии при мишки. Наблюдавани са забавяне на осификацията, намалено фетално тегло, увеличаване на незначителни скелетни и висцерални аномалии при токсични за майката дози в проучвания за ембриотоксичност при мишки, плъхове и зайци. Забавяне в сексуалното развитие на поколението F1 се наблюдава в перипарталните проучвания при мишки и плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ксантанова гума (E415)
Макрогол-100 стеарат

Метилпарахидроксибензоат (E218)
Захарин натрий (E954)
Изкуствен плодов овкусител (съдържа малтодекстрин, пропиленгликол, естествена и изкуствена есенция и гума арабика (E414)
Маскиращ овкусител (съдържа пропиленгликол, вода, естествена и изкуствена есенция)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

След първото отваряне: 2 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тъмни стъклени бутилки със защитени от деца HDPE запушалки, съдържащи 200 ml перорална суспензия, в картонена кутия. Всяка картонена кутия съдържа една 10 ml полипропиленова градуирана спринцовка и кополимерен, поставящ се в бутилката адаптор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Португалия
Тел.: +351 22 986 61 00
Факс: +351 22 986 61 99
Имейл: info@bial.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 април 2009 г.

Дата на последно подновяване: 22 януари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата . <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия с 20 или 60 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 200 mg таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg есликарбазепинов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

20 таблетки
60 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/021 20 таблетки - Поливинилхлорид/алуминиев блистер
EU/1/09/514/022 60 таблетки - Поливинилхлорид/алуминиев блистер

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

zebinix 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.
(само за вторичната опаковка)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:
(само за вторичната опаковка)

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

PVC/AL блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 200 mg таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ВІАІ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия с НРДЕ бутилки и НРДЕ бутилки с 60 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 200 mg таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg есликарбазепинов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/023

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

zebinix 200 mg

(само върху вторичната опаковка)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.
(само за вторичната опаковка)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:
(само за вторичната опаковка)

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия със 7, 14 или 28 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 400 таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 400 есликарбазепинов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 таблетки
14 таблетки
28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/001 7 таблетки - Алуминий/алуминиев блистер
EU/1/09/514/002 14 таблетки - Алуминий/алуминиев блистер
EU/1/09/514/003 28 таблетки - Алуминий/алуминиев блистер
EU/1/09/514/004 7 таблетки - Поливинилхлорид/алуминиев блистер
EU/1/09/514/005 14 таблетки - Поливинилхлорид/алуминиев блистер
EU/1/09/514/006 28 таблетки - Поливинилхлорид/алуминиев блистер

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

zebinix 400 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.
(само за вторичната опаковка)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:
(само за вторичната опаковка)

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

AL/AL блистер
PVC/ALU блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 400 таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BIAL

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия с 30 или 60 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 600 mg таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 600 mg есликарбазепинов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
60 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/007 30 таблетки - Алуминий/алуминиев блистер
EU/1/09/514/008 60 таблетки - Алуминий/алуминиев блистер
EU/1/09/514/009 30 таблетки - Поливинилхлорид/алуминиев блистер
EU/1/09/514/010 60 таблетки - Поливинилхлорид/алуминиев блистер

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

zebinix 600 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.
(само за вторичната опаковка)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:
(само за вторичната опаковка)

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

ALU/ALU блистер
PVC/ALU блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 600 mg таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BIAL

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия с HPDE бутилки и HPDE бутилки с 90 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 600 mg таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 600 mg есликарбазепинов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

zebinix 600 mg

(само върху вторичната опаковка)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.
(само за вторичната опаковка)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:
(само за вторичната опаковка)

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия с 20, 30, 60 или 90 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebiniх 800 mg таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 800 mg есликарбазепинов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

20 таблетки
30 таблетки
60 таблетки
90 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/012 20 таблетки - Алуминий/алуминиев блистер
EU/1/09/514/013 30 таблетки - Алуминий/алуминиев блистер
EU/1/09/514/014 60 таблетки - Алуминий/алуминиев блистер
EU/1/09/514/015 90 таблетки - Алуминий/алуминиев блистер
EU/1/09/514/016 20 таблетки - Поливинилхлорид/алуминиев блистер
EU/1/09/514/017 30 таблетки - Поливинилхлорид/алуминиев блистер
EU/1/09/514/018 60 таблетки - Поливинилхлорид/алуминиев блистер
EU/1/09/514/019 90 таблетки - Поливинилхлорид/алуминиев блистер

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

zebinix 800 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.
(само за вторичната опаковка)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:
(само за вторичната опаковка)

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

ALU/ALU блистер
PVC/ALU блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 800 mg таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BIAL

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия с HPDE бутилки и HPDE бутилки с 90 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 800 mg таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 800 mg есликарбазепинов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/020

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

zebinix 800 mg

(само върху вторичната опаковка)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.
(само за вторичната опаковка)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:
(само за вторичната опаковка)

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена кутия на груповите опаковки (с blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 800 mg таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 800 mg есликарбазепинов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 180 (2 опаковки по 90) таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/025-026

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

zebinix 800 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.
(само за вторичната опаковка)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

(само за вторичната опаковка)

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Междинна картонена кутия на груповите опаковки (без blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 800 mg таблетки
Есликарбазепинов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 800 mg есликарбазепинов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/025-026

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

zebinix 800 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.
(само за вторичната опаковка)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:
(само за вторичната опаковка)

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия / бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zebinix 50 mg/ml перорална суспензия
Есликарбазепинов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 50 mg есликарбазепинов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа метилпарахидроксибензоат (E218) и сулфити
Вижте листовката за повече информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

перорална суспензия

Бутилка 200 ml
Спринцовка за перорални форми (10 ml) (само за вторичната опаковка)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Да се разклати преди употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първото отваряне, пероралната суспензия може да се използва до 2 месеца
Дата на отваряне: ---/---/---

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/514/024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

zebinix 50 mg/ml

(само върху вторичната опаковка)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.
(само за вторичната опаковка)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:
(само за вторичната опаковка)

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Zebinix 200 mg таблетки

Есликарбазепинов ацетат (Eslicarbazepine acetate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zebinix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zebinix
3. Как да приемате Zebinix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zebinix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zebinix и за какво се използва

Zebinix съдържа активното вещество есликарбазепинов ацетат.

Zebinix принадлежи към група лекарства, наречени антиепилетични средства, които се използват за лечение на епилепсия – състояние, при което дадено лице има повтарящи се припадъци или припадъци.

Zebinix се използва:

- самостоятелно (монотерапия) при възрастни пациенти с новодиагностицирана епилепсия
- с други антиепилептични лекарства (допълнителна терапия) при възрастни пациенти, юноши и деца на възраст над 6 години, които получават припадъци, които засягат една част от мозъка (пристъп с парциално начало). Тези припадъци могат да бъдат или да не бъдат последвани от припадък, който засяга целия мозък (вторична генерализация)

Zebinix Ви е предписан от Вашия лекар за да се намали броят на припадъците.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zebinix

Не приемайте Zebinix:

- ако сте алергични към есликарбазепинов ацетат, към други карбоксамидни производни (например карбамазепин или окскарбазепин – лекарства, използвани за лечение на епилепсия) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако страдате от някои нарушения на сърдечния ритъм (атриовентрикуларен (AV) блок от втора или трета степен).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zebinix

Веднага се свържете с Вашия лекар:

- ако имате мехури или белене на кожата и/или лигавиците, обрив, проблеми с преглъщането или дишането, подуване на устните, лицето, клепачите, гърлото или езика. Това могат да бъдат признаци на алергична реакция.
- ако имате обърканост, влошаване на припадъците или понижено ниво на съзнание, които могат да бъдат признаци на ниски нива на соли в кръвта.

Моля, информирайте Вашия лекар:

- ако имате бъбречни проблеми. Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата. Zebinix не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно заболяване.
- ако имате чернодробни проблеми. Zebinix не се препоръчва при пациенти с тежки чернодробни проблеми.
- ако приемате лекарство, което може да причини отклонение в ЕКГ (електрокардиограма), наречено удължен PR-интервал. Ако не сте сигурни дали лекарствата, които приемате, биха могли да имат такъв ефект, обсъдете това с Вашия лекар.
- ако страдате от сърдечно заболяване, като сърдечна недостатъчност или сте преживели инфаркт, или имате някакво нарушение на сърдечния ритъм.
- ако получавате припадъци, които започват с широко разпространен електрически разряд, който засяга и двете половини на мозъка.

Малък брой от хората, лекувани с антиепилептични средства, имат мисли за самонараняване или самоубийство. Ако в който и да е момент, докато приемате Zebinix, се появят такива мисли, веднага се свържете с Вашия лекар.

От Zebinix може да се почувствате замаяни и/или сънливи, особено в началото на лечението. Обърнете специално внимание при употребата на Zebinix, за да избегнете случайно нараняване като падане.

Обърнете специално внимание при употребата на Zebinix:

От постмаркетинговия опит при пациенти, лекувани със Zebinix, са съобщени сериозни и потенциално животозастрашаващи кожни реакции, включително синдром на Стивънс - Джонсън/токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Ако развие сериозен обрив или други кожни симптоми (вижте точка 4), спрете приема на Zebinix и се свържете с Вашия лекар или незабавно потърсете лекарска помощ.

При пациенти от китайската етническа група Хан или от тайландски произход рискът от сериозни кожни реакции свързани с карбамазепин или съединения със сходна химична структура, може да се прогнозира чрез изследване на кръвна проба от тези пациенти. Вашият лекар ще Ви каже дали е необходимо изследване на кръвта преди приемане на Zebinix.

Деца

Zebinix не трябва да се дава на деца на възраст 6 и по-малко години.

Други лекарства и Zebinix

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е нужно в случай, че някое от тях повлиява на начина, по който действа Zebinix, или Zebinix оказва влияние върху техния ефект.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- фенитоин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия), тъй като може да се наложи коригиране на дозата Ви.
- карбамазепин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия), тъй като може да се наложи коригиране на приеманата от Вас доза, а следните нежелани реакции на Zebinix могат да възникнат с по-висока честота: двойно виждане, нарушена координация и замаяност.

- хормонални контрацептиви (например противозачатъчни таблетки), тъй като Zebinix може да ги направи по-малко ефективни.
- симвастатин (лекарство, използвано за намаляване нивата на холестерол), тъй като може да се наложи коригиране на приеманата от Вас доза.
- росувастатин, лекарство за понижаване на нивото на холестерола.
- лекарството против съсирване на кръвта - варфарин.
- моноаминооксидазни (MAO) инхибитори антидепресанти.
- не приемайте окскарбазепин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия) едновременно с Zebinix, тъй като не е известно дали е безопасно тези лекарства да се приемат заедно.

Вижте раздел „Бременност и кърмене” за съвети относно предпазването от бременност.

Бременност и кърмене

Не е препоръчително да приемате Zebinix, ако сте бременна, тъй като ефектите от Zebinix върху бременността и бебето преди раждането не са известни.

Ако планирате бременност, разговаряйте с Вашия лекар преди да спрете контрацепцията и преди да забременеете. Вашият лекар може да реши да промени лечението Ви.

