

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 200 mg eslicarbazepinacetat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide, aflange tabletter med 'ESL 200' præget på den ene side og delekærv på den anden side med en længde på 11 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zebinix er indiceret som:

- monoterapi til behandling af fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne med nyligt diagnosticeret epilepsi;
- supplerende antiepileptisk behandling til voksne, unge og børn over 6 år med fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Zebinix kan tages som monoterapi eller gives som tillægsbehandling til eksisterende antiepileptisk behandling. Den anbefalede initialdosis er 400 mg en gang dagligt, og den bør øges til 800 mg en gang dagligt efter en eller to uger. Afhængig af den enkelte patients respons kan dosis øges til 1.200 mg en gang dagligt. Nogle patienter i monoterapiregime kan have gavn af en dosis på 1.600 mg en gang dagligt (se pkt. 5.1).

Specielle populationer

Ældre (over 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter, så længe nyrefunktionen ikke er påvirket. På grund af yderst begrænsede data om 1.600 mg som monoterapi til ældre, kan denne dosis ikke anbefales til denne population.

Nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, voksne og børn over 6 år, med nedsat nyrefunktion, og dosis skal justeres i henhold til kreatininclearance (CL_{CR}) som følger:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: Dosisjustering ikke nødvendig.
- $CL_{CR} 30$ - 60 ml/min: Initialdosis på 200 mg (eller 5 mg/kg hos børn over 6 år) én gang dagligt eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos børn over 6 år) hver anden dag i to uger efterfulgt af en daglig dosis på 400 mg (eller 10 mg/kg hos børn over 6 år). Denne dosis kan dog øges afhængigt af den enkelte

- patients respons.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: Brug af Zebinix til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion frarådes pga. utilstrækkelig dokumentation.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2), og brug af lægemidlet til denne patientpopulation frarådes.

Pædiatrisk population

Børn over 6 år

Den anbefalede initialdosis er 10 mg/kg/dag én gang dagligt. Dosis bør øges med stigninger hver eller hver anden uge på 10 mg/kg/dag op til 30 mg/kg/dag baseret på individuel respons. Den maksimale dosis er 1.200 mg én gang dagligt (se pkt. 5.1).

Børn med en kropsvægt på ≥ 60 kg

Børn med en kropsvægt på 60 kg eller mere skal have samme dosis som til voksne.

Eslicarbazepinacetats sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 år og derunder er endnu ikke klarlagt. Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling med hensyn til en dosering.

Administration

Til indtagelse gennem munden.

Zebinix kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

For patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan tabletterne umiddelbart før oral administration knuses og blandes med vand eller bløde fødevarer som f.eks. æblemos.

Skift mellem præparater

På baggrund af komparative biotilgængelighedsdata for tabletten og suspensionsformuleringen kan der foretages skift af patienter fra den ene formulering til den anden.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for eslicarbazepinacetat, andre carboxamidderivater (fx carbamazepin, oxcarbazepin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anden eller 3. grads atrioventrikulært blok (AV-blok).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selv mordstanker

Der er indberettet selvmordstanker og -adfærd hos patienter i behandling med antiepileptika på en række forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede studier med antiepileptika har også vist en svagt øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke, og de forhåndenværende data udelukker ikke en mulig øget risiko i forbindelse med eslicarbazepinacetat. Patienten skal derfor monitoreres for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienten (og patientens omsorgspersoner) bør rådgives om at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og -adfærd.

Nervesystemet

Eslicarbazepinacetat er sat i forbindelse med visse bivirkninger i centralnervesystemet, fx svimmelhed og døsighed, som kan øge forekomsten af tilskadekomst.

Andre advarsler og forsigtighedsregler

Hvis Zebinix skal seponeres, anbefales det at gøre det gradvist for at mindske risikoen for øget anfaldshyppighed.

Hudreaktioner

Udslæt forekom som bivirkning hos 1,2 % af den samlede population, der blev behandlet med Zebinix, i kliniske studier med epilepsipatienter. Tilfælde af urticaria og angioødem er blevet rapporteret hos patienter, der tager Zebinix. Angioødem i forbindelse med overfølsomhed/anafylaktisk reaktion forbundet med laryngeal ødem kan være letalt. Hvis der opstår symptomer på overfølsomhed, skal eslicarbazepinacetat straks seponeres, og alternativ behandling indledes.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) samt lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller letale, er rapporteret efter markedsføring ved behandling med Zebinix. Patienterne skal ved ordination informeres om tegnene og symptomerne og monitoreres nøje for hudreaktioner. Zebinix skal straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes (efter behov), hvis der opstår tegn og symptomer der tyder på disse reaktioner. Hvis patienterne har udviklet sådanne reaktioner, må behandling med Zebinix ikke genoptages hos disse patienter på noget tidspunkt.

HLA-B*1502-allel – personer af hankinesisk, thailandsk og anden asiatisk oprindelse

Forekomst af HLA-B*1502 hos personer af hankinesisk eller thailandsk oprindelse er vist at være stærkt forbundet med risikoen for at udvikle de alvorlige hudreaktioner, der er kendt som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), når disse personer behandles med carbamazepin. Den kemiske struktur af eslicarbazepinacetat ligner carbamazepins, og det er muligt, at patienter, der er positive for HLA-B*1502, også kan være i risiko for at udvikle SJS efter behandling med eslicarbazepinacetat. Omkring 10 % af personer af hankinesisk og thailandsk oprindelse er bærere af HLA-B*1502-allelen. Hvis det er muligt, bør disse personer screenes for allelen, før behandling med carbamazepin eller kemisk beslægtede aktive stoffer påbegyndes. Hvis patienter af disse etniske oprindelser testes positive for HLA-B*1502-allelen, bør anvendelse af eslicarbazepinacetat kun overvejes, hvis fordelene forventes at opveje risikoen.

På grund af hyppigheden af HLA-B*1502-allelen i andre asiatiske befolkningsgrupper (fx over 15 % i Filippinerne og Malaysia) bør gen test for tilstedeværelsen af denne allel overvejes hos risiko populationer.

HLA-A*3101-allel – personer af europæisk og japansk oprindelse

Nogle data tyder på, at HLA-A*3101 er forbundet med en øget risiko for carbamazepin-inducerede kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons Syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddel-associeret udslæt med eosinofili (DRESS), eller de mindre alvorlige akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært udslæt hos individer af europæisk og japansk oprindelse.

Hyppigheden af HLA-A*3101-allelen varierer meget mellem etniske befolkningsgrupper.

HLA-A*3101-allelen har en prævalens på 2 til 5 % i den europæiske befolkning og på omkring 10 % i den japanske befolkning.

Tilstedeværelse af HLA-A*3101-allelen kan øge risikoen for carbamazepin-inducerede hudreaktioner (for det meste mindre alvorlige) fra 5 % i den samlede befolkning til 26 % blandt personer af europæisk oprindelse, hvorimod dens fravær reducerer risikoen fra 5 % til 3,8 %.

Der er utilstrækkelige data til at understøtte en anbefaling af HLA-A*3101-screening før behandling med carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler.

Hvis patienter af europæisk eller japansk oprindelse vides at være positive for HLA-A*3101-allelen, bør anvendelse af carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler kun overvejes, hvis fordelene forventes at overstige risikoen.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi er indberettet som en bivirkning hos 1,5 % af de patienter, der fik Zebinix. Hyponatriæmi er asymptomatisk i det fleste tilfælde, men det kan dog være ledsaget af kliniske symptomer så som tiltagende anfald, konfusion, bevidsthedssvækkelse. Hyppigheden af hyponatriæmi steg med stigende doser eslicarbazepinacetat. Hos patienter med eksisterende nyresygdom, der medførte hyponatriæmi, eller patienter i samtidig behandling med lægemidler, der i sig selv kan føre til hyponatriæmi (fx diuretika, desmopressin, carbamazepin), bør serumkoncentrationen af natrium undersøges før og under behandling med eslicarbazepinacetat. Endvidere bør serumnatrium måles, hvis der opstår kliniske tegn på hyponatriæmi. Ud over dette bør natriumniveauet kontrolleres ved rutinemæssige laboratorieundersøgelser. I tilfælde af klinisk relevant hyponatriæmi skal eslicarbazepinacetat seponeres.

PR-interval

Der er observeret forlænget PR-interval i kliniske studier med eslicarbazepinacetat. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med medicinske tilstande (fx lavt thyroxinniveau, kardiale ledningsforstyrrelser), eller ved samtidig brug af lægemidler, der normalt forbindes med PR-forlængelse.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, og dosis skal justeres i henhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2). Zebinix bør ikke anvendes til patienter med $CL_{CR} < 30$ ml/min pga. manglende dokumentation.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede kliniske data fra patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, og der mangler kliniske data fra patienter med alvorligt nedsat leverfunktion. Derfor bør eslicarbazepinacetat anvendes med forsigtighed hos patienter, hvor leverfunktionen er nedsat i let til moderat grad, mens Zebinix ikke bør anvendes til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Eslicarbazepinacetat omdannes i udstrakt grad til eslicarbazepin, der hovedsageligt elimineres ved omdannelse til glukuronid. I *in vitro*-undersøgelser har eslicarbazepin vist sig som en svag induktor af CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* udviste eslicarbazepin en inducerende virkning på metabolismen af lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres via CYP3A4 (fx simvastatin). Derfor kan det være nødvendigt at øge dosis af lægemidler, der især metaboliseres af CYP3A4, når de anvendes sammen med eslicarbazepinacetat. *In vivo* kan eslicarbazepin inducere metabolismen af lægemidler, der især udskilles ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved indledning eller seponering af behandling med Zebinix eller ændring af dosis kan det tage 2-3 uger at opnå enzymaktivitet. Der skal tages højde for denne forhaling, når Zebinix anvendes umiddelbart før eller i kombination med andre lægemidler, der kræver dosisjustering, når de gives sammen med Zebinix. Eslicarbazepin virker hæmmende på CYP2C19. Der kan derfor opstå interaktion ved samtidig administration af høje doser eslicarbazepinacetat og lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2C19 (fx phenytoin).

Interaktion med andre antiepileptika

Carbamazepin

I et studie med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt og carbamazepin 400 mg to gange dagligt et gennemsnitligt fald på 32 % i eksponeringen for den aktive metabolit eslicarbazepin, hvilket formentligt skyldtes induktion af glukuronidering. Der sås ingen ændringer i eksponeringen for carbamazepin eller dets metabolit

carbamazepinopoxid. Afhængigt af den enkelte patients respons skal dosis af eslicarbazepinacetat muligvis øges, hvis det anvendes sammen med carbamazepin. Resultater fra studier med patienter viste, at samtidig behandling øger risikoen for følgende bivirkninger: Diplopi, koordinationsbesvær og svimmelhed. Det kan ikke udelukkes, at der er risiko for en øget forekomst af andre specifikke bivirkninger ved samtidig administration af carbamazepin og eslicarbazepinacetat.

Phenytoin

I et studie med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og phenytoin et gennemsnitligt fald på 31-33 % i eksponeringen for den aktive metabolit eslicarbazepin, der sandsynligvis skyldtes induktion af glukuronidering, og en gennemsnitlig stigning på 31-35 % i eksponeringen for phenytoin, sandsynligvis pga. hæmning af CYP2C19. Afhængigt af den enkelte patients respons kan det være nødvendigt at øge doseringen af eslicarbazepinacetat og nedsætte doseringen af phenytoin.

Lamotrigin

Metabolismen for både eslicarbazepin og lamotrigin finder især sted ved glukuronidering, hvorfor interaktion kunne forventes. Et studie med administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt til raske forsøgspersoner viste en mindre gennemsnitlig farmakokinetisk interaktion (eksponering for lamotrigin faldt med 15 %) mellem eslicarbazepinacetat og lamotrigin, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig. På grund af interindividuel variation kan virkningen være klinisk relevant hos nogle individer.

Topiramat

I et studie med samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og topiramat til raske forsøgspersoner sås ingen signifikant ændring i eksponeringen for eslicarbazepin, mens der sås et 18 % fald i eksponeringen for topiramat, sandsynligvis pga. nedsat biotilgængelighed af topiramat. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En populationsfarmakokinetisk analyse af fase III-studier med voksne epilepsipatienter indikerede, at samtidig administration af valproat eller levetiracetam ikke påvirkede eksponeringen for eslicarbazepin, men dette er ikke verificeret i konventionelle interaktionsundersøgelser.

Oxcarbazepin

Eslicarbazepinacetat anbefales ikke sammen med oxcarbazepin, da dette kan forårsage overeksponering for de aktive metabolitter.

Andre lægemidler

Orale kontraceptiva

Administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt til kvindelige forsøgspersoner, som brugte et oralt kontraceptivum af kombinationstypen, viste et gennemsnitligt fald på henholdsvis 37 % og 42 % i systemisk eksponering for levonorgestrel og ethinylestradiol, sandsynligvis pga. induktion af CYP3A4. Kvinder i den fertile alder skal derfor benytte tilstrækkelig kontraception under behandling med Zebinix og frem til afslutningen på den aktuelle menstruationscyklus efter endt behandling (se pkt. 4.6).

Simvastatin

I et studie med raske forsøgspersoner sås en gennemsnitlig fald på 50 % i den systemiske eksponering for simvastatin, når det blev anvendt sammen med eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt, hvilket sandsynligvis skyldtes induktion af CYP3A4. Det kan være nødvendigt at øge dosis af simvastatin, når det anvendes samtidig med eslicarbazepinacetat.

Rosuvastatin

Der var et gennemsnitligt fald på 36-39 % i systemisk eksponering hos raske forsøgspersoner ved indgivelse samtidig med eslicarbazepinacetat 1.200 mg én gang dagligt. Mekanismen bag denne reduktion kendes ikke, men kan skyldes interferens fra transporteraktivitet for rosuvastatin alene eller i

kombination med induktion af dets metabolisme. Da forholdet mellem eksponering og lægemiddelaktivitet er uklart, anbefales det at monitorere behandlingsresponsen (fx kolesteroltal).

Warfarin

Samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og warfarin viste et lille (23 %), men statistisk signifikant fald i eksponeringen for S-warfarin. Der sås ingen virkning på R-warfarins farmakokinetik eller på koagulationen. På grund af interindividuel variation i interaktionen skal INR dog monitoreres i de første uger efter indledning eller afslutning af samtidig behandling med warfarin og eslicarbazepinacetat.

Digoxin

I et studie med raske forsøgspersoner havde eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt ingen effekt på digoxins farmakokinetik, hvilket tyder på, at eslicarbazepinacetat ikke har nogen effekt på transportproteinet P-glykoprotein.

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)

Da eslicarbazepinacetat er strukturelt beslægtet med tricykliske antidepressiva, er interaktion mellem eslicarbazepinacetat og MAO-hæmmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

Det er påvist, at hos børn af kvindelige epileptikere, der får en antiepileptisk behandling, fordobles eller tredobles prævalensen af misdannelser i forhold til forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. De hyppigst rapporterede misdannelser er hareskår, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Alle fertile kvinder, der får antiepileptisk behandling, bør informeres af en speciallæge om den potentielle risiko for et foster som følge af både krampeanfald og antiepileptisk behandling. Dette gælder især kvinder, der planlægger at blive gravide, og kvinder, som er gravide. En brat seponering af behandling med antiepileptikum (AED) bør undgås, da det kan føre til anfald, som kunne have alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn.

Monoterapi foretrækkes til behandling af epilepsi under graviditet, når det er muligt, da behandling med flere AED'er kan være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi afhængig af de anvendte AED'er.