Има ограничени данни за употребата на есликарбазепинов ацетат при бременни жени. Изследванията показват повишен риск от вродени дефекти и проблеми в развитието на нервната система (развитието на мозъка) при децата на жени, приемащи антиепилептични лекарства, особено когато повече от едно антиепилептично лекарство се приемат по едно и също време.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, незабавно информирайте Вашия лекар. Не бива да спирате да приемате лекарството си, докато не докато не обсъдите това с Вашия лекар. Ако спрете лекарството си без да сте се консултирали с Вашия лекар, това може да причини гърчове, които може да са опасни за Вас и за детето Ви преди раждането. Вашият лекар може да реши да промени лечението Ви.

Ако сте жена в детеродна възраст и не планирате бременност, Вие трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението със Zebinix. Zebinix може да повлияе на действието на хормоналните контрацептиви, като контрацептивно (противозачатъчно) хапче, и може да ги направи по-малко ефективни при предотвратяване на забременяване. Затова се препоръчва да използвате други форми за безопасно и ефективно предпазване от бременност докато приемате Zebinix. Разговаряйте с Вашия лекар, който ще обсъди с Вас най-подходящия вид контрацептив, който да използвате, докато приемате Zebinix. Ако лечението със Zebinix бъде спряно, Вие трябва да продължите да използвате ефективна контрацепция до края на текущия Ви менструален цикъл.

Ако приемате Zebinix по време на бременност, бебето Ви е изложено също така на риск от проблеми, свързани с кървене, веднага след раждането. Вашият лекар може да даде на Вас и бебето Ви лекарство, за да се предотврати това.

Не кърмете, докато приемате Zebinix. Не е известно дали той преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Zebinix може да Ви накара да се чувствате замаяни, сънливи и да засегне зрението Ви, особено в началото на лечението. Ако това Ви се случи, не шофирайте и не използвайте каквито и да е инструменти или машини.

3. Как да приемате Zebinix

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни

Доза при започване на лечението

400 mg веднъж дневно в продължение на една или две седмици преди увеличаване до поддържащата доза. Вашият лекар ще прецени дали да приемате тази доза в продължение на една или две седмици.

Поддържаща доза

Обичайната поддържаща доза е 800 mg веднъж дневно.

В зависимост от това как се повлиявате от Zebinix, дозата Ви може да бъде увеличена до 1 200 mg веднъж дневно. Ако приемате Zebinix самостоятелно, Вашият лекар може да вземе решение, че може да имате полза от доза 1 600 mg веднъж дневно.

Пациенти с бъбречни проблеми

Ако имате бъбречни проблеми, обикновено ще Ви бъде назначена по-ниска доза Zebinix.

Вашият лекар ще определи правилната за Вас доза. Zebinix не се препоръчва, ако имате тежки бъбречни проблеми.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Ако сте в старческа възраст и приемате Zebinix самостоятелно, дозата от 1 600 mg не е подходяща за Вас.

Деца над 6-годишна възраст

Доза при започване на лечението

Началната доза е 10 mg/kg телесно тегло, приемана веднъж дневно за една или две седмици, преди увеличаване до поддържащата доза.

Поддържаща доза

В зависимост от отговора към Zebinix, дозата може да бъде увеличавана с 10 mg на kg телесно тегло на интервали от една или две седмици, до 30 mg на kg телесно тегло. Максималната доза е 1 200 mg веднъж дневно.

Деца с ≥ 60 kg

Деца с телесно тегло 60 kg или повече трябва да приемат същата доза като възрастни.

Друга форма на това лекарство, като перорална суспензия, може да бъде по-подходяща за деца. Попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение и път на въвеждане

Zebinix е за перорално приложение.

Гълтайте таблетката с чаша вода.

Таблетките Zebinix могат да се приемат със или без храна.

Ако не можете да гълтате таблетката цяла, може да я раздробите и да я добавите към малко количество вода или ябълково пюре и да приемете веднага цялата доза.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zebinix

Ако случайно приемете повече Zebinix отколкото трябва, Вие потенциално сте изложени на риск от получаване на повече гърчове или може да почувствате, че сърцето Ви бие неравномерно или по-бързо. Ако получите някой от посочените по-горе симптоми, веднага се свържете с

лекар или отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството с Вас. Това се налага, за да знае лекарят какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Zebinix

Ако забравите да приемете таблетка, приемете я веднага след като си спомните и продължете по обичайната схема. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Zebinix

Не спирайте приема на таблетките внезапно. Ако го направите, се излагате на риск да имате повече припадъци. Вашият лекар ще прецени колко дълго трябва да приемате Zebinix. Ако Вашият лекар реши да спре лечението Ви с Zebinix, дозата обикновено се намалява постепенно. Важно е лечението Ви да се изпълнява както е назначил Вашият лекар, в противен случай симптомите Ви могат да се влошат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции могат да бъдат много сериозни. Ако Ви се случат, спрете да приемате Zebinix и веднага информирайте лекар или идете в болница, тъй като може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- мехури или белене на кожата и/или лигавиците, обрив, проблеми с преглъщането или дишането, подуване на устните, лицето, клепачите, гърлото или езика. Това могат да са признаци на алергична реакция.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души) нежелани реакции са:

- Замаяност или сънливост

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души) нежелани реакции са:

- усещане за нестабилност или световъртеж
- гадене или повръщане
- главоболие
- диария
- двойно виждане или замъглено зрение
- затруднена концентрация
- усещане за липса на енергия или умора
- треперене
- кожен обрив
- кръвни изследвания, които показват, че имате ниски нива на натрий в кръвта
- понижен апетит
- проблеми със съня
- трудно координиране на движенията (атаксия)
- увеличено телесно тегло

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души) нежелани реакции са:

- непохватност
- алергия
- запек
- припадъци

- намалена функция на щитовидна жлеза. Симптомите включват понижени нива на тиреоидни хормони (наблюдавани при кръвни изследвания), непоносимост към студ, уголемен език, тънки и чупливи нокти или коса и ниска телесна температура.
- чернодробни проблеми (като повишени чернодробни ензими)
- високо кръвно налягане или рязко повишаване на кръвното налягане
- ниско кръвно налягане или спадане на кръвното налягане при изправяне
- кръвни изследвания, които показват, че имате ниски нива на соли (включително хлориди) в кръвта или намален брой червени кръвни клетки
- обезводняване
- промени в движението на очите, замъглено зрение или зачервени очи
- падане
- термично изгаряне
- слаба памет или забравяне
- плач, чувство за подтиснатост, нервност или обърканост, липса на интерес или емоции
- невъзможност да се говори или пише или да се разбира говорим или писмен език
- възбуда
- разстройство с дефицит на вниманието/ хиперактивност
- раздразнителност
- промени в настроението или халюцинации
- затруднен говор
- кръвотечение от носа
- болка в гърдите
- мравучкане и/или усещане за изтръпване на някоя част от тялото
- мигрена
- усещане за парене
- неестествено усещане за допир
- промени в обонянието
- шум в ушите
- намален слух
- подуване на краката и ръцете
- киселини, стомашно разстройство, коремна болка, подуване и дискомфорт на корема или сухота в устата
- тъмни изпражнения
- възпалени венци или зъбобол
- изпотяване или суха кожа
- сърбеж промени в кожата (напр. зачервяване на кожата)
- косопад
- инфекция на пикочните пътища
- чувство на обща слабост, неразположение или студени тръпки
- загуба на тегло
- мускулни болки, болки в крайниците, мускулна слабост
- нарушение на костния метаболизъм
- повишени костни протеини
- зачервяване, студени крайници
- по-бавен или неравномерен сърдечен ритъм
- чувство на изключителна сънливост
- седация
- неврологично нарушение на движенията, при което мускулите се свиват и причиняват усукване и повтарящи се движения или необичайни позиции на тялото. Симптомите включват треперене, болка, схващане.
- лекарствена токсичност
- тревожност

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- намаляване броя на тромбоцитите, което увеличава риска от кръвотечение или образуване на синини
- силна болка в гърба и стомаха (причинена от възпаление на панкреаса)
- намаляване броя на белите кръвни клетки, което прави развитието на инфекции по-вероятно
- червеникави, подобни на мишена петна или кръгли участъци по тялото, често с мехури в средата, белене на кожата, язви на устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, зачервени и подути очи и могат да бъдат предшествани от висока температура и/или грипозодобни симптоми (синдром на Стивънс - Джонсън/токсична епидермална некролиза)
- първоначално грипозодобни симптоми, обрив на лицето, след това генерализиран обрив, висока телесна температура, повишени чернодробни ензими, отклонения в резултатите от изследване на кръвта (еозинофилия), увеличени лимфни възли и засягане на други органи (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, известна като DRESS или синдром на свръхчувствителност към лекарства)
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето, гърлото, ръцете, краката, глезените или подбедриците
- уртикария (кожен обрив със сърбеж).
- летаргия, обърканост, мускулни спазми или значително влошаване на конвулсиите (възможни симптоми на ниски нива на натрий в кръвта поради неадекватна секреция на антидиуретичен хормон)

Употребата на Zebinix е свързана с отклонение в ЕКГ (електрокардиограмата), наречено удължаване на PR интервала. Могат да се появят нежелани реакции, свързани с това отклонение в ЕКГ (напр. намаляване и забавяне на сърдечната дейност).

Има съобщения за нарушения на костите, включително остеоопения и остеопороза (изтъняване на костта) и фрактури при структурно свързани антиепилептични лекарства като карбамазепин и окскарбазепин. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате дългосрочно с антиепилептично лечение, имате анамнеза за остеопороза или приемате стероиди.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zebinix

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистерната опаковка, бутилката и картонената след надписа „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zebinix

- Активното вещество е есликарбазепинов ацетат. Всяка таблетка съдържа 200 mg есликарбазепинов ацетат.

- Другите съставки са повидон K29/32, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.

Как изглежда Zebinix и какво съдържа опаковката

Zebinix 200 mg таблетки са бели и продълговати. От едната страна на таблетките е гравирани „ESL 200”, а от другата страна има делителна черта, с дължина 11 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Таблетките са опаковани в блистери в картонени кутии, съдържащи 20 или 60 таблетки, и в HDPE бутилки със защитена от деца запушалка в картонени кутии, съдържащи 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Португалия
Тел.: +351 22 986 61 00
Факс: +351 22 986 61 99
Имейл: info@bial.com

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Česká republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

APPIANI ΦARMAKEYTIKH A.E.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Polska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Zebinix 400 mg таблетки

Есликарбазепинов ацетат (Eslicarbazepine acetate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zebinix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zebinix
3. Как да приемате Zebinix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zebinix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zebinix и за какво се използва

Zebinix съдържа активното вещество есликарбазепинов ацетат.

Zebinix принадлежи към група лекарства, наречени антиепилетични средства, които се използват за лечение на епилепсия – състояние, при което дадено лице има повтарящи се припадъци или припадъци.

Zebinix се използва:

- самостоятелно (монотерапия) при възрастни пациенти с новодиагностицирана епилепсия
- с други антиепилептични лекарства (допълнителна терапия) при възрастни пациенти, юноши и деца на възраст над 6 години, които получават припадъци, които засягат една част от мозъка (пристъп с парциално начало). Тези припадъци могат да бъдат или да не бъдат последвани от припадък, който засяга целия мозък (вторична генерализация)

Zebinix Ви е предписан от Вашия лекар за да се намали броят на припадъците.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zebinix

Не приемайте Zebinix:

- ако сте алергични към есликарбазепинов ацетат, към други карбоксамидни производни (например карбамазепин или окскарбазепин – лекарства, използвани за лечение на епилепсия) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако страдате от някои нарушения на сърдечния ритъм (атриовентрикуларен (AV) блок от втора или трета степен).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zebinix

Веднага се свържете с Вашия лекар:

- ако имате мехури или белене на кожата и/или лигавиците, обрив, проблеми с преглъщането или дишането, подуване на устните, лицето, клепачите, гърлото или езика. Това могат да бъдат признаци на алергична реакция.
- ако имате обърканост, влошаване на припадъците или понижено ниво на съзнание, които могат да бъдат признаци на ниски нива на соли в кръвта.

Моля, информирайте Вашия лекар:

- ако имате бъбречни проблеми. Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата. Zebinix не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно заболяване.
- ако имате чернодробни проблеми. Zebinix не се препоръчва при пациенти с тежки чернодробни проблеми.
- ако приемате лекарство, което може да причини отклонение в ЕКГ (електрокардиограма), наречено удължен PR-интервал. Ако не сте сигурни дали лекарствата, които приемате, биха могли да имат такъв ефект, обсъдете това с Вашия лекар.
- ако страдате от сърдечно заболяване, като сърдечна недостатъчност или сте преживели инфаркт, или имате някакво нарушение на сърдечния ритъм.
- ако получавате припадъци, които започват с широко разпространен електрически разряд, който засяга и двете половини на мозъка.

Малък брой от хората, лекувани с антиепилептични средства, имат мисли за самонараняване или самоубийство. Ако в който и да е момент, докато приемате Zebinix, се появят такива мисли, веднага се свържете с Вашия лекар.

От Zebinix може да се почувствате замаяни и/или сънливи, особено в началото на лечението. Обърнете специално внимание при употребата на Zebinix, за да избегнете случайно нараняване като падане.

Обърнете специално внимание при употребата на Zebinix:

От постмаркетинговия опит при пациенти, лекувани със Zebinix, са съобщени сериозни и потенциално животозастрашаващи кожни реакции, включително синдром на Стивънс - Джонсън/токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Ако развие сериозен обрив или други кожни симптоми (вижте точка 4), спрете приема на Zebinix и се свържете с Вашия лекар или незабавно потърсете лекарска помощ.

При пациенти от китайската етническа група Хан или от тайландски произход рискът от сериозни кожни реакции свързани с карбамазепин или съединения със сходна химична структура, може да се прогнозира чрез изследване на кръвна проба от тези пациенти. Вашият лекар ще Ви каже дали е необходимо изследване на кръвта преди приемане на Zebinix.

Деца

Zebinix не трябва да се дава на деца на възраст 6 и по-малко години.

Други лекарства и Zebinix

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е нужно в случай, че някое от тях повлиява на начина, по който действа Zebinix, или Zebinix оказва влияние върху техния ефект.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- фенитоин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия), тъй като може да се наложи коригиране на дозата Ви.
- карбамазепин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия), тъй като може да се наложи коригиране на приеманата от Вас доза, а следните нежелани реакции на Zebinix могат да възникнат с по-висока честота: двойно виждане, нарушена координация и замаяност.

- хормонални контрацептиви (например противозачатъчни таблетки), тъй като Zebinix може да ги направи по-малко ефективни.
- симвастатин (лекарство, използвано за намаляване нивата на холестерол), тъй като може да се наложи коригиране на приеманата от Вас доза.
- росувастатин, лекарство за понижаване на нивото на холестерола.
- лекарството против съсирване на кръвта - варфарин.
- моноаминооксидазни (MAO) инхибитори антидепресанти.
- не приемайте окскарбазепин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия) едновременно с Zebinix, тъй като не е известно дали е безопасно тези лекарства да се приемат заедно.

Вижте раздел „Бременност и кърмене” за съвети относно предпазването от бременност.

Бременност и кърмене

Не е препоръчително да приемате Zebinix, ако сте бременна, тъй като ефектите от Zebinix върху бременността и бебето преди раждането не са известни.

Ако планирате бременност, разговаряйте с Вашия лекар преди да спрете контрацепцията и преди да забременеете. Вашият лекар може да реши да промени лечението Ви.

Има ограничени данни за употребата на есикарбазепинов ацетат при бременни жени. Изследванията показват повишен риск от вродени дефекти и проблеми в развитието на нервната система (развитието на мозъка) при децата на жени, приемащи антиепилептични лекарства, особено когато повече от едно антиепилептично лекарство се приемат по едно и също време.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, незабавно информирайте Вашия лекар. Не бива да спирате да приемате лекарството си, докато не докато не обсъдите това с Вашия лекар. Ако спрете лекарството си без да сте се консултирали с Вашия лекар, това може да причини гърчове, които може да са опасни за Вас и за детето Ви преди раждането. Вашият лекар може да реши да промени лечението Ви.

Ако сте жена в детеродна възраст и не планирате бременност, Вие трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението със Zebinix. Zebinix може да повлияе на действието на хормоналните контрацептиви, като контрацептивно (противозачатъчно) хапче, и може да ги направи по-малко ефективни при предотвратяване на забременяване. Затова се препоръчва да използвате други форми за безопасно и ефективно предпазване от бременност докато приемате Zebinix. Разговаряйте с Вашия лекар, който ще обсъди с Вас най-подходящия вид контрацептив, който да използвате, докато приемате Zebinix. Ако лечението със Zebinix бъде спряно, Вие трябва да продължите да използвате ефективна контрацепция до края на текущия Ви менструален цикъл.

Ако приемате Zebinix по време на бременност, бебето Ви е изложено също така на риск от проблеми, свързани с кървене, веднага след раждането. Вашият лекар може да даде на Вас и бебето Ви лекарство, за да се предотврати това.

Не кърмете, докато приемате Zebinix. Не е известно дали той преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Zebinix може да Ви накара да се чувствате замаяни, сънливи и да засегне зрението Ви, особено в началото на лечението. Ако това Ви се случи, не шофирайте и не използвайте каквито и да е инструменти или машини.

3. Как да приемате Zebinix

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни

Доза при започване на лечението

400 mg веднъж дневно в продължение на една или две седмици преди увеличаване до поддържащата доза. Вашият лекар ще прецени дали да приемате тази доза в продължение на една или две седмици.

Поддържаща доза

Обичайната поддържаща доза е 800 mg веднъж дневно.

В зависимост от това как се повлиявате от Zebinix, дозата Ви може да бъде увеличена до 1 200 mg веднъж дневно. Ако приемате Zebinix самостоятелно, Вашият лекар може да вземе решение, че може да имате полза от доза 1 600 mg веднъж дневно.

Пациенти с бъбречни проблеми

Ако имате бъбречни проблеми, обикновено ще Ви бъде назначена по-ниска доза Zebinix.

Вашият лекар ще определи правилната за Вас доза. Zebinix не се препоръчва, ако имате тежки бъбречни проблеми.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Ако сте в старческа възраст и приемате Zebinix самостоятелно, дозата от 1 600 mg не е подходяща за Вас.

Деца над 6-годишна възраст

Доза при започване на лечението

Началната доза е 10 mg/kg телесно тегло, приемана веднъж дневно за една или две седмици, преди увеличаване до поддържащата доза.

Поддържаща доза

В зависимост от отговора към Zebinix, дозата може да бъде увеличавана с 10 mg на kg телесно тегло на интервали от една или две седмици, до 30 mg на kg телесно тегло. Максималната доза е 1 200 mg веднъж дневно.

Деца с ≥ 60 kg

Деца с телесно тегло 60 kg или повече трябва да приемат същата доза като възрастни.

Друга форма на това лекарство, като перорална суспензия, може да бъде по-подходяща за деца. Попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение и път на въвеждане

Zebinix е за перорално приложение.

Гълтайте таблетката с чаша вода.

Таблетките Zebinix могат да се приемат със или без храна.

Ако не можете да гълтате таблетката цяла, може да я раздробите и да я добавите към малко количество вода или ябълково пюре и да приемете веднага цялата доза.

Делителната черта е само за улесняване на счупването, ако Ви е трудно да погълнете цялата таблетка.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zebinix

Ако случайно приемете повече Zebinix отколкото трябва, Вие потенциално сте изложени на риск от получаване на повече гърчове или може да почувствате, че сърцето Ви бие неравномерно или по-бързо. Ако получите някой от посочените по-горе симптоми, веднага се свържете с лекар или отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството с Вас. Това се налага, за да знае лекарят какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Zebinix

Ако забравите да приемете таблетка, приемете я веднага след като си спомните и продължете по обичайната схема. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Zebinix

Не спирайте приема на таблетките внезапно. Ако го направите, се излагате на риск да имате повече припадъци. Вашият лекар ще прецени колко дълго трябва да приемате Zebinix. Ако Вашият лекар реши да спре лечението Ви с Zebinix, дозата обикновено се намалява постепенно. Важно е лечението Ви да се изпълнява както е назначил Вашият лекар, в противен случай симптомите Ви могат да се влошат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции могат да бъдат много сериозни. Ако Ви се случат, спрете да приемате Zebinix и веднага информирайте лекар или идете в болница, тъй като може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- мехури или белене на кожата и/или лигавиците, обрив, проблеми с преглъщането или дишането, подуване на устните, лицето, клепачите, гърлото или езика. Това могат да са признаци на алергична реакция.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души) нежелани реакции са:

- Замаяност или сънливост

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души) нежелани реакции са:

- усещане за нестабилност или световъртеж
- гадене или повръщане
- главоболие
- диария
- двойно виждане или замъглено зрение
- затруднена концентрация
- усещане за липса на енергия или умора
- треперене
- кожен обрив
- кръвни изследвания, които показват, че имате ниски нива на натрий в кръвта
- понижен апетит
- проблеми със съня
- трудно координиране на движенията (атаксия)
- увеличено телесно тегло

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души) нежелани реакции са:

- непохватност
- алергия
- запек
- припадъци
- намалена функция на щитовидна жлеза. Симптомите включват понижени нива на тиреоидни хормони (наблюдавани при кръвни изследвания), непоносимост към студ, уголемен език, тънки и чупливи нокти или коса и ниска телесна температура.
- чернодробни проблеми (като повишени чернодробни ензими)

- високо кръвно налягане или рязко повишаване на кръвното налягане
- ниско кръвно налягане или спадане на кръвното налягане при изправяне
- кръвни изследвания, които показват, че имате ниски нива на соли (включително хлориди) в кръвта или намален брой червени кръвни клетки
- обезводняване
- промени в движението на очите, замъглено зрение или зачервени очи
- падане
- термично изгаряне
- слаба памет или забравяне
- плач, чувство за потиснатост, нервност или обърканост, липса на интерес или емоции
- невъзможност да се говори или пише или да се разбира говорим или писмен език
- възбуда
- разстройство с дефицит на вниманието/ хиперактивност
- раздразнителност
- промени в настроението или халюцинации
- затруднен говор
- кръвотечение от носа
- болка в гърдите
- мравучкане и/или усещане за изтръпване на някоя част от тялото
- мигрена
- усещане за парене
- неестествено усещане за допир
- промени в обонянието
- шум в ушите
- намален слух
- подуване на краката и ръцете
- киселини, стомашно разстройство, коремна болка, подуване и дискомфорт на корема или сухота в устата
- тъмни изпражнения
- възпалени венци или зъбобол
- изпотяване или суха кожа
- сърбеж промени в кожата (напр. зачервяване на кожата)
- косопад
- инфекция на пикочните пътища
- чувство на обща слабост, неразположение или студени тръпки
- загуба на тегло
- мускулни болки, болки в крайниците, мускулна слабост
- нарушение на костния метаболизъм
- повишени костни протеини
- зачервяване, студени крайници
- по-бавен или неравномерен сърдечен ритъм
- чувство на изключителна сънливост
- седация
- неврологично нарушение на движенията, при което мускулите се свиват и причиняват усукване и повтарящи се движения или необичайни позиции на тялото. Симптомите включват треперене, болка, схващане.
- лекарствена токсичност
- тревожност