Der er observeret neuroudviklingsmæssige forstyrrelser hos børn af mødre med epilepsi, der får en antiepileptisk behandling. Der foreligger ingen data for eslicarbazepinacetat vedrørende denne risiko.

Fertile kvinder/kontraception

Fertile kvinder skal bruge sikker kontraception under behandling med eslicarbazepinacetat. Interaktion ved samtidig behandling med eslicarbazepinacetat og orale kontraceptionsmidler nedsætter den kontraceptionelle sikkerhed. Derfor bør anden sikker kontraception anvendes under behandling med eslicarbazepinacetat og frem til afslutningen på den aktuelle menstruationscyklus efter endt behandling. Fertile kvinder skal rådgives om anvendelse af andre sikre kontraceptionsmetoder. Der bør anvendes mindst én sikker kontraceptionsmetode (såsom en spiral) eller to komplementerende former for kontraception, herunder en barriere metode. Der bør i hvert enkelt tilfælde tages individuelle hensyn ved inddragelse af patienten i diskussionen ved valg af kontraceptionsmetode.

Risiko i forbindelse med eslicarbazepinacetat

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af eslicarbazepinacetat til gravide kvinder. Dyreforesøg har påvist reproduktionstoksicitet (se Fertilitet, pkt. 5.3). Risikoen hos mennesker (herunder større medfødte misdannelser, neuroudviklingsmæssige forstyrrelser og andre reproduktionstoksiske virkninger) er ukendte.

Eslicarbazepinacetat bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det efter en nøje overvejelse af alternative egnede behandlingsmuligheder vurderes, at fordelene opvejer risikoen.

Hvis en kvinde i behandling med eslicarbazepinacetat bliver gravid eller planlægger graviditet, skal brug af Zebinix atter overvejes grundigt. Den mindste effektive dosis bør gives, og om muligt bør der vælges monoterapi - i hvert fald i de første tre måneder af graviditeten. Patienten bør rådgives om den øgede risiko for misdannelser og få tilbudt antenatal screening.

Monitorering og profylakse

Antiepileptiske lægemidler kan medvirke til folinsyremangel, som kan være en medvirkende årsag til fosterskader. Det anbefales at give folinsyretilskud før og under graviditet. Effekten af dette tilskud er ikke dokumenteret, og gravide kvinder kan derfor få tilbudt en særlig antenatal udredning, også selv om de får tilskud af folinsyre.

Nyfødte

Der er indberettet blødningsforstyrrelser, der skyldes antiepileptika, hos nyfødte. Til forebyggelse af dette bør der for en sikkerheds skyld gives K1-vitamin til kvinder i de sidste uger af graviditeten og til nyfødte.

Amning

Det er ukendt, om eslicarbazepinacetat/metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at eslicarbazepin udskilles i moderdyrets mælk. Da det ikke kan udelukkes, at der foreligger en risiko for brystbarnet, bør amningen ophøre under behandling med eslicarbazepinacetat.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af eslicarbazepinacetat på human fertilitet. Dyrestudier har vist nedsat fertilitet efter behandling med eslicarbazepinacetat (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Zebinix påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle patienter kan opleve svimmelhed, døsighed eller synsforstyrrelser, særligt ved indledning af behandlingen. Patienterne skal derfor orienteres om, at deres fysiske og/eller mentale evne til at betjene maskiner eller færdes i trafikken kan være svækket, og at det bør undgås, indtil det er fastslået, at deres evne til at udføre disse aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier (supplerende behandling og monoterapi) blev 2.434 patienter med fokale epileptiske anfald behandlet med eslicarbazepinacetat (1.983 voksne patienter og 451 pædiatriske patienter), og 51 % af disse patienter oplevede bivirkninger.

Bivirkningernes styrke var sædvanligvis let til moderat, og de forekom hovedsagelig i løbet af de første ugers behandling med eslicarbazepinacetat.

De risici, der er blevet identificeret for Zebinix er hovedsagelig klassebaserede, dosisafhængige bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret i placebokontrollerede studier med tillægsbehandling med voksne epilepsipatienter og i et aktivt kontrolleret monoterapistudie, der sammenlignede eslicarbazepinacetat med carbamazepin-depotformulering, var svimmelhed, døsighed, hovedpine og kvalme. Størsteparten af bivirkningerne blev rapporteret hos <3 % af forsøgspersonerne i den givne behandlingsgruppe.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal

nekrolyse (TEN) samt lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapporteret efter markedsføring ved behandling med Zebinix (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er forbundet med eslicarbazepinacetat og observeret i kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring, er anført i nedenstående tabel.

Der er benyttet følgende konvention til klassificering af bivirkningerne: meget almindelige $\geq 1/10$, almindelige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, ikke almindelige $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ og ikke kendte (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe vises bivirkningerne med faldende alvorlighed.

Tabel 1: Behandlingsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med Zebinix og observeret i kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring

Systemorganklasse	Meget almindelige	Almindelige	Ikke almindelige	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Anæmi	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet			Overfølsomhed	
Det endokrine system			Hypothyroidisme	
Metabolisme og ernæring		Hyponatriæmi, nedsat appetit	Forstyrrelser i elektrolytbalancen, dehydrering, hypokloræmi	Uhensigtsmæssigt ADH-sekretionslignende syndrom med tegn og symptomer som letargi, kvalme, svimmelhed, reduceret osmolalitet i serum (blod) , opkastning, hovedpine, forvirring eller andre neurologiske tegn og symptomer
Psykiske forstyrrelser		Insomni	Psykose, apati, depression, nervøsitet, agitation, irritabilitet, nedsat opmærksomhed/hyperaktivitet, konfusion, stemningslabilitet, grådlabilitet, psykomotorisk retardering, angst	

Nervesystemet	Svimmelhed, døsigthed	Hovedpine, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, ataksi, balanceforstyrrelser	Koordinationsbesvær, svækket hukommelse, amnesi, hypersomni, sedation, afasi, dysæstesi, dystoni, apati, lugtforstyrrelser, cerebralt syndrom, kramper, perifer neuropati, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, brændende fornemmelse, paræstesi, migræne	
Øjne		Diplopi, uskarpt syn	Nedsat syn, oscillopsi, forstyrrelser i binokulært syn, okulær hyperæmi	
Øre og labyrint		Vertigo	Hypoacusis, tinnitus	
Hjerte			Palpitationer, bradykardi	
Vaskulære sygdomme			Hypertension (inklusive hypertensiv krise), hypotension, ortostatisk hypotension, <i>flushing</i> , kolde ekstremiteter	
Luftveje, thorax og mediastinum			Epistaxis, smerter i brystet	
Mave-tarm-kanalen		Kvalme, opkastning, diarré	Obstipation, dyspepsi, gastritis, abdominalsmerter, mundtørhed, abdominalgener, oppustethed, gingivitis, melæna, tandpine	Pankreatitis
Lever og galdeveje			Leversygdom	
Hud og subkutane væv		Udslæt	Alopeeci, tør hud, hyperhidrose, erytem, hudlidelser, pruritus, allergisk dermatitis	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv			Myalgi, forstyrrelse i knoglemetabolismen, muskelsvaghed, ekstremitetssmerter	
Nyrer og urinveje			Urinvejsinfektion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed, gangforstyrrelser, asteni	Utilpashed, kuldegysninger, perifere ødemer	
Undersøgelser		Vægtstigning	Blodtryksfald, vægttab, forhøjet blodtryk, fald i serumnatrium, nedsat indhold af chlorid i blodet, øget osteocalcin, fald i hæmatokritværdier, fald i hæmoglobinværdier, forhøjede leverenzzymer	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Lægemiddelstoksitet, fald, brandsår	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Øjne og nervesystemet

Hos patienter i samtidig behandling med carbamazepin og eslicarbazepinacetat i placebokontrollerede studier blev følgende bivirkninger observeret: diplopi (11,4 % af forsøgspersoner med samtidig carbamazepin, 2,4 % af forsøgspersoner uden samtidig carbamazepin), abnorm koordination (6,7 % med samtidig carbamazepin, 2,7 % uden samtidig carbamazepin) og svimmelhed (30,0 % med samtidig carbamazepin, 11,5 % uden samtidig carbamazepin), se pkt. 4.5.

PR-interval

Brug af eslicarbazepinacetat er sat i forbindelse med et forlænget PR-interval. Der kan opstå bivirkninger, som forbindes med forlængelse af PR-intervallet (fx AV-blok, synkope, bradykardi).

Klasserelaterede bivirkninger

Der blev ikke observeret sjældne bivirkninger så som knoglemarvsdepression, anafylaktiske reaktioner, systemisk lupus erythematosus eller alvorlig arytmie under placebo-kontrollerede studier som led i epilepsiprogrammet med eslicarbazepinacetat. De er dog indberettet for oxcarbazepin, og det kan derfor ikke udelukkes, at de kan forekomme efter behandling med eslicarbazepinacetat.

Der har været rapporter om nedsat knoglemineraltæthed, osteopeni, osteoporose og frakturer hos patienter i langvarig behandling med de strukturelt relaterede antiepileptika carbamazepin og oxcarbazepin. Den mekanisme, der påvirker knoglemetabolismen, er ikke identificeret.

Pædiatrisk population

I placebokontrollerede studier, der inkluderede patienter i alderen fra 2 til 18 år med fokale epileptiske anfald (238 patienter behandlet med eslicarbazepinacetat og 189 med placebo), oplevede 35,7 % af patienterne behandlet med eslicarbazepinacetat og 19 % af patienterne behandlet med placebo bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger i gruppen behandlet med eslicarbazepinacetat var

diplopi (5,0 %), døsigthed (8,0 %) og opkastning (4,6 %).

Bivirkningsprofilen for eslicarbazepinacetat er generelt ens på tværs af aldersgrupper. I aldersgruppen fra 6 til 11 år var de mest almindelige bivirkninger, der blev observeret hos mere end to patienter behandlet med eslicarbazepinacetat, diplopi (9,5 %) døsigthed (7,4 %), svimmelhed (6,3 %), kramper (6,3 %) og kvalme (3,2 %). I aldersgruppen fra 12 til 18 år var det døsigthed (7,4 %), opkastning (4,2 %), diplopi (3,2 %) og træthed (3,2 %). Zebinix's sikkerhed hos børn i alderen 6 år og derunder er endnu ikke klarlagt.

Sikkerhedsprofilen for eslicarbazepinacetat var generelt ens mellem voksne og pædiatriske patienter, bortset fra agitation (almindelig, 1,3 %) og abdominalsmerter (almindelig, 2,1 %), der var mere almindelig hos børn end hos voksne. Svimmelhed, døsigthed, vertigo, asteni, gangforstyrrelse, tremor, ataksi, balanceforstyrrelse, uskarpt syn, diarré, udslæt og hyponatriæmi var mindre almindelig hos børn end hos voksne. Allergisk dermatitis (ikke almindelig, 0,8 %) blev kun rapporteret i den pædiatriske population.

I den åbne forlængelse til fase III-studiet var data vedrørende den langsigtede sikkerhed hos den pædiatriske population i overensstemmelse med lægemidlets kendte sikkerhedsprofil, og der blev ikke observeret nye problematiske fund.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Efter en overdosis eslicarbazepinacetat er der primært observeret symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. alle typer anfald, status epilepticus) og hjertelidelser (f.eks. hjerterytmie). Der findes ingen specifik antidot. Symptomatisk og understøttende behandling gives efter behov. Eslicarbazepinacetats metabolitter kan om nødvendigt fjernes effektivt med hæmodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, carboxamidderivater. ATC-kode: N03AF04

Virkningsmekanisme

Eslicarbazepinacetats nøjagtige virkningsmekanisme kendes ikke. Imidlertid tyder *in vitro*-elektrofysiologiske studier på, at både eslicarbazepinacetat og dets metabolitter stabiliserer de spændingsafhængige natriumkanalers inaktive tilstand og forhindrer dem i at blive reaktiveret, hvorved fortsat repetitiv neuronal affyring umuliggøres.

Farmakodynamisk virkning

Eslicarbazepinacetat og dets aktive metabolitter forebyggede forekomsten af anfald i ikke-kliniske prædiktive modeller af krampestillende virkning hos mennesker. Hos mennesker udøves eslicarbazepinacetats farmakologiske aktivitet primært gennem den aktive metabolit eslicarbazepin.

Klinisk virkning

Voksen population

Eslicarbazepinacetats virkning som supplerende behandling er påvist i fire dobbeltblinde,

placebokontrollerede fase III-studier omfattende 1.703 randomiserede voksne patienter med fokal epilepsi, som var upåvirkelig af behandling med et til tre antiepileptika administreret samtidig. Oxcarbazepin og felbamat måtte ikke indgå i kombinationsbehandlingen i disse studier. Eslicarbazepinacetat blev undersøgt ved doser på 400 mg (kun i studierne -301 og -302), 800 mg og 1.200 mg en gang dagligt. Eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt og 1.200 mg en gang dagligt var signifikant mere effektive end placebo til at nedsætte hyppigheden af anfald over en 12-ugers vedligeholdelsesperiode. Procentdelen af forsøgspersoner med ≥ 50 % reduktion (1581 analyserede) i anfaldshyppighed i fase III-studierne var 19,3 % for placebo, 20,8 % for eslicarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % for eslicarbazepinacetat 800 mg og 35,3 % for eslicarbazepinacetat 1.200 mg dagligt.

Eslicarbazepinacetats virkning som monoterapi er påvist i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret (carbamazepin-depotformulering) studie med 815 randomiserede voksne patienter med nyligt diagnosticerede fokale epileptiske anfald. Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 800 mg, 1.200 mg og 1.600 mg en gang dagligt. Dosis af den aktive komparator, carbamazepin-depotformulering, var 200 mg, 400 mg og 600 mg to gange dagligt. Alle forsøgspersoner blev randomiseret til laveste dosisniveau, og dosis blev kun øget til næste dosisniveau, hvis forsøgspersonen fik et anfald. Ud af de 815 randomiserede patienter blev 401 patienter behandlet med eslicarbazepinacetat en gang dagligt [271 patienter (67,6 %) forblev på en dosis på 800 mg, 70 patienter (17,5 %) forblev på en dosis på 1.200 mg, og 60 patienter (15,0 %) blev behandlet med 1.600 mg]. I den primære effektanalyse, hvor patienter, der forlod studiet, blev betragtet som ikke-responder, blev 71,1 % af forsøgspersonerne i eslicarbazepinacetat-gruppen og 75,6 % af forsøgspersonerne i gruppen med carbamazepin-depotformulering klassificeret som anfaldsfri i løbet af den 26 ugers lange evalueringsperiode (gennemsnitlig risikoforskel -4,28 %, 95 % konfidensinterval: [-10,30; 1,74]). Behandlingseffekten, som blev observeret i den 26 ugers lange evalueringsperiode, blev opretholdt i 1 behandlingsår, idet 64,7 % af forsøgspersonerne, der fik eslicarbazepinacetat, og 70,3 % af forsøgspersonerne, der fik carbamazepin-depotformulering, blev klassificeret som anfaldsfri (gennemsnitlig risikoforskel -5,46 %, 95 % konfidensinterval: [-11,88; 0,97]). I analysen af behandlingssvigt (risiko for krampeanfald) baseret på tid-til-hændelse-analyse (Kaplan-Meier-analyse og Cox-regressionsanalyse) var Kaplan-Meier-estimatet af risiko for krampeanfald 0,06 med carbamazepin og 0,12 med eslicarbazepinacetat i slutningen af evalueringsperioden, og i slutningen af år 1 var risikoen steget til 0,11 med carbamazepin og 0,19 med eslicarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Ved år 1 var sandsynligheden for, at forsøgspersonerne afbrød behandlingen på grund af enten bivirkninger eller manglende virkning, 0,26 for eslicarbazepinacetat og 0,21 for carbamazepin-depotformulering.