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- намаляване броя на тромбоцитите, което увеличава риска от кръвотечение или образуване на синини
- силна болка в гърба и стомаха (причинена от възпаление на панкреаса)
- намаляване броя на белите кръвни клетки, което прави развитието на инфекции по-вероятно

- червеникави, подобни на мишена петна или кръгли участъци по тялото, често с мехури в средата, белене на кожата, язви на устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, зачервени и подути очи и могат да бъдат предшествани от висока температура и/или грипозни симптоми (синдром на Стивънс - Джонсън/токсична епидермална некролиза)
- първоначално грипозни симптоми, обрив на лицето, след това генерализиран обрив, висока телесна температура, повишени чернодробни ензими, отклонения в резултатите от изследване на кръвта (еозинофилия), увеличени лимфни възли и засягане на други органи (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, известна като DRESS или синдром на свръхчувствителност към лекарства)
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето, гърлото, ръцете, краката, глезените или подбедриците
- уртикария (кожен обрив със сърбеж).
- летаргия, обърканост, мускулни спазми или значително влошаване на конвулсиите (възможни симптоми на ниски нива на натрий в кръвта поради неадекватна секреция на антидиуретичен хормон)

Употребата на Zebinix е свързана с отклонение в ЕКГ (електрокардиограмата), наречено удължаване на PR интервала. Могат да се появят нежелани реакции, свързани с това отклонение в ЕКГ (напр. намаляване и забавяне на сърдечната дейност).

Има съобщения за нарушения на костите, включително остеоопения и остеопороза (изтъняване на костта) и фрактури при структурно свързани антиепилептични лекарства като карбамазепин и окскарбазепин. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате дългосрочно с антиепилептично лечение, имате анамнеза за остеопороза или приемате стероиди.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zebinix

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистерната опаковка и картонената след надписа „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zebinix

- Активното вещество е есликарбазепинов ацетат. Всяка таблетка съдържа 400 mg есликарбазепинов ацетат.
- Другите съставки са повидон K29/32, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.

Как изглежда Zebinix и какво съдържа опаковката

Zebinix 400 mg таблетки са бели, кръгли и двойно изпъкнали. От едната страна на таблетките е гравирано „ESL 400”, а от другата страна има делителна черта, с диаметър 11 mm. Таблетките са опаковани в блистери, поставени в картонени кутии, съдържащи 7, 14 или 28 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Португалия
Тел.: +351 22 986 61 00
Факс: +351 22 986 61 99
Имейл: info@bial.com

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Česká republika
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark
Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα
ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Zebinix 600 mg таблетки

Есликарбазепинов ацетат (Eslicarbazepine acetate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zebinix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zebinix
3. Как да приемате Zebinix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zebinix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zebinix и за какво се използва

Zebinix съдържа активното вещество есликарбазепинов ацетат.

Zebinix принадлежи към група лекарства, наречени антиепилептични средства, които се използват за лечение на епилепсия – състояние, при което дадено лице има повтарящи се припадъци или припадъци.

Zebinix се използва:

- самостоятелно (монотерапия) при възрастни пациенти с новодиагностицирана епилепсия
- с други антиепилептични лекарства (допълнителна терапия) при възрастни пациенти, юноши и деца на възраст над 6 години, които получават припадъци, които засягат една част от мозъка (пристъп с парциално начало). Тези припадъци могат да бъдат или да не бъдат последвани от припадък, който засяга целия мозък (вторична генерализация)

Zebinix Ви е предписан от Вашия лекар за да се намали броят на припадъците.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zebinix

Не приемайте Zebinix:

- ако сте алергични към есликарбазепинов ацетат, към други карбоксамидни производни (например карбамазепин или окскарбазепин – лекарства, използвани за лечение на епилепсия) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако страдате от някои нарушения на сърдечния ритъм (атриовентрикуларен (AV) блок от втора или трета степен).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zebinix

Веднага се свържете с Вашия лекар:

- ако имате мехури или белене на кожата и/или лигавиците, обрив, проблеми с преглъщането или дишането, подуване на устните, лицето, клепачите, гърлото или езика. Това могат да бъдат признаци на алергична реакция.
- ако имате обърканост, влошаване на припадъците или понижено ниво на съзнание, които могат да бъдат признаци на ниски нива на соли в кръвта.

Моля, информирайте Вашия лекар:

- ако имате бъбречни проблеми. Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата. Zebinix не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно заболяване.
- ако имате чернодробни проблеми. Zebinix не се препоръчва при пациенти с тежки чернодробни проблеми.
- ако приемате лекарство, което може да причини отклонение в ЕКГ (електрокардиограма), наречено удължен PR-интервал. Ако не сте сигурни дали лекарствата, които приемате, биха могли да имат такъв ефект, обсъдете това с Вашия лекар.
- ако страдате от сърдечно заболяване, като сърдечна недостатъчност или сте преживели инфаркт, или имате някакво нарушение на сърдечния ритъм.
- ако получавате припадъци, които започват с широко разпространен електрически разряд, който засяга и двете половини на мозъка.

Малък брой от хората, лекувани с антиепилептични средства, имат мисли за самонараняване или самоубийство. Ако в който и да е момент, докато приемате Zebinix, се появят такива мисли, веднага се свържете с Вашия лекар.

От Zebinix може да се почувствате замаяни и/или сънливи, особено в началото на лечението. Обърнете специално внимание при употребата на Zebinix, за да избегнете случайно нараняване като падане.

Обърнете специално внимание при употребата на Zebinix:

От постмаркетинговия опит при пациенти, лекувани със Zebinix, са съобщени сериозни и потенциално животозастрашаващи кожни реакции, включително синдром на Стивънс - Джонсън/токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Ако развие сериозен обрив или други кожни симптоми (вижте точка 4), спрете приема на Zebinix и се свържете с Вашия лекар или незабавно потърсете лекарска помощ.

При пациенти от китайската етническа група Хан или от тайландски произход рискът от сериозни кожни реакции свързани с карбамазепин или съединения със сходна химична структура, може да се прогнозира чрез изследване на кръвна проба от тези пациенти. Вашият лекар ще Ви каже дали е необходимо изследване на кръвта преди приемане на Zebinix.

Деца

Zebinix не трябва да се дава на деца на възраст 6 и по-малко години.

Други лекарства и Zebinix

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е нужно в случай, че някое от тях повлиява на начина, по който действа Zebinix, или Zebinix оказва влияние върху техния ефект.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- фенитоин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия), тъй като може да се наложи коригиране на дозата Ви.
- карбамазепин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия), тъй като може да се наложи коригиране на приеманата от Вас доза, а следните нежелани реакции на Zebinix могат да възникнат с по-висока честота: двойно виждане, нарушена координация и замаяност.

- хормонални контрацептиви (например противозачатъчни таблетки), тъй като Zebinix може да ги направи по-малко ефективни.
- симвастатин (лекарство, използвано за намаляване нивата на холестерол), тъй като може да се наложи коригиране на приеманата от Вас доза.
- росувастатин, лекарство за понижаване на нивото на холестерола.
- лекарството против съсирване на кръвта - варфарин.
- моноаминооксидазни (MAO) инхибитори антидепресанти.
- не приемайте окскарбазепин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия) едновременно с Zebinix, тъй като не е известно дали е безопасно тези лекарства да се приемат заедно.

Вижте раздел „Бременност и кърмене” за съвети относно предпазването от бременност.

Бременност и кърмене

Не е препоръчително да приемате Zebinix, ако сте бременна, тъй като ефектите от Zebinix върху бременността и бебето преди раждането не са известни.

Ако планирате бременност, разговаряйте с Вашия лекар преди да спрете контрацепцията и преди да забременеете. Вашият лекар може да реши да промени лечението Ви.

Има ограничени данни за употребата на есликарбазепинов ацетат при бременни жени. Изследванията показват повишен риск от вродени дефекти и проблеми в развитието на нервната система (развитието на мозъка) при децата на жени, приемащи антиепилептични лекарства, особено когато повече от едно антиепилептично лекарство се приемат по едно и също време.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, незабавно информирайте Вашия лекар. Не бива да спирате да приемате лекарството си, докато не докато не обсъдите това с Вашия лекар. Ако спрете лекарството си без да сте се консултирали с Вашия лекар, това може да причини гърчове, които може да са опасни за Вас и за детето Ви преди раждането. Вашият лекар може да реши да промени лечението Ви.

Ако сте жена в детеродна възраст и не планирате бременност, Вие трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението със Zebinix. Zebinix може да повлияе на действието на хормоналните контрацептиви, като контрацептивно (противозачатъчно) хапче, и може да ги направи по-малко ефективни при предотвратяване на забременяване. Затова се препоръчва да използвате други форми за безопасно и ефективно предпазване от бременност докато приемате Zebinix. Разговаряйте с Вашия лекар, който ще обсъди с Вас най-подходящия вид контрацептив, който да използвате, докато приемате Zebinix. Ако лечението със Zebinix бъде спряно, Вие трябва да продължите да използвате ефективна контрацепция до края на текущия Ви менструален цикъл.

Ако приемате Zebinix по време на бременност, бебето Ви е изложено също така на риск от проблеми, свързани с кръвене, веднага след раждането. Вашият лекар може да даде на Вас и бебето Ви лекарство, за да се предотврати това.

Не кърмете, докато приемате Zebinix. Не е известно дали той преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Zebinix може да Ви накара да се чувствате замаяни, сънливи и да засегне зрението Ви, особено в началото на лечението. Ако това Ви се случи, не шофирайте и не използвайте каквито и да е инструменти или машини.

3. Как да приемате Zebinix

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни

Доза при започване на лечението

400 mg веднъж дневно в продължение на една или две седмици преди увеличаване до поддържащата доза. Вашият лекар ще прецени дали да приемате тази доза в продължение на една или две седмици.

Поддържаща доза

Обичайната поддържаща доза е 800 mg веднъж дневно.

В зависимост от това как се повлиявате от Zebinix, дозата Ви може да бъде увеличена до 1 200 mg веднъж дневно. Ако приемате Zebinix самостоятелно, Вашият лекар може да вземе решение, че може да имате полза от доза 1 600 mg веднъж дневно.

Пациенти с бъбречни проблеми

Ако имате бъбречни проблеми, обикновено ще Ви бъде назначена по-ниска доза Zebinix.

Вашият лекар ще определи правилната за Вас доза. Zebinix не се препоръчва, ако имате тежки бъбречни проблеми.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Ако сте в старческа възраст и приемате Zebinix самостоятелно, дозата от 1 600 mg не е подходяща за Вас.

Деца над 6-годишна възраст

Доза при започване на лечението

Началната доза е 10 mg/kg телесно тегло, приемана веднъж дневно за една или две седмици, преди увеличаване до поддържащата доза.

Поддържаща доза

В зависимост от отговора към Zebinix, дозата може да бъде увеличавана с 10 mg на kg телесно тегло на интервали от една или две седмици, до 30 mg на kg телесно тегло. Максималната доза е 1 200 mg веднъж дневно.