Eslicarbazepinacetats virkning ved konvertering til monoterapi er blevet undersøgt i 2 dobbeltblinde, randomiserede, kontrollerede studier med 365 voksne patienter med fokale epileptiske anfald. Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 1.200 mg og 1.600 mg en gang dagligt. Frekvensen for anfaldsfrihed i den 10 uger lange periode med monoterapi var henholdsvis 7,6 % (1.600 mg) og 8,3 % (1.200 mg) i det ene studie og 10,0 % (1.600 mg) og 7,4 % (1.200 mg) i det andet studie.

Ældre population

Sikkerhed og virkning af eslicarbazepinacetat som tillægsbehandling til ældre patienter med fokale epileptiske anfald blev evalueret i ét ikke-kontrolleret studie med en varighed på 26 uger hos 72 ældre patienter (≥ 65 år). Dataene viser, at forekomsten af bivirkninger i denne population (65,3 %) svarer til forekomsten i den generelle population, som er inkluderet i de dobbeltblinde epilepsistudier (66,8 %). De hyppigste individuelle bivirkninger var svimmelhed (12,5 % af forsøgspersonerne), døsigthed (9,7 %), træthed, kramper og hyponatriæmi (8,3 % hver), nasofaryngitis (6,9 %) og infektion i de øvre luftveje (5,6 %). I alt 50 ud af de 72 forsøgspersoner, som indgik i studiet, gennemførte den 26 ugers behandlingsperiode, hvilket svarer til en retentionsrate på 69,4 % (se pkt. 4.2 for oplysninger om anvendelse til ældre).

Der foreligger kun begrænsede data for monoterapi hos den ældre population. Kun få forsøgspersoner ($N=27$) over 65 år blev behandlet med eslicarbazepinacetat i monoterapiet.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af eslicarbazepinacetat som tillægsbehandling til børn med fokale epileptiske anfald blev evalueret i ét fase II-studie hos børn i alderen fra 6 til 16 år (N = 123) og ét fase III-studie hos børn i alderen fra 2 til 18 år (N = 304). Begge studier var dobbeltblinde og placebokontrollerede med en varighed på henholdsvis 8 uger (studie 208) og 12 uger (studie 305). Studie 208 omfattede yderligere 2 efterfølgende åbne forlængelsesstudier (1 år i del II og 2 år i del III), og studie 305 omfattede 4 efterfølgende åbne forlængelsesstudier (1 år i del II, III og IV og 2 år i del V). Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 20 og 30 mg/kg/dag op til et maksimum på 1.200 mg/dag. Måldosis var 30 mg/kg/dag i studie 208 og 20 mg/kg/dag i studie 305. Doserne kunne justeres på basis af tolerabilitet og behandlingsrespons.

I den dobbeltblinde periode af fase II-studiet var evaluering af virkning et sekundært formål. Mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens fra baseline til vedligeholdelsesperioden var signifikant ($p < 0,001$) højere med eslicarbazepinacetat (-34,8 %) sammenlignet med placebo (-13,8 %). 42 patienter (50,6 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med 10 patienter (25,0 %) i placebogruppen viste respons (≥ 50 % reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens), hvilket resulterede i en signifikant forskel ($p = 0,009$).

I den dobbeltblinde periode af fase III-studiet var mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens med eslicarbazepinacetat (-18,1 % versus baseline) forskellig fra placebo (-8,6 % versus baseline), men ikke statistisk signifikant ($p = 0,2490$). 41 patienter (30,6 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen viste respons sammenlignet med 40 patienter (31,0 %) i placebogruppen (≥ 50 % reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens), hvilket resulterede i en ikke-signifikant forskel ($p = 0,9017$). *Post-hoc*-undergruppeanalyser for fase III-studiet blev udført i aldersstrata og over 6 år samt i forhold til dosis. Hos børn over 6 år viste 36 patienter (35,0 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen respons sammenlignet med 29 patienter (30,2 %) i placebo-gruppen ($p = 0,4759$), og mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens var højere i eslicarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med placebo (-24,4 % versus -10,5 %). Forskellen på 13,9 % var dog ikke statistisk signifikant ($p = 0,1040$). I alt 39 % af patienterne i studie 305 blev titreret op til den maksimale mulige dosis (30 mg/kg/dag). Hvis man ser bort fra patienter i alderen 6 år og derunder viste 14 (48,3 %) og 11 (30,6 %) af disse patienter i henholdsvis eslicarbazepinacetat- og placebo-gruppen respons ($p = 0,1514$). Selvom soliditeten af disse *post-hoc*-undergruppeanalyser er begrænset, tyder dataene på en alders- og dosisafhængig stigning i virkningsstørrelse.

I det efterfølgende åbne forlængelsesstudie af 1 års varighed (del II) i fase III-studiet (ITT set N=225) var den totale responsrate 46,7 % (støt stigende fra 44,9 % (uge 1-4) til 57,5 % (uge > 40)). Total median standardiseret anfaldsfrekvens var 6,1 (faldende fra 7,0 (uge 1-4) til 4,0 (uge > 40), hvilket resulterede i en median relativ forskel på -46,7 % i forhold til baseline-perioden). Den mediane relative forskel var større i den tidligere placebo-gruppe (-51,4 %) end i den tidligere ESL-gruppe (-40,4 %). Andelen af patienter med eksacerbation (stigning på ≥ 25 %) sammenlignet med baseline-perioden var 14,2 %.

I de efterfølgende 3 åbne forlængelsesstudier (ITT set N=148) var den samlede responsrate 26,6 % sammenlignet med del III-V ved baseline (dvs. de sidste 4 uger af del II). Total median standardiseret anfaldsfrekvens var 2,4 (hvilket resulterede i en median relativ forskel på -22,9% i forhold til del III-V ved baseline). Den samlede mediane relative reduktion i del I var større hos patienter, der blev behandlet med ESL (-25,8 %) end hos patienter, der blev behandlet med placebo (-16,4 %). Den samlede andel af patienter med eksacerbation (stigning på ≥ 25 %) var 25,7 % sammenlignet med del III-V ved baseline.

Af de 183 patienter, som gennemførte del I og II af studiet, blev 152 patienter inkluderet i del III. 65 af disse patienter havde fået ESL, og 87 af patienterne havde fået placebo i den dobbeltblinde del af studiet. 14 patienter (9,2 %) fuldførte åben behandling med ESL i del V. Den hyppigste årsag til seponering i alle dele af studiet skete efter anmodning af sponsor (30 patienter i del III [19,7 % af patienterne, som deltog i del III], 9 i del IV [9,6 % af patienterne, som deltog i del IV] og 43 i del V [64,2 % af patienterne, som deltog i del V]).

I betragtning af begrænsningerne ved åbne ukontrollerede data blev langtidsrespons over for eslicarbazepinacetat opretholdt i de åbne dele af studiet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zebinix i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af epilepsi med partielle anfald (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Eslicarbazepinacetat omdannes i udstrakt grad til eslicarbazepin. Plasmaniveauet af eslicarbazepinacetat forbliver sædvanligvis under kvantificeringsgrænsen efter oral administration. Eslicarbazepin $C_{\max}$ opnås 2 til 3 timer efter administration ($t_{\max}$). Biotilgængeligheden formodes at være høj, da mængden af metabolitter, der blev genfundet i urin, svarede til over 90 % af dosen af eslicarbazepinacetat.

Biotilgængeligheden (AUC og $C_{\max}$) er sammenlignelig mellem eslicarbazepin administreret oralt som en knust tablet blandet med æblemos og administreret med vand i forhold til en hel tablet.

Distribution

Eslicarbazepins binding til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uafhængig af koncentrationen. *In vitro*-studier har vist, at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes i relevant omfang af tilstedeværelsen af warfarin, diazepam, digoxin, phenytoin og tolbutamid. Bindingen af warfarin, diazepam, digoxin, phenytoin og tolbutamid blev ikke påvirket i signifikant omfang af tilstedeværelsen af eslicarbazepin.

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat omdannes hurtigt og i omfattende grad til den aktive hovedmetabolit eslicarbazepin ved hydrolytisk første-passagemetabolisme. Steady state-plasmakonzentration opnås efter 4 til 5 dages daglig indgift, svarende til en effektiv halveringstid på 20 til 24 timer. I studier med raske forsøgspersoner og voksne epilepsipatienter sås en halveringstid for eslicarbazepin på henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. De mindre metabolitter, der ses i plasma, er R-licarbazepin og oxcarbazepin, som var aktive, samt glukuronsyrekonjugaterne af eslicarbazepinacetat eslicarbazepin, R-licarbazepin og oxcarbazepin.

Eslicarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Eslicarbazepin er en svag inducer af CYP3A4 og har hæmmende egenskaber over for CYP2C19 (som anført i pkt. 4.5).

I studier med eslicarbazepin i friske humane hepatocytter observeredes en svag induktion af glukuronidering, som skyldtes UGT1A1.

Elimination

Eslicarbazepinacetats metabolitter udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne i uændret form og som glukuronidkonjugater. I alt svarer eslicarbazepin og dets glukuronid til over 90 % af den samlede mængde metabolitter, der udskilles i urinen, ca. 2/3 i uændret form og 1/3 som glukuronidkonjugat.

Linearitet/non-linearitet

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er lineær og dosisafhængig i intervallet 400-1.200 mg hos både raske forsøgspersoner og patienter.

Ældre (over 65 år)

Eslicarbazepinacetats farmakokinetiske profil påvirkes ikke hos ældre patienter med

kreatininclearance >60 ml/min (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Eslicarbazepinacetats metabolitter udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne. Et studie med voksne patienter med let til svært nedsat nyrefunktion viste, at clearance afhænger af nyrefunktionen. Dosisjustering anbefales under behandling med Zebinix hos patienter, voksne og børn over 6 år, med kreatininclearance <60 ml/min (se pkt. 4.2).

Eslicarbazepinacetat anbefales ikke til børn i alderen fra 2 til 6 år. I denne alder har elimineringsprocessens naturlige aktivitet endnu ikke nået modenhed.

Hæmodialyse fjerner eslicarbazepinacetats metabolitter fra plasma.

Nedsat leverfunktion

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik og metabolisme blev undersøgt hos raske forsøgspersoner og patienter med moderat nedsat leverfunktion efter gentagne orale doser. Moderat nedsat leverfunktion påvirkede ikke eslicarbazepinacetats farmakokinetik. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Køn

Studier med raske forsøgspersoner og patienter viste, at eslicarbazepins farmakokinetik var uafhængig af køn.

Pædiatrisk population

Eslicarbazepinacetat omdannes tilsvarende som hos voksne i kraftig grad til eslicarbazepin. Plasmaniveauerne af eslicarbazepinacetat forbliver sædvanligvis under kvantificeringsgrænsen efter oral administration. Eslicarbazepin C_{max} opnås 2 til 3 timer efter administration (t_{max}). Det er blevet vist, at kropsvægt har en indvirkning på distributionsvolumen og clearance. Endvidere kunne det ikke udelukkes, at alder spiller en rolle uafhængigt af vægt i forhold til clearance af eslicarbazepinacetat, især for den yngste aldersgruppe (2-6 år).

Børn i alderen 6 år og derunder

Populationsfarmakokinetikken viser, at det i undergruppen med børn i alderen fra 2 til 6 år er nødvendigt med doser på 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag for at opnå eksponeringer, der svarer til de terapeutiske doser på 20 og 30 mg/kg/dag hos børn over 6 år.

Børn over 6 år

Populationsfarmakokinetikken viser, at der observeres sammenlignelig eksponering af eslicarbazepin mellem 20 og 30 mg/kg/dag hos børn over 6 år og voksne ved henholdsvis 800 og 1200 mg eslicarbazepinacetat en gang dagligt (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De bivirkninger, der blev observeret i dyrestudier, indtraf ved eksponeringsniveau, der var betydeligt lavere end det kliniske eksponeringsniveau for eslicarbazepin (den primære og farmakologisk aktive metabolit af eslicarbazepinacetat). Der er således ikke fastsat sikkerhedsmarginer ud fra sammenlignelig eksponering.

Der blev påvist nefrotoksicitet i undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser hos rotter, mens det ikke forekom i undersøgelser hos mus eller hunde, og dette svarer til forværring af spontan kronisk

progredierende nefropati hos denne dyreart.

Der sås hepatisk centrilobulær hypertrofi i toksicitetsundersøgelser efter gentagne doser hos mus og rotter og en øget incidens af levertumorer i karcinogenicitetsstudiet hos mus. Disse fund svarer til en induktion af hepatiske mikrosomale enzymer, mens denne virkning ikke sås hos patienter, der fik eslicarbazepinacetat.

Studier med unge dyr

I studier med gentagne doser til unge hunde var toksicitetsprofilen sammenlignelig med den, der observeredes for voksne dyr. I det 10 måneder lange studie observeredes fald i knoglemineralindhold, knogleareal og/eller knoglemineraldensitet i lumbale vertebrae og/eller femur hos højdosis-hundyr ved eksponeringsniveauer, der var lavere end de kliniske eksponeringsniveauer for eslicarbazepin hos børn.

Genotoksicitetsundersøgelser med eslicarbazepinacetat viser ingen særlig risiko for mennesker.

Der observeredes nedsat fertilitet hos hunrotter. De fald i implantationer og levende embryoer, der sås i musefertilitetsstudiet, kan også være tegn på indvirkning på hunlig fertilitet, corpora lutea-antallene blev dog ikke vurderet. Eslicarbazepinacetat var ikke teratogent hos rotten eller kaninen, men det inducerede knogleanomaliteter hos musen. Forsinkede ossifikation, reducerede fostervægte, en stigning i mindre knogle- og viscera-anomalier blev observeret ved maternale toksiske doser i embryotoksicitetsstudier med mus, rotter og kaniner. En forsinket kønsudvikling i F1-generationen blev observeret i peri/postnatale studier med mus og rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Povidon K 29/32
Croscarmellosematrik
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Emballagetype og pakningsstørrelser

6.5

PVC/aluminium -blisterkort i æsker med 20 eller 60 tabletter.

HDPE-flasker med børnesikret lukning af polypropylen i æsker med 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/514/021-023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. april 2009
Dato for seneste fornyelse: 22. januar 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 400 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 400 mg eslicarbazepinacetat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide, runde, bikonvekse tabletter med 'ESL 400' præget på den ene side og delekærv på den anden side med en diameter på 11 mm. Delekærven er der, for at tabletten kan deles, så den er nemmere at sluge, ikke for at kunne dosere to halve tabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zebinix er indiceret som:

- monoterapi til behandling af fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne med nyligt diagnosticeret epilepsi;
- supplerende antiepileptisk behandling til voksne, unge og børn over 6 år med fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Zebinix kan tages som monoterapi eller gives som tillægsbehandling til eksisterende antiepileptisk behandling. Den anbefalede initialdosis er 400 mg en gang dagligt, og den bør øges til 800 mg en gang dagligt efter en eller to uger. Afhængig af den enkelte patients respons kan dosis øges til 1.200 mg en gang dagligt. Nogle patienter i monoterapieregime kan have gavn af en dosis på 1.600 mg en gang dagligt (se pkt. 5.1).