Деца с ≥ 60 kg

Деца с телесно тегло 60 kg или повече трябва да приемат същата доза като възрастни.

Друга форма на това лекарство, като перорална суспензия, може да бъде по-подходяща за деца. Попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение и път на въвеждане

Zebinix е за перорално приложение.

Гълтайте таблетката с чаша вода.

Таблетките Zebinix могат да се приемат със или без храна.

Ако не можете да гълтате таблетката цяла, може да я раздробите и да я добавите към малко количество вода или ябълково пюре и да приемете веднага цялата доза.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zebinix

Ако случайно приемете повече Zebinix отколкото трябва, Вие потенциално сте изложени на риск от получаване на повече гърчове или може да чувствате, че сърцето Ви бие неравномерно или по-бързо. Ако получите някой от посочените по-горе симптоми, веднага се свържете с лекар или отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството с Вас. Това се налага, за да знае лекарят какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Zebinix

Ако забравите да приемете таблетка, приемете я веднага след като си спомните и продължете по обичайната схема. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Zebinix

Не спирайте приема на таблетките внезапно. Ако го направите, се излагате на риск да имате повече припадъци. Вашият лекар ще прецени колко дълго трябва да приемате Zebinix. Ако Вашият лекар реши да спре лечението Ви с Zebinix, дозата обикновено се намалява постепенно. Важно е лечението Ви да се изпълнява както е назначил Вашият лекар, в противен случай симптомите Ви могат да се влошат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции могат да бъдат много сериозни. Ако Ви се случат, спрете да приемате Zebinix и веднага информирайте лекар или идете в болница, тъй като може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- мехури или белене на кожата и/или лигавиците, обрив, проблеми с преглъщането или дишането, подуване на устните, лицето, клепачите, гърлото или езика. Това могат да са признаци на алергична реакция.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души) нежелани реакции са:

- Замаяност или сънливост

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души) нежелани реакции са:

- усещане за нестабилност или световъртеж
- гадене или повръщане
- главоболие
- диария
- двойно виждане или замъглено зрение
- затруднена концентрация
- усещане за липса на енергия или умора
- треперене
- кожен обрив
- кръвни изследвания, които показват, че имате ниски нива на натрий в кръвта
- понижен апетит
- проблеми със съня
- трудно координиране на движенията (атаксия)
- увеличено телесно тегло

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души) нежелани реакции са:

- непохватност
- алергия
- запек
- припадъци
- намалена функция на щитовидна жлеза. Симптомите включват понижени нива на тиреоидни хормони (наблюдавани при кръвни изследвания), непоносимост към студ, уголемен език, тънки и чупливи нокти или коса и ниска телесна температура.
- чернодробни проблеми (като повишени чернодробни ензими)
- високо кръвно налягане или рязко повишаване на кръвното налягане

- ниско кръвно налягане или спадане на кръвното налягане при изправяне
- кръвни изследвания, които показват, че имате ниски нива на соли (включително хлориди) в кръвта или намален брой червени кръвни клетки
- обезводняване
- промени в движението на очите, замъглено зрение или зачервени очи
- падане
- термично изгаряне
- слаба памет или забравяне
- плач, чувство за подтиснатост, нервност или обърканост, липса на интерес или емоции
- невъзможност да се говори или пише или да се разбира говорим или писмен език
- възбуда
- разстройство с дефицит на вниманието/ хиперактивност
- раздразнителност
- промени в настроението или халюцинации
- затруднен говор
- кръвотечение от носа
- болка в гърдите
- мравучкане и/или усещане за изтръпване на някоя част от тялото
- мигрена
- усещане за парене
- неестествено усещане за допир
- промени в обонянието
- шум в ушите
- намален слух
- подуване на краката и ръцете
- киселини, стомашно разстройство, коремна болка, подуване и дискомфорт на корема или сухота в устата
- тъмни изпражнения
- възпалени венци или зъбобол
- изпотяване или суха кожа
- сърбеж промени в кожата (напр. зачервяване на кожата)
- косопад
- инфекция на пикочните пътища
- чувство на обща слабост, неразположение или студени тръпки
- загуба на телло
- мускулни болки, болки в крайниците, мускулна слабост
- нарушение на костния метаболизъм
- повишени костни протеини
- зачервяване, студени крайници
- по-бавен или неравномерен сърдечен ритъм
- чувство на изключителна сънливост
- седация
- неврологично нарушение на движенията, при което мускулите се свиват и причиняват усукване и повтарящи се движения или необичайни позиции на тялото. Симптомите включват треперене, болка, схващане.
- лекарствена токсичност
- тревожност

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- намаляване броя на тромбоцитите, което увеличава риска от кръвотечение или образуване на синини
- силна болка в гърба и стомаха (причинена от възпаление на панкреаса)
- намаляване броя на белите кръвни клетки, което прави развитието на инфекции по-вероятно

- червеникави, подобни на мишена петна или кръгли участъци по тялото, често с мехури в средата, белене на кожата, язви на устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, зачервени и подути очи и могат да бъдат предшествани от висока температура и/или грипозни симптоми (синдром на Стивънс - Джонсън/токсична епидермална некролиза)
- първоначално грипозни симптоми, обрив на лицето, след това генерализиран обрив, висока телесна температура, повишени чернодробни ензими, отклонения в резултатите от изследване на кръвта (еозинофилия), увеличени лимфни възли и засягане на други органи (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, известна като DRESS или синдром на свръхчувствителност към лекарства)
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето, гърлото, ръцете, краката, глезените или подбедриците
- уртикария (кожен обрив със сърбеж).
- летаргия, обърканост, мускулни спазми или значително влошаване на конвулсиите (възможни симптоми на ниски нива на натрий в кръвта поради неадекватна секреция на антидиуретичен хормон)

Употребата на Zebinix е свързана с отклонение в ЕКГ (електрокардиограмата), наречено удължаване на PR интервала. Могат да се появят нежелани реакции, свързани с това отклонение в ЕКГ (напр. намаляване и забавяне на сърдечната дейност).

Има съобщения за нарушения на костите, включително остеопения и остеопороза (изтъняване на костта) и фрактури при структурно свързани антиепилептични лекарства като карбамазепин и окскарбазепин. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате дългосрочно с антиепилептично лечение, имате анамнеза за остеопороза или приемате стероиди.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zebinix

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистерната опаковка, бутилката и картонената след надписа „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zebinix

- Активното вещество е есликарбазепинов ацетат. Всяка таблетка съдържа 600 mg есликарбазепинов ацетат.
- Другите съставки са повидон K29/32, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.

Как изглежда Zebinix и какво съдържа опаковката

Zebinix 600 mg таблетки са бели и продълговати. От едната страна на таблетките е гравирано „ESL 600”, а от другата страна има делителна черта, с дължина 17,3 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Таблетките са опаковани в блистери в картонени кутии, съдържащи 30 или 60 таблетки, и в HDPE бутилки със защитена от деца запушалка в картонени кутии, съдържащи 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Португалия
Тел.: +351 22 986 61 00
Факс: +351 22 986 61 99
Имейл: info@bial.com

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Česká republika
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark
Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα
ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Zebinix 800 mg таблетки

Есликарбазепинов ацетат (Eslicarbazepine acetate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zebinix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zebinix
3. Как да приемате Zebinix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zebinix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zebinix и за какво се използва

Zebinix съдържа активното вещество есликарбазепинов ацетат.

Zebinix принадлежи към група лекарства, наречени антиепилетични средства, които се използват за лечение на епилепсия – състояние, при което дадено лице има повтарящи се припадъци или припадъци.

Zebinix се използва:

- самостоятелно (монотерапия) при възрастни пациенти с новодиагностицирана епилепсия
- с други антиепилептични лекарства (допълнителна терапия) при възрастни пациенти, юноши и деца на възраст над 6 години, които получават припадъци, които засягат една част от мозъка (пристъп с парциално начало). Тези припадъци могат да бъдат или да не бъдат последвани от припадък, който засяга целия мозък (вторична генерализация)

Zebinix Ви е предписан от Вашия лекар за да се намали броят на припадъците.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zebinix

Не приемайте Zebinix:

- ако сте алергични към есликарбазепинов ацетат, към други карбоксамидни производни (например карбамазепин или окскарбазепин – лекарства, използвани за лечение на епилепсия) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако страдате от някои нарушения на сърдечния ритъм (атриовентрикуларен (AV) блок от втора или трета степен).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zebinix.

Веднага се свържете с Вашия лекар:

- ако имате мехури или белене на кожата и/или лигавиците, обрив, проблеми с преглъщането или дишането, подуване на устните, лицето, клепачите, гърлото или езика. Това могат да бъдат признаци на алергична реакция.
- ако имате обърканост, влошаване на припадъците или понижено ниво на съзнание, които могат да бъдат признаци на ниски нива на соли в кръвта.

Моля, информирайте Вашия лекар:

- ако имате бъбречни проблеми. Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата. Zebinix не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно заболяване.
- ако имате чернодробни проблеми. Zebinix не се препоръчва при пациенти с тежки чернодробни проблеми.
- ако приемате лекарство, което може да причини отклонение в ЕКГ (електрокардиограма), наречено удължен PR-интервал. Ако не сте сигурни дали лекарствата, които приемате, биха могли да имат такъв ефект, обсъдете това с Вашия лекар.
- ако страдате от сърдечно заболяване, като сърдечна недостатъчност или сте преживели инфаркт, или имате някакво нарушение на сърдечния ритъм.
- ако получавате припадъци, които започват с широко разпространен електрически разряд, който засяга и двете половини на мозъка.

Малък брой от хората, лекувани с антиепилептични средства, имат мисли за самонараняване или самоубийство. Ако в който и да е момент, докато приемате Zebinix, се появят такива мисли, веднага се свържете с Вашия лекар.

От Zebinix може да се почувствате замаяни и/или сънливи, особено в началото на лечението. Обърнете специално внимание при употребата на Zebinix, за да избегнете случайно нараняване като падане.

Обърнете специално внимание при употребата на Zebinix:

От постмаркетинговия опит при пациенти, лекувани със Zebinix, са съобщени сериозни и потенциално животозастрашаващи кожни реакции, включително синдром на Стивънс - Джонсън/токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Ако развиете сериозен обрив или други кожни симптоми (вижте точка 4), спрете приема на Zebinix и се свържете с Вашия лекар или незабавно потърсете лекарска помощ.

При пациенти от китайската етническа група Хан или от тайландски произход рискът от сериозни кожни реакции свързани с карбамазепин или съединения със сходна химична структура, може да се прогнозира чрез изследване на кръвна проба от тези пациенти. Вашият лекар ще Ви каже дали е необходимо изследване на кръвта преди приемане на Zebinix.

Деца

Zebinix не трябва да се дава на деца на възраст 6 и по-малко години.

Други лекарства и Zebinix

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е нужно в случай, че някое от тях повлиява на начина, по който действа Zebinix, или Zebinix оказва влияние върху техния ефект.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- фенитоин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия), тъй като може да се наложи коригиране на дозата Ви.
- карбамазепин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия), тъй като може да се наложи коригиране на приеманата от Вас доза, а следните нежелани реакции на Zebinix могат да възникнат с по-висока честота: двойно виждане, нарушена координация и замаяност.