Specielle populationer

Ældre (over 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter, så længe nyrefunktionen ikke er påvirket. På grund af yderst begrænsede data om 1.600 mg som monoterapi til ældre, kan denne dosis ikke anbefales til denne population.

Nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, voksne og børn over 6 år, med nedsat nyrefunktion, og dosis skal justeres i henhold til kreatininclearance (CL_{CR}) som følger:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: Dosisjustering ikke nødvendig.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: Initialdosis på 200 mg (eller 5 mg/kg hos børn over 6 år) én gang dagligt eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos børn over 6 år) hver anden dag i to uger efterfulgt af en daglig dosis på

400 mg (eller 10 mg/kg hos børn over 6 år). Denne dosis kan dog øges afhængigt af den enkelte patients respons.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: Brug af Zebinix til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion frarådes pga. utilstrækkelig dokumentation.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2), og brug af lægemidlet til denne patientpopulation frarådes.

Pædiatrisk population

Børn over 6 år

Den anbefalede initialdosis er 10 mg/kg/dag én gang dagligt. Dosis bør øges med stigninger hver eller hver anden uge på 10 mg/kg/dag op til 30 mg/kg/dag baseret på individuel respons. Den maksimale dosis er 1.200 mg én gang dagligt (se pkt. 5.1).

Børn med en kropsvægt på ≥ 60 kg

Børn med en kropsvægt på 60 kg eller mere skal have samme dosis som til voksne.

Eslicarbazepinacetats sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 år og derunder er endnu ikke klarlagt. Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling med hensyn til en dosering.

Administration

Til indtagelse gennem munden.

Zebinix kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

For patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan tabletterne umiddelbart før oral administration knuses og blandes med vand eller bløde fødevarer som f.eks. æblemos.

Skift mellem præparater

På baggrund af komparative biotilgængelighedsdata for tabletten og suspensionsformuleringen kan der foretages skift af patienter fra den ene formulering til den anden.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for eslicarbazepinacetat, andre carboxamidderivater (fx carbamazepin, oxcarbazepin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anden eller 3. grads atrioventrikulært blok (AV-blok).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvmodstanker

Der er indberettet selvmodstanker og -adfærd hos patienter i behandling med antiepileptika på en række forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede studier med antiepileptika har også vist en svagt øget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke, og de forhåndenværende data udelukker ikke en mulig øget risiko i forbindelse med eslicarbazepinacetat. Patienten skal derfor monitoreres for tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienten (og patientens omsorgspersoner) bør rådgives om at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd.

Nervesystemet

Eslicarbazepinacetat er sat i forbindelse med visse bivirkninger i centralnervesystemet, fx svimmelhed

og døsigthed, som kan øge forekomsten af tilskadekomst.

Andre advarsler og forsigtighedsregler

Hvis Zebinix skal seponeres, anbefales det at gøre det gradvist for at mindske risikoen for øget anfaldshyppighed.

Hudreaktioner

Udslæt forekom som bivirkning hos 1,2 % af den samlede population, der blev behandlet med Zebinix, i kliniske studier med epilepsipatienter. Tilfælde af urticaria og angioødem er blevet rapporteret hos patienter, der tager Zebinix. Angioødem i forbindelse med overfølsomhed/anafylaktisk reaktion forbundet med laryngeal ødem kan være letalt. Hvis der opstår symptomer på overfølsomhed, skal eslicarbazepinacetat straks seponeres, og alternativ behandling indledes.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) samt lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller letale, er rapporteret efter markedsføring ved behandling med Zebinix. Patienterne skal ved ordination informeres om tegnene og symptomerne og monitoreres nøje for hudreaktioner. Zebinix skal straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes (efter behov), hvis der opstår tegn og symptomer der tyder på disse reaktioner. Hvis patienterne har udviklet sådanne reaktioner, må behandling med Zebinix ikke genoptages hos disse patienter på noget tidspunkt.

HLA-B*1502-allel – personer af hankinesisk, thailandsk og anden asiatisk oprindelse

Forekomst af HLA-B*1502 hos personer af hankinesisk eller thailandsk oprindelse er vist at være stærkt forbundet med risikoen for at udvikle de alvorlige hudreaktioner, der er kendt som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), når disse personer behandles med carbamazepin. Den kemiske struktur af eslicarbazepinacetat ligner carbamazepins, og det er muligt, at patienter, der er positive for HLA-B*1502, også kan være i risiko for at udvikle SJS efter behandling med eslicarbazepinacetat. Omkring 10 % af personer af hankinesisk og thailandsk oprindelse er bærere af HLA-B*1502-allelen. Hvis det er muligt, bør disse personer screenes for allelen, før behandling med carbamazepin eller kemisk beslægtede aktive stoffer påbegyndes. Hvis patienter af disse etniske oprindelser testes positive for HLA-B*1502-allelen, bør anvendelse af eslicarbazepinacetat kun overvejes, hvis fordelene forventes at opveje risikoen.

På grund af hyppigheden af HLA-B*1502-allelen i andre asiatiske befolkningsgrupper (fx over 15 % i Filippinerne og Malaysia) bør gen test for tilstedeværelsen af denne allel overvejes hos risiko populationer.

HLA-A*3101-allel – personer af europæisk og japansk oprindelse

Nogle data tyder på, at HLA-A*3101 er forbundet med en øget risiko for carbamazepin-inducerede kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons Syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddel-associeret udslæt med eosinofili (DRESS), eller de mindre alvorlige akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært udslæt hos individer af europæisk og japansk oprindelse.

Hyppigheden af HLA-A*3101-allelen varierer meget mellem etniske befolkningsgrupper.

HLA-A*3101-allelen har en prævalens på 2 til 5 % i den europæiske befolkning og på omkring 10 % i den japanske befolkning.

Tilstedeværelse af HLA-A*3101-allelen kan øge risikoen for carbamazepin-inducerede hudreaktioner (for det meste mindre alvorlige) fra 5 % i den samlede befolkning til 26 % blandt personer af europæisk oprindelse, hvorimod dens fravær reducerer risikoen fra 5 % til 3,8 %.

Der er utilstrækkelige data til at understøtte en anbefaling af HLA-A*3101-screening før behandling med carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler.

Hvis patienter af europæisk eller japansk oprindelse vides at være positive for HLA-A*3101-allelen, bør anvendelse af carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler kun overvejes, hvis fordelene forventes at overstige risikoen.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi er indberettet som en bivirkning hos 1,5 % af de patienter, der fik Zebinix. Hyponatriæmi er asymptomatisk i det fleste tilfælde, men det kan dog være ledsaget af kliniske symptomer så som tiltagende anfald, konfusion, bevidsthedssvækkelse. Hyppigheden af hyponatriæmi steg med stigende doser eslicarbazepinacetat. Hos patienter med eksisterende nyresygdom, der medførte hyponatriæmi, eller patienter i samtidig behandling med lægemidler, der i sig selv kan føre til hyponatriæmi (fx diuretika, desmopressin, carbamazepin), bør serumkoncentrationen af natrium undersøges før og under behandling med eslicarbazepinacetat. Endvidere bør serumnatrium måles, hvis der opstår kliniske tegn på hyponatriæmi. Ud over dette bør natriumniveauet kontrolleres ved rutinemæssige laboratorieundersøgelser. I tilfælde af klinisk relevant hyponatriæmi skal eslicarbazepinacetat seponeres.

PR-interval

Der er observeret forlænget PR-interval i kliniske studier med eslicarbazepinacetat. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med medicinske tilstande (fx lavt thyroxinniveau, kardiale ledningsforstyrrelser), eller ved samtidig brug af lægemidler, der normalt forbindes med PR-forlængelse.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, og dosis skal justeres i henhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2). Zebinix bør ikke anvendes til patienter med $CL_{CR} < 30$ ml/min pga. manglende dokumentation.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede kliniske data fra patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, og der mangler kliniske data fra patienter med alvorligt nedsat leverfunktion. Derfor bør eslicarbazepinacetat anvendes med forsigtighed hos patienter, hvor leverfunktionen er nedsat i let til moderat grad, mens Zebinix ikke bør anvendes til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Eslicarbazepinacetat omdannes i udstrakt grad til eslicarbazepin, der hovedsageligt elimineres ved omdannelse til glukuronid. I *in vitro*-undersøgelser har eslicarbazepin vist sig som en svag induktor af CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* udviste eslicarbazepin en inducerende virkning på metabolismen af lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres via CYP3A4 (fx simvastatin). Derfor kan det være nødvendigt at øge dosis af lægemidler, der især metaboliseres af CYP3A4, når de anvendes sammen med eslicarbazepinacetat. *In vivo* kan eslicarbazepin inducere metabolismen af lægemidler, der især udskilles ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved indledning eller seponering af behandling med Zebinix eller ændring af dosis kan det tage 2-3 uger atter at opnå enzymaktivitet. Der skal tages højde for denne forhaling, når Zebinix anvendes umiddelbart før eller i kombination med andre lægemidler, der kræver dosisjustering, når de gives sammen med Zebinix. Eslicarbazepin virker hæmmende på CYP2C19. Der kan derfor opstå interaktion ved samtidig administration af høje doser eslicarbazepinacetat og lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2C19 (fx phenytoin).

Interaktion med andre antiepileptika

Carbamazepin

I et studie med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt og carbamazepin 400 mg to gange dagligt et gennemsnitligt fald på 32 % i eksponeringen for den aktive metabolit eslicarbazepin, hvilket formentligt skyldtes induktion af

glukuronidering. Der sås ingen ændringer i eksponeringen for carbamazepin eller dets metabolit carbamazepinepoxid. Afhængigt af den enkelte patients respons skal dosis af eslicarbazepinacetat muligvis øges, hvis det anvendes sammen med carbamazepin. Resultater fra studier med patienter viste, at samtidig behandling øger risikoen for følgende bivirkninger: Diplopi, koordinationsbesvær og svimmelhed. Det kan ikke udelukkes, at der er risiko for en øget forekomst af andre specifikke bivirkninger ved samtidig administration af carbamazepin og eslicarbazepinacetat.

Phenytoin

I et studie med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og phenytoin et gennemsnitligt fald på 31-33 % i eksponeringen for den aktive metabolit eslicarbazepin, der sandsynligvis skyldtes induktion af glukuronidering, og en gennemsnitlig stigning på 31-35 % i eksponeringen for phenytoin, sandsynligvis pga. hæmning af CYP2C19. Afhængigt af den enkelte patients respons kan det være nødvendigt at øge doseringen af eslicarbazepinacetat og nedsætte doseringen af phenytoin.

Lamotrigin

Metabolismen for både eslicarbazepin og lamotrigin finder især sted ved glukuronidering, hvorfor interaktion kunne forventes. Et studie med administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt til raske forsøgspersoner viste en mindre gennemsnitlig farmakokinetisk interaktion (eksponering for lamotrigin faldt med 15 %) mellem eslicarbazepinacetat og lamotrigin, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig. På grund af interindividuel variation kan virkningen være klinisk relevant hos nogle individer.

Topiramat

I et studie med samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og topiramat til raske forsøgspersoner sås ingen signifikant ændring i eksponeringen for eslicarbazepin, mens der sås et 18 % fald i eksponeringen for topiramat, sandsynligvis pga. nedsat biotilgængelighed af topiramat. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En populationsfarmakokinetisk analyse af fase III-studier med voksne epilepsipatienter indikerede, at samtidig administration af valproat eller levetiracetam ikke påvirkede eksponeringen for eslicarbazepin, men dette er ikke verificeret i konventionelle interaktionsundersøgelser.

Oxcarbazepin

Eslicarbazepinacetat anbefales ikke sammen med oxcarbazepin, da dette kan forårsage overeksponering for de aktive metabolitter.

Andre lægemidler

Orale kontraktiva

Administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt til kvindelige forsøgspersoner, som brugte et oralt kontraktivum af kombinationstypen, viste et gennemsnitligt fald på henholdsvis 37 % og 42 % i systemisk eksponering for levonorgestrel og ethinylestradiol, sandsynligvis pga. induktion af CYP3A4. Kvinder i den fertile alder skal derfor benytte tilstrækkelig kontraktion under behandling med Zebinix og frem til afslutningen på den aktuelle menstruationscyklus efter endt behandling (se pkt. 4.6).

Simvastatin

I et studie med raske forsøgspersoner sås en gennemsnitlig fald på 50 % i den systemiske eksponering for simvastatin, når det blev anvendt sammen med eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt, hvilket sandsynligvis skyldtes induktion af CYP3A4. Det kan være nødvendigt at øge dosis af simvastatin, når det anvendes samtidig med eslicarbazepinacetat.

Rosuvastatin

Der var et gennemsnitligt fald på 36-39 % i systemisk eksponering hos raske forsøgspersoner ved indgivelse samtidig med eslicarbazepinacetat 1.200 mg én gang dagligt. Mekanisme bag denne

reduktion kendes ikke, men kan skyldes interferens fra transporteraktivitet for rosuvastatin alene eller i kombination med induktion af dets metabolisme. Da forholdet mellem eksponering og lægemiddelaktivitet er uklart, anbefales det at monitorere behandlingsresponsen (fx kolesteroltal).

Warfarin

Samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og warfarin viste et lille (23 %), men statistisk signifikant fald i eksponeringen for S-warfarin. Der sås ingen virkning på R-warfarins farmakokinetik eller på koagulationen. På grund af interindividuel variation i interaktionen skal INR dog monitoreres i de første uger efter indledning eller afslutning af samtidig behandling med warfarin og eslicarbazepinacetat.

Digoxin

I et studie med raske forsøgspersoner havde eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt ingen effekt på digoxins farmakokinetik, hvilket tyder på, at eslicarbazepinacetat ikke har nogen effekt på transportproteinet P-glykoprotein.

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)

Da eslicarbazepinacetat er strukturelt beslægtet med tricykliske antidepressiva, er interaktion mellem eslicarbazepinacetat og MAO-hæmmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

Det er påvist, at hos børn af kvindelige epileptikere, der får en antiepileptisk behandling, fordobles eller tredobles prævalensen af misdannelser i forhold til forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. De hyppigst rapporterede misdannelser er hareskår, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Alle fertile kvinder, der får antiepileptisk behandling, bør informeres af en speciallæge om den potentielle risiko for et foster som følge af både krampeanfald og antiepileptisk behandling. Dette gælder især kvinder, der planlægger at blive gravide, og kvinder, som er gravide. En brat seponering af behandling med antiepileptikum (AED) bør undgås, da det kan føre til anfald, som kunne have alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn.

Monoterapi foretrækkes til behandling af epilepsi under graviditet, når det er muligt, da behandling med flere AED'er kan være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi afhængig af de anvendte AED'er.

Der er observeret neuroudviklingsmæssige forstyrrelser hos børn af mødre med epilepsi, der får en antiepileptisk behandling. Der foreligger ingen data for eslicarbazepinacetat vedrørende denne risiko.

Fertile kvinder/kontraception

Fertile kvinder skal bruge sikker kontraception under behandling med eslicarbazepinacetat. Interaktion ved samtidig behandling med eslicarbazepinacetat og orale kontraceptionsmidler nedsætter den kontraceptionelle sikkerhed. Derfor bør anden sikker kontraception anvendes under behandling med eslicarbazepinacetat og frem til afslutningen på den aktuelle menstruationscyklus efter endt behandling. Fertile kvinder skal rådgives om anvendelse af andre sikre kontraceptionsmetoder. Der bør anvendes mindst én sikker kontraceptionsmetode (såsom en spiral) eller to komplementerende former for kontraception, herunder en barriere metode. Der bør i hvert enkelt tilfælde tages individuelle hensyn ved inddragelse af patienten i diskussionen ved valg af kontraceptionsmetode.

Risiko i forbindelse med eslicarbazepinacetat

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af eslicarbazepinacetat til gravide kvinder. Dyreforesøg har påvist reproduktionstoksicitet (se Fertilitet, pkt. 5.3). Risikoen hos mennesker (herunder større medfødte misdannelser, neuroudviklingsmæssige forstyrrelser og andre reproduktionstoksiske

virksomheder) er ukendte.

Eslicarbazepinacetat bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det efter en nøje overvejelse af alternative egnede behandlingsmuligheder vurderes, at fordelene opvejer risikoen.

Hvis en kvinde i behandling med eslicarbazepinacetat bliver gravid eller planlægger graviditet, skal brug af Zebinix atter overvejes grundigt. Den mindste effektive dosis bør gives, og om muligt bør der vælges monoterapi - i hvert fald i de første tre måneder af graviditeten. Patienten bør rådgives om den øgede risiko for misdannelser og få tilbudt antenatal screening.

Monitorering og profylakse

Antiepileptiske lægemidler kan medvirke til folinsyremangel, som kan være en medvirkende årsag til fosterskader. Det anbefales at give folinsyretilskud før og under graviditet. Effekten af dette tilskud er ikke dokumenteret, og gravide kvinder kan derfor få tilbudt en særlig antenatal udredning, også selv om de får tilskud af folinsyre.

Nyfødte

Der er indberettet blødningsforstyrrelser, der skyldes antiepileptika, hos nyfødte. Til forebyggelse af dette bør der for en sikkerheds skyld gives K1-vitamin til kvinder i de sidste uger af graviditeten og til nyfødte.

Amning

Det er ukendt, om eslicarbazepinacetat/metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at eslicarbazepin udskilles i moderdyrets mælk. Da det ikke kan udelukkes, at der foreligger en risiko for brystbarnet, bør amningen ophøre under behandling med eslicarbazepinacetat.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af eslicarbazepinacetat på human fertilitet. Dyrestudier har vist nedsat fertilitet efter behandling med eslicarbazepinacetat (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Zebinix påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle patienter kan opleve svimmelhed, døsighed eller synsforstyrrelser, særligt ved indledning af behandlingen. Patienterne skal derfor orienteres om, at deres fysiske og/eller mentale evne til at betjene maskiner eller færdes i trafikken kan være svækket, og at det bør undgås, indtil det er fastslået, at deres evne til at udføre disse aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier (supplerende behandling og monoterapi) blev 2.434 patienter med fokale epileptiske anfald behandlet med eslicarbazepinacetat (1.983 voksne patienter og 451 pædiatriske patienter) og 51 % af disse patienter oplevede bivirkninger.

Bivirkningernes styrke var sædvanligvis let til moderat, og de forekom hovedsagelig i løbet af de første ugers behandling med eslicarbazepinacetat.

De risici, der er blevet identificeret for Zebinix er hovedsagelig klassebaserede, dosisafhængige bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret i placebokontrollerede studier med tillægsbehandling med voksne epilepsipatienter og i et aktivt kontrolleret monoterapistudie, der sammenlignede eslicarbazepinacetat med carbamazepin-depotformulering, var svimmelhed, døsighed, hovedpine og kvalme. Størsteparten af bivirkningerne blev rapporteret hos <3 % af forsøgspersonerne i en given behandlingsgruppe.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal

nekrolyse (TEN) samt lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapporteret efter markedsføring ved behandling med Zebinix (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er forbundet med eslicarbazepinacetat og observeret i kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring, er anført i nedenstående tabel.

Der er benyttet følgende konvention til klassificering af bivirkningerne: meget almindelige $\geq 1/10$, almindelige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, ikke almindelige $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ og ikke kendte (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe vises bivirkningerne med faldende alvorlighed.

Tabel 1: Behandlingsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med Zebinix og observeret i kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring

Systemorganklasse	Meget almindelige	Almindelige	Ikke almindelige	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Anæmi	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet			Overfølsomhed	
Det endokrine system			Hypothyroidisme	
Metabolisme og ernæring		Hyponatriæmi, nedsat appetit	Forstyrrelser i elektrolytbalancen, dehydrering, hypokloræmi	Uhensigtsmæssigt ADH-sekretionslignende syndrom med tegn og symptomer som letargi, kvalme, svimmelhed, reduceret osmolalitet i serum (blod) , opkastning, hovedpine, forvirring eller andre neurologiske tegn og symptomer
Psykiske forstyrrelser		Insomni	Psykose, apati, depression, nervøsitet, agitation, irritabilitet, nedsat opmærksomhed/hyperaktivitet, konfusion, stemningslabilitet, grådlabilitet, psykomotorisk retardering, angst	

Nervesystemet	Svimmelhed, døsighed	Hovedpine, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, ataksi, balanceforstyrrelser	Koordinationsbesvær, svækket hukommelse, amnesi, hypersomni, sedation, afasi, dysæstesi, dystoni, apati, lugtforstyrrelser, cerebralt syndrom, kramper, perifer neuropati, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, brændende fornemmelse, paræstesi, migræne	
Øjne		Diplopi, uskarpt syn	Nedsat syn, oscillopsi, forstyrrelser i binokulært syn, okulær hyperæmi	
Øre og labyrint		Vertigo	Hypoacusic, tinnitus	
Hjerte			Palpitationer, bradykardi	
Vaskulære sygdomme			Hypertension (inklusive hypertensiv krise), hypotension, ortostatisk hypotension, <i>flushing</i> , kolde ekstremiteter	
Luftveje, thorax og mediastinum			Epistaxis, smerter i brystet	
Mave-tarm-kanalen		Kvalme, opkastning, diarré	Obstipation, dyspepsi, gastritis, abdominalsmerter, mundtørhed, abdominalgener, oppustethed, gingivitis, melæna, tandpine	Pankreatitis
Lever og galdeveje			Lever sygdom	
Hud og subkutane væv		Udslæt	Alopeci, tør hud, hyperhidrose, erytem, hudlidelser, pruritus, allergisk dermatitis	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv			Myalgi, forstyrrelse i knoglemetabolismen, muskelsvaghed, ekstremitetssmerter	
Nyrer og urinveje			Urinvejsinfektion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed, gangforstyrrelser, asteni	Utilpashed, kuldegysninger, perifere ødemer	
Undersøgelser		Vægtstigning	Blodtryksfald, vægttab, forhøjet blodtryk, fald i serumnatrium, nedsat indhold af chlorid i blodet, øget osteocalcin, fald i hæmatokritværdier, fald i hæmoglobinværdier, forhøjede leverenzzymer	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Lægemiddelstoksicitet, fald, brandsår	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Øjne og nervesystemet

Hos patienter i samtidig behandling med carbamazepin og eslicarbazepinacetat i placebokontrollerede studier blev følgende bivirkninger observeret: diplopi (11,4 % af forsøgspersoner med samtidig carbamazepin, 2,4 % af forsøgspersoner uden samtidig carbamazepin), abnorm koordination (6,7 % med samtidig carbamazepin, 2,7 % uden samtidig carbamazepin) og svimmelhed (30,0 % med samtidig carbamazepin, 11,5 % uden samtidig carbamazepin), se pkt. 4.5.

PR-interval

Brug af eslicarbazepinacetat er sat i forbindelse med et forlænget PR-interval. Der kan opstå bivirkninger, som forbindes med forlængelse af PR-intervallet (fx AV-blok, synkope, bradykardi).

Klasserelaterede bivirkninger

Der blev ikke observeret sjældne bivirkninger så som knoglemarvsdepression, anafylaktiske reaktioner, systemisk lupus erythematosus eller alvorlig arytmi under placebo-kontrollerede studier som led i epilepsiprogrammet med eslicarbazepinacetat. De er dog indberettet for oxcarbazepin, og det kan derfor ikke udelukkes, at de kan forekomme efter behandling med eslicarbazepinacetat.

Der har været rapporter om nedsat knoglemineraltæthed, osteopeni, osteoporose og frakturer hos patienter i langvarig behandling med de strukturelt relaterede antiepileptika carbamazepin og oxcarbazepin. Den mekanisme, der påvirker knoglemetabolismen, er ikke identificeret.

Pædiatrisk population

I placebokontrollerede studier, der inkluderede patienter i alderen fra 2 til 18 år med fokale epileptiske anfald (238 patienter behandlet med eslicarbazepinacetat og 189 med placebo), oplevede 35,7 % af patienterne behandlet med eslicarbazepinacetat og 19 % af patienterne behandlet med placebo bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger i gruppen behandlet med eslicarbazepinacetat var diplopi (5,0 %), døsighed (8,0 %) og opkastning (4,6 %).

Bivirkningsprofilen for eslicarbazepinacetat er generelt ens på tværs af aldersgrupper. I aldersgruppen fra 6 til 11 år var de mest almindelige bivirkninger, der blev observeret hos mere end to patienter behandlet med eslicarbazepinacetat, diplopi (9,5 %) døsighed (7,4 %), svimmelhed (6,3 %), kramper (6,3 %) og kvalme (3,2 %). I aldersgruppen fra 12 til 18 år var det døsighed (7,4 %), opkastning (4,2 %), diplopi (3,2 %) og træthed (3,2 %). Zebinix's sikkerhed hos børn i alderen 6 år og derunder er endnu ikke klarlagt.

Sikkerhedsprofilen for eslicarbazepinacetat var generelt ens mellem voksne og pædiatriske patienter, bortset fra agitation (almindelig, 1,3 %) og abdominalsmerter (almindelig, 2,1 %), der var mere almindelig hos børn end hos voksne. Svimmelhed, døsighed, vertigo, asteni, gangforstyrrelse, tremor, ataksi, balanceforstyrrelse, uskarpt syn, diarré, udslæt og hyponatriæmi var mindre almindelig hos børn end hos voksne. Allergisk dermatitis (ikke almindelig, 0,8 %) blev kun rapporteret i den pædiatriske population.

I den åbne forlængelse til fase III-studiet var data vedrørende den langsigtede sikkerhed hos den pædiatriske population i overensstemmelse med lægemidlets kendte sikkerhedsprofil, og der blev ikke observeret nye problematiske fund.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Efter en overdosis eslicarbazepinacetat er der primært observeret symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. alle typer anfald, status epilepticus) og hjertelidelser (f.eks. hjerterytmie). Der findes ingen specifik antidot. Symptomatisk og understøttende behandling gives efter behov. Eslicarbazepinacetats metabolitter kan om nødvendigt fjernes effektivt med hæmodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, carboxamidderivater. ATC-kode: N03AF04

Virkningsmekanisme

Eslicarbazepinacetats nøjagtige virkningsmekanisme kendes ikke. Imidlertid tyder *in vitro*-elektrofysiologiske studier på, at både eslicarbazepinacetat og dets metabolitter stabiliserer de spændingsafhængige natriumkanalers inaktive tilstand og forhindrer dem i at blive reaktiveret, hvorved fortsat repetitiv neuronal affyring umuliggøres.

Farmakodynamisk virkning

Eslicarbazepinacetat og dets aktive metabolitter forebyggede forekomsten af anfald i ikke-kliniske prædiktive modeller af krampestillende virkning hos mennesker. Hos mennesker udøves eslicarbazepinacetats farmakologiske aktivitet primært gennem den aktive metabolit eslicarbazepin.

Klinisk virkning

Voksen population

Eslicarbazepinacetats virkning som supplerende behandling er påvist i fire dobbeltblinde, placebokontrollerede fase III-studier omfattende 1.703 randomiserede voksne patienter med fokal epilepsi, som var upåvirkelig af behandling med et til tre antiepileptika administreret samtidig.

Oxcarbazepin og felbamat måtte ikke indgå i kombinationsbehandlingen i disse studier. Eslicarbazepinacetat blev undersøgt ved doser på 400 mg (kun i studierne -301 og -302), 800 mg og 1.200 mg en gang dagligt. Eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt og 1.200 mg en gang dagligt var signifikant mere effektive end placebo til at nedsætte hyppigheden af anfald over en 12-ugers vedligeholdelsesperiode. Procentdelen af forsøgspersoner med ≥ 50 % reduktion (1581 analyserede) i anfaldshyppighed i fase III-studierne var 19,3 % for placebo, 20,8 % for eslicarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % for eslicarbazepinacetat 800 mg og 35,3 % for eslicarbazepinacetat 1.200 mg dagligt.

Eslicarbazepinacetats virkning som monoterapi er påvist i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret (carbamazepin-depotformulering) studie med 815 randomiserede voksne patienter med nyligt diagnosticerede fokale epileptiske anfald. Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 800 mg, 1.200 mg og 1.600 mg en gang dagligt. Dosis af den aktive komparator, carbamazepin-depotformulering, var 200 mg, 400 mg og 600 mg to gange dagligt. Alle forsøgspersoner blev randomiseret til laveste dosisniveau, og dosis blev kun øget til næste dosisniveau, hvis forsøgspersonen fik et anfald. Ud af de 815 randomiserede patienter blev 401 patienter behandlet med eslicarbazepinacetat en gang dagligt [271 patienter (67,6 %) forblev på en dosis på 800 mg, 70 patienter (17,5 %) forblev på en dosis på 1.200 mg, og 60 patienter (15,0 %) blev behandlet med 1.600 mg]. I den primære effektanalyse, hvor patienter, der forlod studiet, blev betragtet som ikke-respondenter, blev 71,1 % af forsøgspersonerne i eslicarbazepinacetat-gruppen og 75,6 % af forsøgspersonerne i gruppen med carbamazepin-depotformulering klassificeret som anfaldsfri i løbet af den 26 ugers lange evalueringsperiode (gennemsnitlig risikoforskel -4,28 %, 95 % konfidensinterval: [-10,30; 1,74]). Behandlingseffekten, som blev observeret i den 26 ugers lange evalueringsperiode, blev opretholdt i 1 behandlingsår, idet 64,7 % af forsøgspersonerne, der fik eslicarbazepinacetat, og 70,3 % af forsøgspersonerne, der fik carbamazepin-depotformulering, blev klassificeret som anfaldsfri (gennemsnitlig risikoforskel -5,46 %, 95 % konfidensinterval: [-11,88; 0,97]). I analysen af behandlingssvigt (risiko for krampeanfald) baseret på tid-til-hændelse-analyse (Kaplan-Meier-analyse og Cox-regressionsanalyse) var Kaplan-Meier-estimatet af risiko for krampeanfald 0,06 med carbamazepin og 0,12 med eslicarbazepinacetat i slutningen af evalueringsperioden, og i slutningen af år 1 var risikoen steget til 0,11 med carbamazepin og 0,19 med eslicarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Ved år 1 var sandsynligheden for, at forsøgspersonerne afbrød behandlingen på grund af enten bivirkninger eller manglende virkning, 0,26 for eslicarbazepinacetat og 0,21 for carbamazepin-depotformulering.

Eslicarbazepinacetats virkning ved konvertering til monoterapi er blevet undersøgt i 2 dobbeltblinde, randomiserede, kontrollerede studier med 365 voksne patienter med fokale epileptiske anfald. Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 1.200 mg og 1.600 mg en gang dagligt. Frekvensen for anfaldsfrihed i den 10 uger lange periode med monoterapi var henholdsvis 7,6 % (1.600 mg) og 8,3 % (1.200 mg) i det ene studie og 10,0 % (1.600 mg) og 7,4 % (1.200 mg) i det andet studie.