- хормонални контрацептиви (например противозачатъчни таблетки), тъй като Zebinix може да ги направи по-малко ефективни.
- симвастатин (лекарство, използвано за намаляване нивата на холестерол), тъй като може да се наложи коригиране на приеманата от Вас доза.
- росувастатин, лекарство за понижаване на нивото на холестерола.
- лекарството против съсирване на кръвта - варфарин.
- моноаминооксидазни (MAO) инхибитори антидепресанти.
- не приемайте окскарбазепин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия) едновременно с Zebinix, тъй като не е известно дали е безопасно тези лекарства да се приемат заедно.

Вижте раздел „Бременност и кърмене” за съвети относно предпазването от бременност.

Бременност и кърмене

Не е препоръчително да приемате Zebinix, ако сте бременна, тъй като ефектите от Zebinix върху бременността и бебето преди раждането не са известни.

Ако планирате бременност, разговаряйте с Вашия лекар преди да спрете контрацепцията и преди да забременеете. Вашият лекар може да реши да промени лечението Ви.

Има ограничени данни за употребата на есикарбазепинов ацетат при бременни жени. Изследванията показват повишен риск от вродени дефекти и проблеми в развитието на нервната система (развитието на мозъка) при децата на жени, приемащи антиепилептични лекарства, особено когато повече от едно антиепилептично лекарство се приемат по едно и също време.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, незабавно информирайте Вашия лекар. Не бива да спирате да приемате лекарството си, докато не докато не обсъдите това с Вашия лекар. Ако спрете лекарството си без да сте се консултирали с Вашия лекар, това може да причини гърчове, които може да са опасни за Вас и за детето Ви преди раждането. Вашият лекар може да реши да промени лечението Ви.

Ако сте жена в детеродна възраст и не планирате бременност, Вие трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението със Zebinix. Zebinix може да повлияе на действието на хормоналните контрацептиви, като контрацептивно (противозачатъчно) хапче, и може да ги направи по-малко ефективни при предотвратяване на забременяване. Затова се препоръчва да използвате други форми за безопасно и ефективно предпазване от бременност докато приемате Zebinix. Разговаряйте с Вашия лекар, който ще обсъди с Вас най-подходящия вид контрацептив, който да използвате, докато приемате Zebinix. Ако лечението със Zebinix бъде спряно, Вие трябва да продължите да използвате ефективна контрацепция до края на текущия Ви менструален цикъл.

Ако приемате Zebinix по време на бременност, бебето Ви е изложено също така на риск от проблеми, свързани с кървене, веднага след раждането. Вашият лекар може да даде на Вас и бебето Ви лекарство, за да се предотврати това.

Не кърмете, докато приемате Zebinix. Не е известно дали той преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Zebinix може да Ви накара да се чувствате замаяни, сънливи и да засегне зрението Ви, особено в началото на лечението. Ако това Ви се случи, не шофирайте и не използвайте каквито и да е инструменти или машини.

3. Как да приемате Zebinix

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни

Доза при започване на лечението

400 mg веднъж дневно в продължение на една или две седмици преди увеличаване до поддържащата доза. Вашият лекар ще прецени дали да приемате тази доза в продължение на една или две седмици.

Поддържаща доза

Обичайната поддържаща доза е 800 mg веднъж дневно.

В зависимост от това как се повлиявате от Zebinix, дозата Ви може да бъде увеличена до 1 200 mg веднъж дневно. Ако приемате Zebinix самостоятелно, Вашият лекар може да вземе решение, че може да имате полза от доза 1 600 mg веднъж дневно.

Пациенти с бъбречни проблеми

Ако имате бъбречни проблеми, обикновено ще Ви бъде назначена по-ниска доза Zebinix.

Вашият лекар ще определи правилната за Вас доза. Zebinix не се препоръчва, ако имате тежки бъбречни проблеми.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Ако сте в старческа възраст и приемате Zebinix самостоятелно, дозата от 1 600 mg не е подходяща за Вас.

Деца над 6-годишна възраст

Доза при започване на лечението

Началната доза е 10 mg/kg телесно тегло, приемана веднъж дневно за една или две седмици, преди увеличаване до поддържащата доза.

Поддържаща доза

В зависимост от отговора към Zebinix, дозата може да бъде увеличавана с 10 mg на kg телесно тегло на интервали от една или две седмици, до 30 mg на kg телесно тегло. Максималната доза е 1 200 mg веднъж дневно.

Деца с ≥ 60 kg

Деца с телесно тегло 60 kg или повече трябва да приемат същата доза като възрастни.

Друга форма на това лекарство, като перорална суспензия, може да бъде по-подходяща за деца. Попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение и път на въвеждане

Zebinix е за перорално приложение.

Гълтайте таблетката с чаша вода.

Таблетките Zebinix могат да се приемат със или без храна.

Ако не можете да гълтате таблетката цяла, може да я раздробите и да я добавите към малко количество вода или ябълково пюре и да приемете веднага цялата доза.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zebinix

Ако случайно приемете повече Zebinix отколкото трябва, Вие потенциално сте изложени на риск от получаване на повече гърчове или може да чувствате, че сърцето Ви бие неравномерно или по-бързо. Ако получите някой от посочените по-горе симптоми, веднага се свържете с лекар или отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството с Вас. Това се налага, за да знае лекарят какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Zebinix

Ако забравите да приемете таблетка, приемете я веднага след като си спомните и продължете по обичайната схема. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Zebinix

Не спирайте приема на таблетките внезапно. Ако го направите, се излагате на риск да имате повече припадъци. Вашият лекар ще прецени колко дълго трябва да приемате Zebinix. Ако Вашият лекар реши да спре лечението Ви с Zebinix, дозата обикновено се намалява постепенно. Важно е лечението Ви да се изпълнява както е назначил Вашият лекар, в противен случай симптомите Ви могат да се влошат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции могат да бъдат много сериозни. Ако Ви се случат, спрете да приемате Zebinix и веднага информирайте лекар или идете в болница, тъй като може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- мехури или белене на кожата и/или лигавиците, обрив, проблеми с преглъщането или дишането, подуване на устните, лицето, клепачите, гърлото или езика. Това могат да са признаци на алергична реакция.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души) нежелани реакции са:

- Замаяност или сънливост

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души) нежелани реакции са:

- усещане за нестабилност или световъртеж
- гадене или повръщане
- главоболие
- диария
- двойно виждане или замъглено зрение
- затруднена концентрация
- усещане за липса на енергия или умора
- треперене
- кожен обрив
- кръвни изследвания, които показват, че имате ниски нива на натрий в кръвта
- понижен апетит
- проблеми със съня
- трудно координиране на движенията (атаксия)
- увеличено телесно тегло

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души) нежелани реакции са:

- непохватност
- алергия
- запек
- припадъци
- намалена функция на щитовидна жлеза. Симптомите включват понижени нива на тироидни хормони (наблюдавани при кръвни изследвания), непоносимост към студ, уголемен език, тънки и чупливи нокти или коса и ниска телесна температура.
- чернодробни проблеми (като повишени чернодробни ензими)

- високо кръвно налягане или рязко повишаване на кръвното налягане
- ниско кръвно налягане или спадане на кръвното налягане при изправяне
- кръвни изследвания, които показват, че имате ниски нива на соли (включително хлориди) в кръвта или намален брой червени кръвни клетки
- обезводняване
- промени в движението на очите, замъглено зрение или зачервени очи
- падане
- термично изгаряне
- слаба памет или забравяне
- плач, чувство за потиснатост, нервност или обърканост, липса на интерес или емоции
- невъзможност да се говори или пише или да се разбира говорим или писмен език
- възбуда
- разстройство с дефицит на вниманието/ хиперактивност
- раздразнителност
- промени в настроението или халюцинации
- затруднен говор
- кръвотечение от носа
- болка в гърдите
- мравучкане и/или усещане за изтръпване на някоя част от тялото
- мигрена
- усещане за парене
- неестествено усещане за допир
- промени в обонянето
- шум в ушите
- намален слух
- подуване на краката и ръцете
- киселини, стомашно разстройство, коремна болка, подуване и дискомфорт на корема или сухота в устата
- тъмни изпражнения
- възпалени венци или зъбобол
- изпотяване или суха кожа
- сърбеж промени в кожата (напр. зачервяване на кожата)
- косопад
- инфекция на пикочните пътища
- чувство на обща слабост, неразположение или студени тръпки
- загуба на тегло
- мускулни болки, болки в крайниците, мускулна слабост
- нарушение на костния метаболизъм
- повишени костни протеини
- зачервяване, студени крайници
- по-бавен или неравномерен сърдечен ритъм
- чувство на изключителна сънливост
- седация
- неврологично нарушение на движенията, при което мускулите се свиват и причиняват усукване и повтарящи се движения или необичайни позиции на тялото. Симптомите включват треперене, болка, схващане.
- лекарствена токсичност
- тревожност

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- намаляване броя на тромбоцитите, което увеличава риска от кръвотечение или образуване на синини
- силна болка в гърба и стомаха (причинена от възпаление на панкреаса)
- намаляване броя на белите кръвни клетки, което прави развитието на инфекции по-вероятно

- червеникави, подобни на мишена петна или кръгли участъци по тялото, често с мехури в средата, белене на кожата, язви на устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, зачервени и подути очи и могат да бъдат предшествани от висока температура и/или грипозни симптоми (синдром на Стивънс - Джонсън/токсична епидермална некролиза)
- първоначално грипозни симптоми, обрив на лицето, след това генерализиран обрив, висока телесна температура, повишени чернодробни ензими, отклонения в резултатите от изследване на кръвта (еозинофилия), увеличени лимфни възли и засягане на други органи (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, известна като DRESS или синдром на свръхчувствителност към лекарства)
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето, гърлото, ръцете, краката, глезените или подбедриците
- уртикария (кожен обрив със сърбеж).
- летаргия, обърканост, мускулни спазми или значително влошаване на конвулсиите (възможни симптоми на ниски нива на натрий в кръвта поради неадекватна секреция на антидиуретичен хормон)

Употребата на Zebinix е свързана с отклонение в ЕКГ (електрокардиограмата), наречено удължаване на PR интервала. Могат да се появят нежелани реакции, свързани с това отклонение в ЕКГ (напр. намаляване и забавяне на сърдечната дейност).

Има съобщения за нарушения на костите, включително остеоопения и остеопороза (изтъняване на костта) и фрактури при структурно свързани антиепилептични лекарства като карбамазепин и окскарбазепин. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате дългосрочно с антиепилептично лечение, имате анамнеза за остеопороза или приемате стероиди.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zebinix

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистерната опаковка, бутилката и картонената след надписа „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zebinix

- Активното вещество е есликарбазепинов ацетат. Всяка таблетка съдържа 800 mg есликарбазепинов ацетат.
- Другите съставки са повидон K29/32, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.

Как изглежда Zebinix и какво съдържа опаковката

Zebinix 800 mg таблетки са бели и продълговати. От едната страна на таблетките е гравирано „ESL 800”, а от другата страна има делителна черта, с дължина 19 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Таблетките са опаковани в блистери в картонени кутии, съдържащи 20, 30, 60 или 90 таблетки или в съставни опаковки съдържащи 180 (2x90) таблетки, и в HDPE бутилки със защитена от деца запушалка в картонени кутии, съдържащи 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Португалия
Тел.: +351 22 986 61 00
Факс: +351 22 986 61 99
Имейл: info@bial.com

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Česká republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

APPIANI ΦARMAKEYTIKH A.E.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Polska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalia)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Zebinix 50 mg/ml перорална суспензия Есликарбазепинов ацетат (Eslicarbazepine acetate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zebinix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zebinix
3. Как да приемате Zebinix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zebinix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zebinix и за какво се използва

Zebinix съдържа активното вещество есликарбазепинов ацетат.

Zebinix принадлежи към група лекарства, наречени антиепилептични средства, които се използват за лечение на епилепсия – състояние, при което дадено лице има повтарящи се припадъци или припадъци.

Zebinix се използва:

- самостоятелно (монотерапия) при възрастни пациенти с новодиагностицирана епилепсия
- с други антиепилептични лекарства (допълнителна терапия) при възрастни пациенти, юноши и деца на възраст над 6 години, които получават припадъци, които засягат една част от мозъка (пристъп с парциално начало). Тези припадъци могат да бъдат или да не бъдат последвани от припадък, който засяга целия мозък (вторична генерализация).

Zebinix Ви е предписан от Вашия лекар за да се намали броят на припадъците.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zebinix

Не приемайте Zebinix:

- ако сте алергични към есликарбазепинов ацетат, към други карбоксамидни производни (например карбамазепин или окскарбазепин – лекарства, използвани за лечение на епилепсия) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако страдате от някои нарушения на сърдечния ритъм (атриовентрикуларен (AV) блок от втора или трета степен).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zebinix

Веднага се свържете с Вашия лекар:

- ако имате мехури или белене на кожата и/или лигавиците, обрив, проблеми с преглъщането или дишането, подуване на устните, лицето, клепачите, гърлото или езика. Това могат да бъдат признаци на алергична реакция.
- ако имате обърканост, влошаване на припадъците или понижено ниво на съзнание, които могат да бъдат признаци на ниски нива на соли в кръвта.

Моля, информирайте Вашия лекар:

- ако имате бъбречни проблеми. Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата. Zebinix не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно заболяване.
- ако имате чернодробни проблеми. Zebinix не се препоръчва при пациенти с тежки чернодробни проблеми.
- ако приемате лекарство, което може да причини отклонение в ЕКГ (електрокардиограма), наречено удължен PR-интервал. Ако не сте сигурни дали лекарствата, които приемате, биха могли да имат такъв ефект, обсъдете това с Вашия лекар.
- ако страдате от сърдечно заболяване, като сърдечна недостатъчност или сте преживели инфаркт, или имате някакво нарушение на сърдечния ритъм.
- ако получавате припадъци, които започват с широко разпространен електрически разряд, който засяга и двете половини на мозъка.

Малък брой от хората, лекувани с антиепилептични средства, имат мисли за самонараняване или самоубийство. Ако в който и да е момент, докато приемате Zebinix, се появят такива мисли, веднага се свържете с Вашия лекар.

От Zebinix може да се почувствате замаяни и/или сънливи, особено в началото на лечението. Обърнете специално внимание при употребата на Zebinix, за да избегнете случайно нараняване като падане.

Обърнете специално внимание при употребата на Zebinix:

От постмаркетинговия опит при пациенти, лекувани със Zebinix, са съобщени сериозни и потенциално животозастрашаващи кожни реакции, включително синдром на Стивънс - Джонсън/токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Ако развие сериозен обрив или други кожни симптоми (вижте точка 4), спрете приема на Zebinix и се свържете с Вашия лекар или незабавно потърсете лекарска помощ.

При пациенти от китайската етническа група Хан или от тайландски произход рискът от сериозни кожни реакции свързани с карбамазепин или съединения със сходна химична структура, може да се прогнозира чрез изследване на кръвна проба от тези пациенти. Вашият лекар ще Ви каже дали е необходимо изследване на кръвта преди приемане на Zebinix.

Деца

Zebinix не трябва да се дава на деца на възраст 6 и по-малко години.

Други лекарства и Zebinix

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е нужно в случай, че някое от тях повлиява на начина, по който действа Zebinix, или Zebinix оказва влияние върху техния ефект.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- фенитоин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия), тъй като може да се наложи коригиране на дозата Ви.
- карбамазепин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия), тъй като може да се наложи коригиране на приеманата от Вас доза, а следните нежелани реакции на Zebinix могат да възникнат с по-висока честота: двойно виждане, нарушена координация и замаяност.

- хормонални контрацептиви (например противозачатъчни таблетки), тъй като Zebinix може да ги направи по-малко ефективни.
- симвастатин (лекарство, използвано за намаляване нивата на холестерол), тъй като може да се наложи коригиране на приеманата от Вас доза.
- росувастатин, лекарство за понижаване на нивото на холестерола.
- лекарството против съсирване на кръвта - варфарин.
- моноаминооксидазни (MAO) инхибитори антидепресанти.
- не приемайте окскарбазепин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия) едновременно с Zebinix, тъй като не е известно дали е безопасно тези лекарства да се приемат заедно.

Вижте раздел „Бременност и кърмене” за съвети относно предпазването от бременност.

Бременност и кърмене

Не е препоръчително да приемате Zebinix, ако сте бременна, тъй като ефектите от Zebinix върху бременността и бебето преди раждането не са известни.

Ако планирате бременност, разговаряйте с Вашия лекар преди да спрете контрацепцията и преди да забременеете. Вашият лекар може да реши да промени лечението Ви.

Има ограничени данни за употребата на есликарбазепинов ацетат при бременни жени. Изследванията показват повишен риск от вродени дефекти и проблеми в развитието на нервната система (развитието на мозъка) при децата на жени, приемащи антиепилептични лекарства, особено когато повече от едно антиепилептично лекарство се приемат по едно и също време.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, незабавно информирайте Вашия лекар. Не бива да спирате да приемате лекарството си, докато не докато не обсъдите това с Вашия лекар. Ако спрете лекарството си без да сте се консултирали с Вашия лекар, това може да причини гърчове, които може да са опасни за Вас и за детето Ви преди раждането. Вашият лекар може да реши да промени лечението Ви.

Ако сте жена в детеродна възраст и не планирате бременност, Вие трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението със Zebinix. Zebinix може да повлияе на действието на хормоналните контрацептиви, като контрацептивно (противозачатъчно) хапче, и може да ги направи по-малко ефективни при предотвратяване на забременяване. Затова се препоръчва да използвате други форми за безопасно и ефективно предпазване от бременност докато приемате Zebinix. Разговаряйте с Вашия лекар, който ще обсъди с Вас най-подходящия вид контрацептив, който да използвате, докато приемате Zebinix. Ако лечението със Zebinix бъде спряно, Вие трябва да продължите да използвате ефективна контрацепция до края на текущия Ви менструален цикъл.

Ако приемате Zebinix по време на бременност, бебето Ви е изложено също така на риск от проблеми, свързани с кървене, веднага след раждането. Вашият лекар може да даде на Вас и бебето Ви лекарство, за да се предотврати това.

Не кърмете, докато приемате Zebinix. Не е известно дали той преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Zebinix може да Ви накара да се чувствате замаяни, сънливи и да засегне зрението Ви, особено в началото на лечението. Ако това Ви се случи, не шофирайте и не използвайте каквито и да е инструменти или машини.

Zebinix съдържа метил парахидроксибензоат (E218) и сулфити

Zebinix перорална суспензия съдържа метил парахидроксибензоат (E218), който може да причини алергични реакции (евентуално забавени), и сулфити, които рядко могат да предизвикат реакции на тежка свръхчувствителност и бронхоспазм.

3. Как да приемате Zebinix

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни

Доза при започване на лечението

400 mg веднъж дневно в продължение на една или две седмици преди увеличаване до поддържащата доза. Вашият лекар ще прецени дали да приемате тази доза в продължение на една или две седмици.

Поддържаща доза

Обичайната поддържаща доза е 800 mg веднъж дневно.

В зависимост от това как се повлиявате от Zebinix, дозата Ви може да бъде увеличена до 1 200 mg веднъж дневно. Ако приемате Zebinix самостоятелно, Вашият лекар може да вземе решение, че може да имате полза от доза 1 600 mg веднъж дневно.

Пациенти с бъбречни проблеми

Ако имате бъбречни проблеми, обикновено ще Ви бъде назначена по-ниска доза Zebinix. Вашият лекар ще определи правилната за Вас доза. Zebinix не се препоръчва, ако имате тежки бъбречни проблеми.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Ако сте в старческа възраст и приемате Zebinix самостоятелно, дозата от 1 600 mg не е подходяща за Вас.

Деца над 6-годишна възраст

Доза при започване на лечението

Началната доза е 10 mg/kg телесно тегло, приемана веднъж дневно за една или две седмици, преди увеличаване до поддържащата доза.

Поддържаща доза

В зависимост от отговора към Zebinix, дозата може да бъде увеличавана с 10 mg на kg телесно тегло на интервали от една или две седмици, до 30 mg на kg телесно тегло. Максималната доза е 1 200 mg веднъж дневно.

Деца с ≥ 60 kg

Деца с телесно тегло 60 kg или повече трябва да приемат същата доза като възрастни.

Друга форма на това лекарство, като перорална суспензия, може да бъде по-подходяща за деца. Попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение и път на въвеждане

Zebinix е за перорално приложение.

Zebinix перорална суспензия може да се приема със или без храна.

Разклатете добре преди употреба.

Винаги използвайте предоставената спринцовка за перорални форми за приемане на Вашето лекарство.

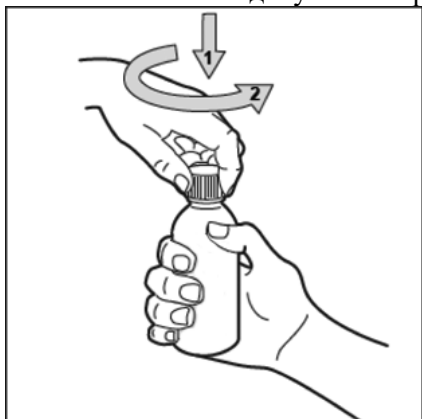
Инструкции за употреба:

Стъпка 1. Извадете бутилката, пероралната спринцовка и адаптора за бутилка от кутията

Стъпка 2. Разклатете бутилката за поне 10 секунди и отстранете защитената от деца запушалка, като я натиснете надолу и я завъртите по посока, обратна на часовниковата стрелка (наляво).

Стъпка 1. Извадете бутилката, пероралната спринцовка и адаптора за бутилка от кутията

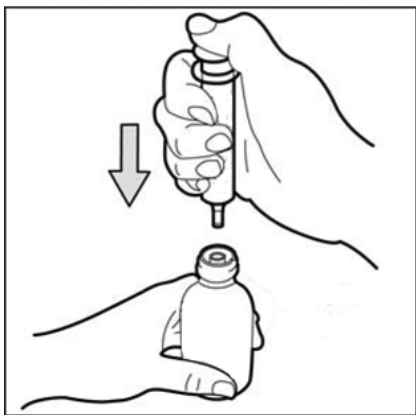
Стъпка 2. Разклатете бутилката за поне 10 секунди и отстранете защитената от деца запушалка, като я натиснете надолу и я завъртите по посока, обратна на часовниковата стрелка (наляво).