Ældre population

Sikkerhed og virkning af eslicarbazepinacetat som tillægsbehandling til ældre patienter med fokale epileptiske anfald blev evalueret i ét ikke-kontrolleret studie med en varighed på 26 uger hos 72 ældre patienter (≥ 65 år). Dataene viser, at forekomsten af bivirkninger i denne population (65,3 %) svarer til forekomsten i den generelle population, som er inkluderet i de dobbeltblinde epilepsistudier (66,8 %). De hyppigste individuelle bivirkninger var svimmelhed (12,5 % af forsøgspersonerne), døsighed (9,7 %), træthed, kramper og hyponatriæmi (8,3 % hver), nasofaryngitis (6,9 %) og infektion i de øvre luftveje (5,6 %). I alt 50 ud af de 72 forsøgspersoner, som indgik i studiet, gennemførte den 26 ugers behandlingsperiode, hvilket svarer til en retentionsrate på 69,4 % (se pkt. 4.2 for oplysninger om anvendelse til ældre).

Der foreligger kun begrænsede data for monoterapi hos den ældre population. Kun få forsøgspersoner ($N=27$) over 65 år blev behandlet med eslicarbazepinacetat i monoterapiet.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af eslicarbazepinacetat som tillægsbehandling til børn med fokale epileptiske anfald blev evalueret i ét fase II-studie hos børn i alderen fra 6 til 16 år ($N = 123$) og ét fase III-studie

hos børn i alderen fra 2 til 18 år (N = 304). Begge studier var dobbeltblinde og placebokontrollerede med en varighed på henholdsvis 8 uger (studie 208) og 12 uger (studie 305). Studie 208 omfattede yderligere 2 efterfølgende åbne forlængelsesstudier (1 år i del II og 2 år i del III), og studie 305 omfattede 4 efterfølgende åbne forlængelsesstudier (1 år i del II, III og IV og 2 år i del V). Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 20 og 30 mg/kg/dag op til et maksimum på 1.200 mg/dag. Måldosis var 30 mg/kg/dag i studie 208 og 20 mg/kg/dag i studie 305. Doserne kunne justeres på basis af tolerabilitet og behandlingsrespons.

I den dobbeltblinde periode af fase II-studiet var evaluering af virkning et sekundært formål. Mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens fra baseline til vedligeholdelsesperioden var signifikant ($p < 0,001$) højere med eslicarbazepinacetat (-34,8 %) sammenlignet med placebo (-13,8 %). 42 patienter (50,6 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med 10 patienter (25,0 %) i placebogruppen viste respons (≥ 50 % reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens), hvilket resulterede i en signifikant forskel ($p = 0,009$).

I den dobbeltblinde periode af fase III-studiet var mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens med eslicarbazepinacetat (-18,1 % versus baseline) forskellig fra placebo (-8,6 % versus baseline), men ikke statistisk signifikant ($p = 0,2490$). 41 patienter (30,6 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen viste respons sammenlignet med 40 patienter (31,0 %) i placebogruppen (≥ 50 % reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens), hvilket resulterede i en ikke-signifikant forskel ($p = 0,9017$). *Post-hoc*-undergruppeanalyser for fase III-studiet blev udført i aldersstrata og over 6 år samt i forhold til dosis. Hos børn over 6 år viste 36 patienter (35,0 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen respons sammenlignet med 29 patienter (30,2 %) i placebo-gruppen ($p = 0,4759$), og mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens var højere i eslicarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med placebo (-24,4 % versus -10,5 %). Forskellen på 13,9 % var dog ikke statistisk signifikant ($p = 0,1040$). I alt 39 % af patienterne i studie 305 blev titreret op til den maksimale mulige dosis (30 mg/kg/dag). Hvis man ser bort fra patienter i alderen 6 år og derunder viste 14 (48,3 %) og 11 (30,6 %) af disse patienter i henholdsvis eslicarbazepinacetat- og placebo-gruppen respons ($p = 0,1514$). Selvom soliditeten af disse *post-hoc*-undergruppeanalyser er begrænset, tyder dataene på en alders- og dosisafhængig stigning i virkningsstørrelse.

I det efterfølgende åbne forlængelsesstudie af 1 års varighed (del II) i fase III-studiet (ITT set N=225) var den totale responsrate 46,7 % (støt stigende fra 44,9 % (uge 1-4) til 57,5 % (uge > 40)). Total median standardiseret anfaldsfrekvens var 6,1 (faldende fra 7,0 (uge 1-4) til 4,0 (uge > 40), hvilket resulterede i en median relativ forskel på -46,7 % i forhold til baseline-perioden). Den mediane relative forskel var større i den tidligere placebo-gruppe (-51,4 %) end i den tidligere ESL-gruppe (-40,4 %). Andelen af patienter med eksacerbation (stigning på ≥ 25 %) sammenlignet med baseline-perioden var 14,2 %.

I de efterfølgende 3 åbne forlængelsesstudier (ITT set N=148) var den samlede responsrate 26,6 % sammenlignet med del III–V ved baseline (dvs. de sidste 4 uger af del II). Total median standardiseret anfaldsfrekvens var 2,4 (hvilket resulterede i en median relativ forskel på -22,9% i forhold til del III–V ved baseline). Den samlede mediane relative reduktion i del I var større hos patienter, der blev behandlet med ESL (-25,8 %) end hos patienter, der blev behandlet med placebo (-16,4 %). Den samlede andel af patienter med eksacerbation (stigning på ≥ 25 %) var 25,7 % sammenlignet med del III–V ved baseline.

Af de 183 patienter, som gennemførte del I og II af studiet, blev 152 patienter inkluderet i del III. 65 af disse patienter havde fået ESL, og 87 af patienterne havde fået placebo i den dobbeltblinde del af studiet. 14 patienter (9,2 %) fuldførte åben behandling med ESL i del V. Den hyppigste årsag til seponering i alle dele af studiet skete efter anmodning af sponsor (30 patienter i del III [19,7 % af patienterne, som deltog i del III], 9 i del IV [9,6 % af patienterne, som deltog i del IV] og 43 i del V [64,2 % af patienterne, som deltog i del V]).

I betragtning af begrænsningerne ved åbne ukontrollerede data blev langtidsrespons over for eslicarbazepinacetat opretholdt i de åbne dele af studiet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zebinix i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af epilepsi med partielle anfald (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Eslicarbazepinacetat omdannes i udstrakt grad til eslicarbazepin. Plasmaniveauet af eslicarbazepinacetat forbliver sædvanligvis under kvantificeringsgrænsen efter oral administration. Eslicarbazepin $C_{\max}$ opnås 2 til 3 timer efter administration ($t_{\max}$). Biotilgængeligheden formodes at være høj, da mængden af metabolitter, der blev genfundet i urin, svarede til over 90 % af dosen af eslicarbazepinacetat.

Biotilgængeligheden (AUC og $C_{\max}$) er sammenlignelig mellem eslicarbazepin administreret oralt som en knust tablet blandet med æblemos og administreret med vand i forhold til en hel tablet.

Distribution

Eslicarbazepins binding til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uafhængig af koncentrationen. *In vitro*-studier har vist, at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes i relevant omfang af tilstedeværelsen af warfarin, diazepam, digoxin, phenytoin og tolbutamid. Bindingen af warfarin, diazepam, digoxin, phenytoin og tolbutamid blev ikke påvirket i signifikant omfang af tilstedeværelsen af eslicarbazepin.

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat omdannes hurtigt og i omfattende grad til den aktive hovedmetabolit eslicarbazepin ved hydrolytisk første-passagemetabolisme. Steady state-plasmakonzentration opnås efter 4 til 5 dages daglig indgift, svarende til en effektiv halveringstid på 20 til 24 timer. I studier med raske forsøgspersoner og voksne epilepsipatienter sås en halveringstid for eslicarbazepin på henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. De mindre metabolitter, der ses i plasma, er R-licarbazepin og oxcarbazepin, som var aktive, samt glukuronsyrekonjugaterne af eslicarbazepinacetat eslicarbazepin, R-licarbazepin og oxcarbazepin.

Eslicarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Eslicarbazepin er en svag inducer af CYP3A4 og har hæmmende egenskaber over for CYP2C19 (som anført i pkt. 4.5).

I studier med eslicarbazepin i friske humane hepatocytter observeredes en svag induktion af glukuronidering, som skyldtes UGT1A1.

Elimination

Eslicarbazepinacetats metabolitter udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne i uændret form og som glukuronidkonjugater. I alt svarer eslicarbazepin og dets glukuronid til over 90 % af den samlede mængde metabolitter, der udskilles i urinen, ca. 2/3 i uændret form og 1/3 som glukuronidkonjugat.

Linearitet/non-linearitet

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er lineær og dosisafhængig i intervallet 400-1.200 mg hos både raske forsøgspersoner og patienter.

Ældre (over 65 år)

Eslicarbazepinacetats farmakokinetiske profil påvirkes ikke hos ældre patienter med kreatininclearance >60 ml/min (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Eslicarbazepinacetats metabolitter udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne. Et studie med voksne patienter med let til svært nedsat nyrefunktion viste, at clearance afhænger af nyrefunktionen. Dosisjustering anbefales under behandling med Zebinix hos patienter, voksne og børn over 6 år, med kreatininclearance <60 ml/min (se pkt. 4.2).

Eslicarbazepinacetat anbefales ikke til børn i alderen fra 2 til 6 år. I denne alder har elimineringsprocessens naturlige aktivitet endnu ikke nået modenhed.

Hæmodialyse fjerner eslicarbazepinacetats metabolitter fra plasma.

Nedsat leverfunktion

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik og metabolisme blev undersøgt hos raske forsøgspersoner og patienter med moderat nedsat leverfunktion efter gentagne orale doser. Moderat nedsat leverfunktion påvirkede ikke eslicarbazepinacetats farmakokinetik. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Køn

Studier med raske forsøgspersoner og patienter viste, at eslicarbazepins farmakokinetik var uafhængig af køn.

Pædiatrisk population

Eslicarbazepinacetat omdannes tilsvarende som hos voksne i kraftig grad til eslicarbazepin. Plasmaniveauerne af eslicarbazepinacetat forbliver sædvanligvis under kvantificeringsgrænsen efter oral administration. Eslicarbazepin C_{max} opnås 2 til 3 timer efter administration (t_{max}). Det er blevet vist, at kropsvægt har en indvirkning på distributionsvolumen og clearance. Endvidere kunne det ikke udelukkes, at alder spiller en rolle uafhængigt af vægt i forhold til clearance af eslicarbazepinacetat, især for den yngste aldersgruppe (2-6 år).

Børn i alderen 6 år og derunder

Populationsfarmakokinetikken viser, at det i undergruppen med børn i alderen fra 2 til 6 år er nødvendigt med doser på 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag for at opnå eksponeringer, der svarer til de terapeutiske doser på 20 og 30 mg/kg/dag hos børn over 6 år.

Børn over 6 år

Populationsfarmakokinetikken viser, at der observeres sammenlignelig eksponering af eslicarbazepin mellem 20 og 30 mg/kg/dag hos børn over 6 år og voksne ved henholdsvis 800 og 1200 mg eslicarbazepinacetat en gang dagligt (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De bivirkninger, der blev observeret i dyrestudier, indtraf ved eksponeringsniveau, der var betydeligt lavere end det kliniske eksponeringsniveau for eslicarbazepin (den primære og farmakologisk aktive metabolit af eslicarbazepinacetat). Der er således ikke fastsat sikkerhedsmarginer ud fra sammenlignelig eksponering.

Der blev påvist nefrotoksicitet i undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser hos rotter, mens det ikke forekom i undersøgelser hos mus eller hunde, og dette svarer til forværring af spontan kronisk progredierende nefropati hos denne dyreart.

Der sås hepatisk centrilobulær hypertrofi i toksicitetsundersøgelser efter gentagne doser hos mus og rotter og en øget incidens af levertumorer i karcinogenicitetsstudiet hos mus. Disse fund svarer til en induktion af hepatiske mikrosomale enzymer, mens denne virkning ikke sås hos patienter, der fik eslicarbazepinacetat.

Studier med unge dyr

I studier med gentagne doser til unge hunde var toksicitetsprofilen sammenlignelig med den, der observeredes for voksne dyr. I det 10 måneder lange studie observeredes fald i knoglemineralindhold, knogleareal og/eller knoglemineraldensitet i lumbale vertebrae og/eller femur hos højdosis-hundyr ved eksponeringsniveauer, der var lavere end de kliniske eksponeringsniveauer for eslicarbazepin hos børn.

Genotoksicitetsundersøgelser med eslicarbazepinacetat viser ingen særlig risiko for mennesker.

Der observeredes nedsat fertilitet hos hunrotter. De fald i implantationer og levende embryoer, der sås i musefertilitetsstudiet, kan også være tegn på indvirkning på hunlig fertilitet, corpora lutea-antallene blev dog ikke vurderet. Eslicarbazepinacetat var ikke teratogent hos rotten eller kaninen, men det inducerede knogleanomaliteter hos musen. Forsinkede ossifikation, reducerede fostervægte, en stigning i mindre knogle- og viscera-anomalier blev observeret ved maternale toksiske doser i embryotoksicitetsstudier med mus, rotter og kaniner. En forsinket kønsudvikling i F1-generationen blev observeret i peri/postnatale studier med mus og rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Povidon K 29/32
Croscarmellosematrik
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Emballagetype og pakningsstørrelser

6.5

Aluminium/aluminium eller PVC/aluminium blisterkort i æsker med 7, 14 eller 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21 april 2009

Dato for seneste fornyelse: 22. januar 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 600 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 600 mg eslicarbazepinacetat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide, aflange tabletter med 'ESL 600' præget på den ene side og delekærv på den anden side med en længde på 17,3 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zebinix er indiceret som:

- monoterapi til behandling af fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne med nyligt diagnosticeret epilepsi;
- supplerende antiepileptisk behandling til voksne, unge og børn over 6 år med fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Zebinix kan tages som monoterapi eller gives som tillægsbehandling til eksisterende antiepileptisk behandling. Den anbefalede initialdosis er 400 mg en gang dagligt, og den bør øges til 800 mg en gang dagligt efter en eller to uger. Afhængig af den enkelte patients respons kan dosis øges til 1.200 mg en gang dagligt. Nogle patienter i monoterapieregime kan have gavn af en dosis på 1.600 mg en gang dagligt (se pkt. 5.1).

Specielle populationer

Ældre (over 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter, så længe nyrefunktionen ikke er påvirket. På grund af yderst begrænsede data om 1.600 mg som monoterapi til ældre, kan denne dosis ikke anbefales til denne population.

Nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, voksne og børn over 6 år, med nedsat nyrefunktion, og dosis skal justeres i henhold til kreatininclearance (CL_{CR}) som følger:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: Dosisjustering ikke nødvendig.
- $CL_{CR} 30$ - 60 ml/min: Initialdosis på 200 mg (eller 5 mg/kg hos børn over 6 år) én gang dagligt eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos børn over 6 år) hver anden dag i to uger efterfulgt af en daglig dosis på 400 mg (eller 10 mg/kg hos børn over 6 år). Denne dosis kan dog øges afhængigt af den enkelte

- patients respons.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: Brug af Zebinix til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion frarådes pga. utilstrækkelig dokumentation.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2), og brug af lægemidlet til denne patientpopulation frarådes.