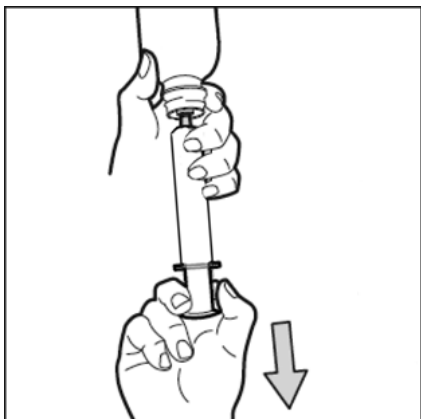
Стъпка 3. Поставете адаптера за бутилка в гърлото на бутилката. Може да се наложи да приложите натиск, за да го поставите добре. След като е поставен, адаптерът не трябва да се отстранява от бутилката. Бутилката може да се затвори със запушалката при поставен адаптер.



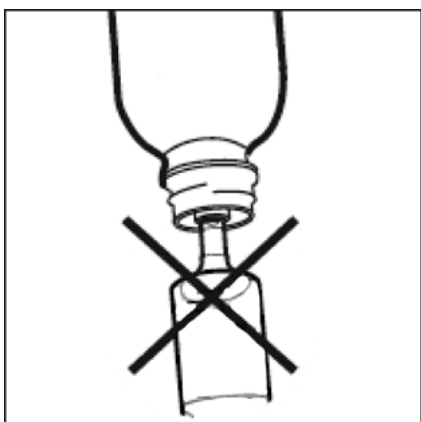
Стъпка 4. За да улесните процеса, трябва да маркирате желанния обем в спринцовката чрез преместване на буталото. Поставете върха на пероралната спринцовка в отвора на адаптера за бутилката, като държите бутилката изправена. Натиснете буталото надолу докрай. Това ще създаде налягане вътре в бутилката, което ще спомогне за дозиране на суспензията, карайки я да премине от бутилката към пероралната спринцовка.



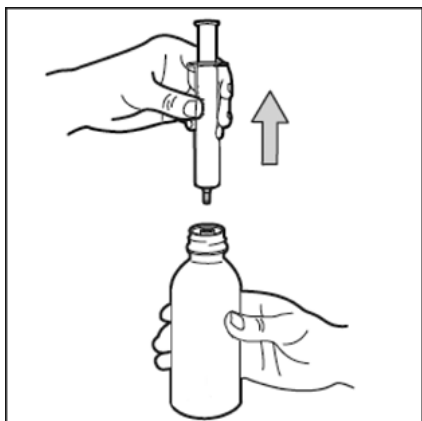
Стъпка 5: Дръжте пероралната спринцовка на място и обърнете бутилката обратно. Внимателно издърпайте буталото на пероралната спринцовка до желания обем.



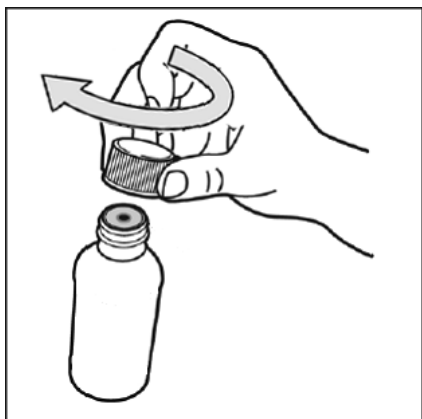
Стъпка 6: Ако видите въздушни мехурчета в пероралната спринцовка, натиснете буталото нагоре толкова, че да избутате изцяло всички големи въздушни мехурчета. Внимателно издърпайте буталото обратно надолу до дозата, предписана от Вашия лекар.



Стъпка 7: Обърнете бутилката в изправено положение и извадете цялата перорална спринцовка от нея. Бъдете внимателни, не натискайте буталото докато изваждате пероралната спринцовка от бутилката.



Стъпка 8. Поставете запушалката на бутилката чрез завъртане по посока на часовниковата стрелка (надясно).



Стъпка 9. Поставете пероралната спринцовка в устата към вътрешната страна на бузата. Натиснете буталото надолу бавно, за да се вкара Zebinix в устата.

Стъпка 10: Изплаквайте празната спринцовка за перорални форми след всяко използване в чаша с чиста вода. Повторете този процес на почистване 3 пъти. Съхранявайте бутилката и пероралната спринцовка заедно в кутията до следващото използване.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zebinix

Ако случайно приемете повече Zebinix отколкото трябва, Вие потенциално сте изложени на риск от получаване на повече гърчове или може да почувствате, че сърцето Ви бие неравномерно или по-бързо. Ако получите някой от посочените по-горе симптоми, веднага се свържете с лекар или отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството с Вас. Това се налага, за да знае лекарят какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Zebinix

Ако забравите да приемете дозата, приемете я веднага след като си спомните и продължете по обичайната схема. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Zebinix

Не спирайте приема на пероралната суспензия внезапно. Ако го направите, се излагате на риск да имате повече припадъци. Вашият лекар ще прецени колко дълго трябва да приемате Zebinix. Ако Вашият лекар реши да спре лечението Ви с Zebinix, дозата обикновено се намалява постепенно. Важно е лечението Ви да се изпълнява както е назначил Вашият лекар, в противен случай симптомите Ви могат да се влошат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции могат да бъдат много сериозни. Ако Ви се случат, спрете да приемате Zebinix и веднага информирайте лекар или идете в болница, тъй като може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- мехури или белене на кожата и/или лигавиците, обрив, проблеми с преглъщането или дишането, подуване на устните, лицето, клепачите, гърлото или езика. Това могат да са признаци на алергична реакция.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души) нежелани реакции са:

- Замаяност или сънливост

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души) нежелани реакции са:

- усещане за нестабилност или световъртеж
- гадене или повръщане
- главоболие
- диария
- двойно виждане или замъглено зрение
- затруднена концентрация
- усещане за липса на енергия или умора
- треперене
- кожен обрив
- кръвни изследвания, които показват, че имате ниски нива на натрий в кръвта
- понижен апетит
- проблеми със съня
- трудно координиране на движенията (атаксия)
- увеличено телесно тегло

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души) нежелани реакции са:

- непохватност
- алергия
- запек
- припадъци
- намалена функция на щитовидна жлеза. Симптомите включват понижени нива на тиреоидни хормони (наблюдавани при кръвни изследвания), непоносимост към студ, уголемен език, тънки и чупливи нокти или коса и ниска телесна температура.
- чернодробни проблеми (като повишени чернодробни ензими)
- високо кръвно налягане или рязко повишаване на кръвното налягане
- ниско кръвно налягане или спадане на кръвното налягане при изправяне
- кръвни изследвания, които показват, че имате ниски нива на соли (включително хлориди) в кръвта или намален брой червени кръвни клетки
- обезводняване
- промени в движението на очите, замъглено зрение или зачервени очи
- падане
- термично изгаряне
- слаба памет или забравяне
- плач, чувство за подтиснатост, нервност или обърканост, липса на интерес или емоции
- невъзможност да се говори или пише или да се разбира говорим или писмен език
- възбуда
- разстройство с дефицит на вниманието/ хиперактивност

- раздразнителност
- промени в настроението или халюцинации
- затруднен говор
- кръвотечение от носа
- болка в гърдите
- мравучкане и/или усещане за изтръпване на някоя част от тялото
- мигрена
- усещане за парене
- неестествено усещане за допир
- промени в обонянието
- шум в ушите
- намален слух
- подуване на краката и ръцете
- киселини, стомашно разстройство, коремна болка, подуване и дискомфорт на корема или сухота в устата
- тъмни изпражнения
- възпалени венци или зъбобол
- изпотяване или суха кожа
- сърбеж промени в кожата (напр. зачервяване на кожата)
- косопад
- инфекция на пикочните пътища
- чувство на обща слабост, неразположение или студени тръпки
- загуба на тегло
- мускулни болки, болки в крайниците, мускулна слабост
- нарушение на костния метаболизъм
- повишени костни протеини
- зачервяване, студени крайници
- по-бавен или неравномерен сърдечен ритъм
- чувство на изключителна сънливост
- седация
- неврологично нарушение на движенията, при което мускулите се свиват и причиняват усукване и повтарящи се движения или необичайни позиции на тялото. Симптомите включват треперене, болка, схващане.
- лекарствена токсичност
- тревожност

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- намаляване броя на тромбоцитите, което увеличава риска от кръвотечение или образуване на синини
- силна болка в гърба и стомаха (причинена от възпаление на панкреаса)
- намаляване броя на белите кръвни клетки, което прави развитието на инфекции по-вероятно
- червеникави, подобни на мишена петна или кръгли участъци по тялото, често с мехури в средата, белене на кожата, язви на устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, зачервени и подути очи и могат да бъдат предшествани от висока температура и/или грипозни симптоми (синдром на Стивънс - Джонсън/токсична епидермална некролиза)
- първоначално грипозни симптоми, обрив на лицето, след това генерализиран обрив, висока телесна температура, повишени чернодробни ензими, отклонения в резултатите от изследване на кръвта (еозинофилия), увеличени лимфни възли и засягане на други органи (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, известна като DRESS или синдром на свръхчувствителност към лекарства)
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето, гърлото, ръцете, краката, глезените или подбедриците
- уртикария (кожен обрив със сърбеж).

- летаргия, обърканост, мускулни спазми или значително влошаване на конвулсиите (възможни симптоми на ниски нива на натрий в кръвта поради неадекватна секреция на антидиуретичен хормон)

Употребата на Zebinix е свързана с отклонение в ЕКГ (електрокардиограмата), наречено удължаване на PR интервала. Могат да се появят нежелани реакции, свързани с това отклонение в ЕКГ (напр. намаляване и забавяне на сърдечната дейност).

Има съобщения за нарушения на костите, включително остеопения и остеопороза (изтъняване на костта) и фрактури при структурно свързани антиепилептични лекарства като карбамазепин и окскарбазепин. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако се лекувате дългосрочно с антиепилептично лечение, имате анамнеза за остеопороза или приемате стероиди.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zebinix

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след надписа „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

След отваряне на бутилката, не трябва да я използвате повече от 2 месеца

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zebinix

- Активното вещество е есликарбазепинов ацетат. Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 50 mg есликарбазепинов ацетат.
- Другите съставки са ксантанова гума (E415), макрогол-100 стеарат, метилпарахидроксибензоат (E218), захарин натрий (E954), изкуствен плодов аромат (съдържа малтодекстрин, пропиленгликол, естествени и изкуствени аромати и гума арабика (E414), маскиращ аромат (съдържа пропиленгликол, вода, естествени и изкуствени аромати) и пречистена вода.

Как изглежда Zebinix и какво съдържа опаковката

Zebinix 50 mg/ml е почти бяла до бяла перорална суспензия.

Пероралната суспензия е опакован в бутилки от кехлибарено стъкло с HDPE запушалки, защитени срещу отваряне от деца, съдържащи 200 ml перорална суспензия, в картонена кутия. Всяка картонена кутия съдържа 10 ml полипропиленова градуирана спринцовка и кополимерен, натискащ се в бутилката адаптер.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Португалия

Тел.: +351 22 986 61 00

Факс: +351 22 986 61 99

Имейл: info@bial.com

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

България

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Тел.: + 351 22 986 61 00
(Португалия)

Magyarország

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Česká republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Malta

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Deutschland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Österreich

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

Portugal

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel.: + 351 22 986 61 00

France

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

România

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugália)

Hrvatska

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ireland

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portogallo)

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00
(Πορτογαλία)

Latvija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalija)

Slovenija

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalska)

Slovenská republika

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Дата на последно преразглеждане на листовката MM/ ГТТГ

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.