Pædiatrisk population

Børn over 6 år

Den anbefalede initialdosis er 10 mg/kg/dag én gang dagligt. Dosis bør øges med stigninger hver eller hver anden uge på 10 mg/kg/dag op til 30 mg/kg/dag baseret på individuel respons. Den maksimale dosis er 1.200 mg én gang dagligt (se pkt. 5.1).

Børn med en kropsvægt på ≥ 60 kg

Børn med en kropsvægt på 60 kg eller mere skal have samme dosis som til voksne.

Eslicarbazepinacetats sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 år og derunder er endnu ikke klarlagt. Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling med hensyn til en dosering.

Administration

Til indtagelse gennem munden.

Zebinix kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

For patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan tabletterne umiddelbart før oral administration knuses og blandes med vand eller bløde fødevarer som f.eks. æblemos.

Skift mellem præparater

På baggrund af komparative biotilgængelighedsdata for tabletten og suspensionsformuleringen kan der foretages skift af patienter fra den ene formulering til den anden.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for eslicarbazepinacetat, andre carboxamidderivater (fx carbamazepin, oxcarbazepin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anden eller 3. grads atrioventrikulært blok (AV-blok).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvmodstanker

Der er indberettet selvmodstanker og -adfærd hos patienter i behandling med antiepileptika på en række forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede studier med antiepileptika har også vist en svagt øget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke, og de forhåndenværende data udelukker ikke en mulig øget risiko i forbindelse med eslicarbazepinacetat. Patienten skal derfor monitoreres for tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienten (og patientens omsorgspersoner) bør rådgives om at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd.

Nervesystemet

Eslicarbazepinacetat er sat i forbindelse med visse bivirkninger i centralnervesystemet, fx svimmelhed og døsighed, som kan øge forekomsten af tilskadekomst.

Andre advarsler og forsigtighedsregler

Hvis Zebinix skal seponeres, anbefales det at gøre det gradvist for at mindske risikoen for øget anfaldshyppighed.

Hudreaktioner

Udslæt forekom som bivirkning hos 1,2 % af den samlede population, der blev behandlet med Zebinix, i kliniske studier med epilepsipatienter. Tilfælde af urticaria og angioødem er blevet rapporteret hos patienter, der tager Zebinix. Angioødem i forbindelse med overfølsomhed/anafylaktisk reaktion forbundet med laryngeal ødem kan være letalt. Hvis der opstår symptomer på overfølsomhed, skal eslicarbazepinacetat straks seponeres, og alternativ behandling indledes.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) samt lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller letale, er rapporteret efter markedsføring ved behandling med Zebinix. Patienterne skal ved ordination informeres om tegnene og symptomerne og monitoreres nøje for hudreaktioner. Zebinix skal straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes (efter behov), hvis der opstår tegn og symptomer der tyder på disse reaktioner. Hvis patienterne har udviklet sådanne reaktioner, må behandling med Zebinix ikke genoptages hos disse patienter på noget tidspunkt.

HLA-B*1502-allel – personer af hankinesisk, thailandsk og anden asiatisk oprindelse

Forekomst af HLA-B*1502 hos personer af hankinesisk eller thailandsk oprindelse er vist at være stærkt forbundet med risikoen for at udvikle de alvorlige hudreaktioner, der er kendt som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), når disse personer behandles med carbamazepin. Den kemiske struktur af eslicarbazepinacetat ligner carbamazepins, og det er muligt, at patienter, der er positive for HLA-B*1502, også kan være i risiko for at udvikle SJS efter behandling med eslicarbazepinacetat. Omkring 10 % af personer af hankinesisk og thailandsk oprindelse er bærere af HLA-B*1502-allelen. Hvis det er muligt, bør disse personer screenes for allelen, før behandling med carbamazepin eller kemisk beslægtede aktive stoffer påbegyndes. Hvis patienter af disse etniske oprindelser testes positive for HLA-B*1502-allelen, bør anvendelse af eslicarbazepinacetat kun overvejes, hvis fordelene forventes at opveje risikoen.

På grund af hyppigheden af HLA-B*1502-allelen i andre asiatiske befolkningsgrupper (fx over 15 % i Filippinerne og Malaysia) bør gen test for tilstedeværelsen af denne allel overvejes hos risiko populationer.

HLA-A*3101-allel – personer af europæisk og japansk oprindelse

Nogle data tyder på, at HLA-A*3101 er forbundet med en øget risiko for carbamazepin-inducerede kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons Syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddel-associeret udslæt med eosinofili (DRESS), eller de mindre alvorlige akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært udslæt hos individer af europæisk og japansk oprindelse.

Hyppigheden af HLA-A*3101-allelen varierer meget mellem etniske befolkningsgrupper.

HLA-A*3101-allelen har en prævalens på 2 til 5 % i den europæiske befolkning og på omkring 10 % i den japanske befolkning.

Tilstedeværelse af HLA-A*3101-allelen kan øge risikoen for carbamazepin-inducerede hudreaktioner (for det meste mindre alvorlige) fra 5 % i den samlede befolkning til 26 % blandt personer af europæisk oprindelse, hvorimod dens fravær reducerer risikoen fra 5 % til 3,8 %.

Der er utilstrækkelige data til at understøtte en anbefaling af HLA-A*3101-screening før behandling med carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler.

Hvis patienter af europæisk eller japansk oprindelse vides at være positive for HLA-A*3101-allelen, bør anvendelse af carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler kun overvejes, hvis fordelene forventes at overstige risikoen.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi er indberettet som en bivirkning hos 1,5 % af de patienter, der fik Zebinix. Hyponatriæmi er asymptomatisk i det fleste tilfælde, men det kan dog være ledsaget af kliniske symptomer så som tiltagende anfald, konfusion, bevidsthedssvækkelse. Hyppigheden af hyponatriæmi steg med stigende doser eslicarbazepinacetat. Hos patienter med eksisterende nyresygdom, der medførte hyponatriæmi, eller patienter i samtidig behandling med lægemidler, der i sig selv kan føre til hyponatriæmi (fx diuretika, desmopressin, carbamazepin), bør serumkoncentrationen af natrium undersøges før og under behandling med eslicarbazepinacetat. Endvidere bør serumnatrium måles, hvis der opstår kliniske tegn på hyponatriæmi. Ud over dette bør natriumniveauet kontrolleres ved rutinemæssige laboratorieundersøgelser. I tilfælde af klinisk relevant hyponatriæmi skal eslicarbazepinacetat seponeres.

PR-interval

Der er observeret forlænget PR-interval i kliniske studier med eslicarbazepinacetat. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med medicinske tilstande (fx lavt thyroxinniveau, kardiale ledningsforstyrrelser), eller ved samtidig brug af lægemidler, der normalt forbindes med PR-forlængelse.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, og dosis skal justeres i henhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2). Zebinix bør ikke anvendes til patienter med $CL_{CR} < 30$ ml/min pga. manglende dokumentation.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede kliniske data fra patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, og der mangler kliniske data fra patienter med alvorligt nedsat leverfunktion. Derfor bør eslicarbazepinacetat anvendes med forsigtighed hos patienter, hvor leverfunktionen er nedsat i let til moderat grad, mens Zebinix ikke bør anvendes til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Eslicarbazepinacetat omdannes i udstrakt grad til eslicarbazepin, der hovedsageligt elimineres ved omdannelse til glukuronid. I *in vitro*-undersøgelser har eslicarbazepin vist sig som en svag induktor af CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* udviste eslicarbazepin en inducerende virkning på metabolismen af lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres via CYP3A4 (fx simvastatin). Derfor kan det være nødvendigt at øge dosis af lægemidler, der især metaboliseres af CYP3A4, når de anvendes sammen med eslicarbazepinacetat. *In vivo* kan eslicarbazepin inducere metabolismen af lægemidler, der især udskilles ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved indledning eller seponering af behandling med Zebinix eller ændring af dosis kan det tage 2-3 uger at opnå enzymaktivitet. Der skal tages højde for denne forhaling, når Zebinix anvendes umiddelbart før eller i kombination med andre lægemidler, der kræver dosisjustering, når de gives sammen med Zebinix. Eslicarbazepin virker hæmmende på CYP2C19. Der kan derfor opstå interaktion ved samtidig administration af høje doser eslicarbazepinacetat og lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2C19 (fx phenytoin).

Interaktion med andre antiepileptika

Carbamazepin

I et studie med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt og carbamazepin 400 mg to gange dagligt et gennemsnitligt fald på 32 % i eksponeringen for den aktive metabolit eslicarbazepin, hvilket formentligt skyldtes induktion af glukuronidering. Der sås ingen ændringer i eksponeringen for carbamazepin eller dets metabolit

carbamazepinepoxid. Afhængigt af den enkelte patients respons skal dosis af eslicarbazepinacetat muligvis øges, hvis det anvendes sammen med carbamazepin. Resultater fra studier med patienter viste, at samtidig behandling øger risikoen for følgende bivirkninger: Diplopi, koordinationsbesvær og svimmelhed. Det kan ikke udelukkes, at der er risiko for en øget forekomst af andre specifikke bivirkninger ved samtidig administration af carbamazepin og eslicarbazepinacetat.

Phenytoin

I et studie med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og phenytoin et gennemsnitligt fald på 31-33 % i eksponeringen for den aktive metabolit eslicarbazepin, der sandsynligvis skyldtes induktion af glukuronidering, og en gennemsnitlig stigning på 31-35 % i eksponeringen for phenytoin, sandsynligvis pga. hæmning af CYP2C19. Afhængigt af den enkelte patients respons kan det være nødvendigt at øge doseringen af eslicarbazepinacetat og nedsætte doseringen af phenytoin.

Lamotrigin

Metabolismen for både eslicarbazepin og lamotrigin finder især sted ved glukuronidering, hvorfor interaktion kunne forventes. Et studie med administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt til raske forsøgspersoner viste en mindre gennemsnitlig farmakokinetisk interaktion (eksponering for lamotrigin faldt med 15 %) mellem eslicarbazepinacetat og lamotrigin, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig. På grund af interindividuel variation kan virkningen være klinisk relevant hos nogle individer.

Topiramat

I et studie med samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og topiramat til raske forsøgspersoner sås ingen signifikant ændring i eksponeringen for eslicarbazepin, mens der sås et 18 % fald i eksponeringen for topiramat, sandsynligvis pga. nedsat biotilgængelighed af topiramat. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En populationsfarmakokinetisk analyse af fase III-studier med voksne epilepsipatienter indikerede, at samtidig administration af valproat eller levetiracetam ikke påvirkede eksponeringen for eslicarbazepin, men dette er ikke verificeret i konventionelle interaktionsundersøgelser.

Oxcarbazepin

Eslicarbazepinacetat anbefales ikke sammen med oxcarbazepin, da dette kan forårsage overeksponering for de aktive metabolitter.

Andre lægemidler

Orale kontraceptiva

Administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt til kvindelige forsøgspersoner, som brugte et oralt kontraceptivum af kombinationstypen, viste et gennemsnitligt fald på henholdsvis 37 % og 42 % i systemisk eksponering for levonorgestrel og ethinylestradiol, sandsynligvis pga. induktion af CYP3A4. Kvinder i den fertile alder skal derfor benytte tilstrækkelig kontraception under behandling med Zebinix og frem til afslutningen på den aktuelle menstruationscyklus efter endt behandling (se pkt. 4.6).

Simvastatin

I et studie med raske forsøgspersoner sås en gennemsnitlig fald på 50 % i den systemiske eksponering for simvastatin, når det blev anvendt sammen med eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt, hvilket sandsynligvis skyldtes induktion af CYP3A4. Det kan være nødvendigt at øge dosis af simvastatin, når det anvendes samtidig med eslicarbazepinacetat.

Rosuvastatin

Der var et gennemsnitligt fald på 36-39 % i systemisk eksponering hos raske forsøgspersoner ved indgivelse samtidig med eslicarbazepinacetat 1.200 mg én gang dagligt. Mekanismen bag denne reduktion kendes ikke, men kan skyldes interferens fra transporteraktivitet for rosuvastatin alene eller i

kombination med induktion af dets metabolisme. Da forholdet mellem eksponering og lægemiddelaktivitet er uklart, anbefales det at monitorere behandlingsresponsen (fx kolesteroltal).

Warfarin

Samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og warfarin viste et lille (23 %), men statistisk signifikant fald i eksponeringen for S-warfarin. Der sås ingen virkning på R-warfarins farmakokinetik eller på koagulationen. På grund af interindividuel variation i interaktionen skal INR dog monitoreres i de første uger efter indledning eller afslutning af samtidig behandling med warfarin og eslicarbazepinacetat.

Digoxin

I et studie med raske forsøgspersoner havde eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt ingen effekt på digoxins farmakokinetik, hvilket tyder på, at eslicarbazepinacetat ikke har nogen effekt på transportproteinet P-glykoprotein.

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)

Da eslicarbazepinacetat er strukturelt beslægtet med tricykliske antidepressiva, er interaktion mellem eslicarbazepinacetat og MAO-hæmmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

Det er påvist, at hos børn af kvindelige epileptikere, der får en antiepileptisk behandling, fordobles eller tredobles prævalensen af misdannelser i forhold til forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. De hyppigst rapporterede misdannelser er hareskår, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Alle fertile kvinder, der får antiepileptisk behandling, bør informeres af en speciallæge om den potentielle risiko for et foster som følge af både krampeanfald og antiepileptisk behandling. Dette gælder især kvinder, der planlægger at blive gravide, og kvinder, som er gravide. En brat seponering af behandling med antiepileptikum (AED) bør undgås, da det kan føre til anfald, som kunne have alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn.

Monoterapi foretrækkes til behandling af epilepsi under graviditet, når det er muligt, da behandling med flere AED'er kan være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi afhængig af de anvendte AED'er.

Der er observeret neuroudviklingsmæssige forstyrrelser hos børn af mødre med epilepsi, der får en antiepileptisk behandling. Der foreligger ingen data for eslicarbazepinacetat vedrørende denne risiko.

Fertile kvinder/kontraception

Fertile kvinder skal bruge sikker kontraception under behandling med eslicarbazepinacetat. Interaktion ved samtidig behandling med eslicarbazepinacetat og orale kontraceptionsmidler nedsætter den kontraceptionelle sikkerhed. Derfor bør anden sikker kontraception anvendes under behandling med eslicarbazepinacetat og frem til afslutningen på den aktuelle menstruationscyklus efter endt behandling. Fertile kvinder skal rådgives om anvendelse af andre sikre kontraceptionsmetoder. Der bør anvendes mindst én sikker kontraceptionsmetode (såsom en spiral) eller to komplementerende former for kontraception, herunder en barriere metode. Der bør i hvert enkelt tilfælde tages individuelle hensyn ved inddragelse af patienten i diskussionen ved valg af kontraceptionsmetode.

Risiko i forbindelse med eslicarbazepinacetat

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af eslicarbazepinacetat til gravide kvinder. Dyreforesøg har påvist reproduktionstoksicitet (se Fertilitet, pkt. 5.3). Risikoen hos mennesker (herunder større medfødte misdannelser, neuroudviklingsmæssige forstyrrelser og andre reproduktionstoksiske virkninger) er ukendte.

Eslicarbazepinacetat bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det efter en nøje overvejelse af alternative egnede behandlingsmuligheder vurderes, at fordelene opvejer risikoen.

Hvis en kvinde i behandling med eslicarbazepinacetat bliver gravid eller planlægger graviditet, skal brug af Zebinix atter overvejes grundigt. Den mindste effektive dosis bør gives, og om muligt bør der vælges monoterapi - i hvert fald i de første tre måneder af graviditeten. Patienten bør rådgives om den øgede risiko for misdannelser og få tilbudt antenatal screening.

Monitorering og profylakse

Antiepileptiske lægemidler kan medvirke til folinsyremangel, som kan være en medvirkende årsag til fosterskader. Det anbefales at give folinsyretilskud før og under graviditet. Effekten af dette tilskud er ikke dokumenteret, og gravide kvinder kan derfor få tilbudt en særlig antenatal udredning, også selv om de får tilskud af folinsyre.

Nyfødte

Der er indberettet blødningsforstyrrelser, der skyldes antiepileptika, hos nyfødte. Til forebyggelse af dette bør der for en sikkerheds skyld gives K1-vitamin til kvinder i de sidste uger af graviditeten og til nyfødte.

Amning

Det er ukendt, om eslicarbazepinacetat/metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at eslicarbazepin udskilles i moderdyrets mælk. Da det ikke kan udelukkes, at der foreligger en risiko for brystbarnet, bør amningen ophøre under behandling med eslicarbazepinacetat.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af eslicarbazepinacetat på human fertilitet. Dyrestudier har vist nedsat fertilitet efter behandling med eslicarbazepinacetat (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Zebinix påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle patienter kan opleve svimmelhed, døsighed eller synsforstyrrelser, særligt ved indledning af behandlingen. Patienterne skal derfor orienteres om, at deres fysiske og/eller mentale evne til at betjene maskiner eller færdes i trafikken kan være svækket, og at det bør undgås, indtil det er fastslået, at deres evne til at udføre disse aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier (supplerende behandling og monoterapi) blev 2.434 patienter med fokale epileptiske anfald behandlet med eslicarbazepinacetat (1.983 voksne patienter og 451 pædiatriske patienter) og 51 % af disse patienter oplevede bivirkninger.

Bivirkningernes styrke var sædvanligvis let til moderat, og de forekom hovedsagelig i løbet af de første ugers behandling med eslicarbazepinacetat.

De risici, der er blevet identificeret for Zebinix er hovedsagelig klassebaserede, dosisafhængige bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret i placebokontrollerede studier med tillægsbehandling med voksne epilepsipatienter og i et aktivt kontrolleret monoterapistudie, der sammenlignede eslicarbazepinacetat med carbamazepin-depotformulering, var svimmelhed, døsighed, hovedpine og kvalme. Størsteparten af bivirkningerne blev rapporteret hos <3 % af forsøgspersonerne i en given behandlingsgruppe.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) samt lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er

rapporteret efter markedsføring ved behandling med Zebinix (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er forbundet med eslicarbazepinacetat og observeret i kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring, er anført i nedenstående tabel.

Der er benyttet følgende konvention til klassificering af bivirkningerne: meget almindelige $\geq 1/10$, almindelige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, ikke almindelige $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ og ikke kendte (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe vises bivirkningerne med faldende alvorlighed.

Tabel 1: Behandlingsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med Zebinix og observeret i kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring

Systemorganklasse	Meget almindelige	Almindelige	Ikke almindelige	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Anæmi	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet			Overfølsomhed	
Det endokrine system			Hypothyroidisme	
Metabolisme og ernæring		Hyponatriæmi, nedsat appetit	Forstyrrelser i elektrolytbalancen, dehydrering, hypokloræmi	Uhensigtsmæssigt ADH-sekretionslignende syndrom med tegn og symptomer som letargi, kvalme, svimmelhed, reduceret osmolalitet i serum (blod) , opkastning, hovedpine, forvirring eller andre neurologiske tegn og symptomer
Psykkiske forstyrrelser		Insomni	Psykose, apati, depression, nervøsitet, agitation, irritabilitet, nedsat opmærksomhed/hyperaktivitet, konfusion, stemningslabilitet, grådlabilitet, psykomotorisk retardering, angst	

Nervesystemet	Svimmelhed, døsighed	Hovedpine, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, ataksi, balanceforstyrrelser	Koordinationsbesvær, svækket hukommelse, amnesi, hypersomni, sedation, afasi, dysæstesi, dystoni, apati, lugtforstyrrelser, cerebralt syndrom, kramper, perifer neuropati, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, brændende fornemmelse, paræstesi, migræne	
Øjne		Diplopi, uskarpt syn	Nedsat syn, oscillopsi, forstyrrelser i binokulært syn, okulær hyperæmi	
Øre og labyrint		Vertigo	Hypoacusis, tinnitus	
Hjerte			Palpitationer, bradykardi	
Vaskulære sygdomme			Hypertension (inklusive hypertensiv krise), hypotension, ortostatisk hypotension, <i>flushing</i> , kolde ekstremiteter	
Luftveje, thorax og mediastinum			Epistaxis, smerter i brystet	
Mave-tarm-kanalen		Kvalme, opkastning, diarré	Obstipation, dyspepsi, gastritis, abdominalsmerter, mundtørhed, abdominalgener, oppustethed, gingivitis, melæna, tandpine	Pankreatitis
Lever og galdeveje			Lever sygdom	
Hud og subkutane væv		Udslæt	Alopeci, tør hud, hyperhidrose, erytem, hudlidelser, pruritus, allergisk dermatitis	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv			Myalgi, forstyrrelse i knoglemetabolismen, muskelsvaghed, ekstremitetssmerter	
Nyrer og urinveje			Urinvejsinfektion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed, gangforstyrrelser, asteni	Utilpashed, kuldegysninger, perifere ødemer	
Undersøgelser		Vægtstigning	Blodtryksfald, vægttab, forhøjet blodtryk, fald i serumnatrium, nedsat indhold af chlorid i blodet, øget osteocalcin, fald i hæmatokritværdier, fald i hæmoglobinværdier, forhøjede leverenzzymer	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Lægemiddelstoksicitet, fald, brandsår	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Øjne og nervesystemet

Hos patienter i samtidig behandling med carbamazepin og eslicarbazepinacetat i placebokontrollerede studier blev følgende bivirkninger observeret: diplopi (11,4 % af forsøgspersoner med samtidig carbamazepin, 2,4 % af forsøgspersoner uden samtidig carbamazepin), abnorm koordination (6,7 % med samtidig carbamazepin, 2,7 % uden samtidig carbamazepin) og svimmelhed (30,0 % med samtidig carbamazepin, 11,5 % uden samtidig carbamazepin), se pkt. 4.5.

PR-interval

Brug af eslicarbazepinacetat er sat i forbindelse med et forlænget PR-interval. Der kan opstå bivirkninger, som forbindes med forlængelse af PR-intervallet (fx AV-blok, synkope, bradykardi).

Klasserelaterede bivirkninger

Der blev ikke observeret sjældne bivirkninger så som knoglemarvsdepression, anafylaktiske reaktioner, systemisk lupus erythematosus eller alvorlig arytmi under placebo-kontrollerede studier som led i epilepsiprogrammet med eslicarbazepinacetat. De er dog indberettet for oxcarbazepin, og det kan derfor ikke udelukkes, at de kan forekomme efter behandling med eslicarbazepinacetat.

Der har været rapporter om nedsat knoglemineraltæthed, osteopeni, osteoporose og frakturer hos patienter i langvarig behandling med de strukturelt relaterede antiepileptika carbamazepin og oxcarbazepin. Den mekanisme, der påvirker knoglemetabolismen, er ikke identificeret.

Pædiatrisk population

I placebokontrollerede studier, der inkluderede patienter i alderen fra 2 til 18 år med fokale epileptiske anfald (238 patienter behandlet med eslicarbazepinacetat og 189 med placebo), oplevede 35,7 % af patienterne behandlet med eslicarbazepinacetat og 19 % af patienterne behandlet med placebo bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger i gruppen behandlet med eslicarbazepinacetat var diplopi (5,0 %), døsighed (8,0 %) og opkastning (4,6 %).

Bivirkningsprofilen for eslicarbazepinacetat er generelt ens på tværs af aldersgrupper. I aldersgruppen fra 6 til 11 år var de mest almindelige bivirkninger, der blev observeret hos mere end to patienter behandlet med eslicarbazepinacetat, diplopi (9,5 %) døsighed (7,4 %), svimmelhed (6,3 %), kramper (6,3 %) og kvalme (3,2 %). I aldersgruppen fra 12 til 18 år var det døsighed (7,4 %), opkastning (4,2 %), diplopi (3,2 %) og træthed (3,2 %). Zebinix's sikkerhed hos børn i alderen 6 år og derunder er endnu ikke klarlagt.

Sikkerhedsprofilen for eslicarbazepinacetat var generelt ens mellem voksne og pædiatriske patienter, bortset fra agitation (almindelig, 1,3 %) og abdominalsmerter (almindelig, 2,1 %), der var mere almindelig hos børn end hos voksne. Svimmelhed, døsighed, vertigo, asteni, gangforstyrrelse, tremor, ataksi, balanceforstyrrelse, uskarpt syn, diarré, udslæt og hyponatriæmi var mindre almindelig hos børn end hos voksne. Allergisk dermatitis (ikke almindelig, 0,8 %) blev kun rapporteret i den pædiatriske population.

I den åbne forlængelse til fase III-studiet var data vedrørende den langsigtede sikkerhed hos den pædiatriske population i overensstemmelse med lægemidlets kendte sikkerhedsprofil, og der blev ikke observeret nye problematiske fund.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Efter en overdosis eslicarbazepinacetat er der primært observeret symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. alle typer anfald, status epilepticus) og hjertelidelser (f.eks. hjerterytmie). Der findes ingen specifik antidot. Symptomatisk og understøttende behandling gives efter behov. Eslicarbazepinacetats metabolitter kan om nødvendigt fjernes effektivt med hæmodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, carboxamidderivater. ATC-kode: N03AF04

Virkningsmekanisme

Eslicarbazepinacetats nøjagtige virkningsmekanisme kendes ikke. Imidlertid tyder *in vitro*-elektrofysiologiske studier på, at både eslicarbazepinacetat og dets metabolitter stabiliserer de spændingsafhængige natriumkanalers inaktive tilstand og forhindrer dem i at blive reaktiveret, hvorved fortsat repetitiv neuronal affyring umuliggøres.

Farmakodynamisk virkning

Eslicarbazepinacetat og dets aktive metabolitter forebyggede forekomsten af anfald i ikke-kliniske prædiktive modeller af krampestillende virkning hos mennesker. Hos mennesker udøves eslicarbazepinacetats farmakologiske aktivitet primært gennem den aktive metabolit eslicarbazepin.

Klinisk virkning

Voksen population

Eslicarbazepinacetats virkning som supplerende behandling er påvist i fire dobbeltblinde, placebokontrollerede fase III-studier omfattende 1.703 randomiserede voksne patienter med fokal epilepsi, som var upåvirkelig af behandling med et til tre antiepileptika administreret samtidig.

Oxcarbazepin og felbamat måtte ikke indgå i kombinationsbehandlingen i disse studier. Eslicarbazepinacetat blev undersøgt ved doser på 400 mg (kun i studierne -301 og -302), 800 mg og 1.200 mg en gang dagligt. Eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt og 1.200 mg en gang dagligt var signifikant mere effektive end placebo til at nedsætte hyppigheden af anfald over en 12-ugers vedligeholdelsesperiode. Procentdelen af forsøgspersoner med ≥ 50 % reduktion (1581 analyserede) i anfaldshyppighed i fase III-studierne var 19,3 % for placebo, 20,8 % for eslicarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % for eslicarbazepinacetat 800 mg og 35,3 % for eslicarbazepinacetat 1.200 mg dagligt.

Eslicarbazepinacetats virkning som monoterapi er påvist i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret (carbamazepin-depotformulering) studie med 815 randomiserede voksne patienter med nyligt diagnosticerede fokale epileptiske anfald. Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 800 mg, 1.200 mg og 1.600 mg en gang dagligt. Dosis af den aktive komparator, carbamazepin-depotformulering, var 200 mg, 400 mg og 600 mg to gange dagligt. Alle forsøgspersoner blev randomiseret til laveste dosisniveau, og dosis blev kun øget til næste dosisniveau, hvis forsøgspersonen fik et anfald. Ud af de 815 randomiserede patienter blev 401 patienter behandlet med eslicarbazepinacetat en gang dagligt [271 patienter (67,6 %) forblev på en dosis på 800 mg, 70 patienter (17,5 %) forblev på en dosis på 1.200 mg, og 60 patienter (15,0 %) blev behandlet med 1.600 mg]. I den primære effektanalyse, hvor patienter, der forlod studiet, blev betragtet som ikke-respondenter, blev 71,1 % af forsøgspersonerne i eslicarbazepinacetat-gruppen og 75,6 % af forsøgspersonerne i gruppen med carbamazepin-depotformulering klassificeret som anfaldsfri i løbet af den 26 ugers lange evalueringsperiode (gennemsnitlig risikoforskel -4,28 %, 95 % konfidensinterval: [-10,30; 1,74]). Behandlingseffekten, som blev observeret i den 26 ugers lange evalueringsperiode, blev opretholdt i 1 behandlingsår, idet 64,7 % af forsøgspersonerne, der fik eslicarbazepinacetat, og 70,3 % af forsøgspersonerne, der fik carbamazepin-depotformulering, blev klassificeret som anfaldsfri (gennemsnitlig risikoforskel -5,46 %, 95 % konfidensinterval: [-11,88; 0,97]). I analysen af behandlingssvigt (risiko for krampeanfald) baseret på tid-til-hændelse-analyse (Kaplan-Meier-analyse og Cox-regressionsanalyse) var Kaplan-Meier-estimatet af risiko for krampeanfald 0,06 med carbamazepin og 0,12 med eslicarbazepinacetat i slutningen af evalueringsperioden, og i slutningen af år 1 var risikoen steget til 0,11 med carbamazepin og 0,19 med eslicarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Ved år 1 var sandsynligheden for, at forsøgspersonerne afbrød behandlingen på grund af enten bivirkninger eller manglende virkning, 0,26 for eslicarbazepinacetat og 0,21 for carbamazepin-depotformulering.

Eslicarbazepinacetats virkning ved konvertering til monoterapi er blevet undersøgt i 2 dobbeltblinde, randomiserede, kontrollerede studier med 365 voksne patienter med fokale epileptiske anfald. Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 1.200 mg og 1.600 mg en gang dagligt. Frekvensen for anfaldsfrihed i den 10 uger lange periode med monoterapi var henholdsvis 7,6 % (1.600 mg) og 8,3 % (1.200 mg) i det ene studie og 10,0 % (1.600 mg) og 7,4 % (1.200 mg) i det andet studie.

Ældre population

Sikkerhed og virkning af eslicarbazepinacetat som tillægsbehandling til ældre patienter med fokale epileptiske anfald blev evalueret i ét ikke-kontrolleret studie med en varighed på 26 uger hos 72 ældre patienter (≥ 65 år). Dataene viser, at forekomsten af bivirkninger i denne population (65,3 %) svarer til forekomsten i den generelle population, som er inkluderet i de dobbeltblinde epilepsistudier (66,8 %). De hyppigste individuelle bivirkninger var svimmelhed (12,5 % af forsøgspersonerne), døsighed (9,7 %), træthed, kramper og hyponatriæmi (8,3 % hver), nasofaryngitis (6,9 %) og infektion i de øvre luftveje (5,6 %). I alt 50 ud af de 72 forsøgspersoner, som indgik i studiet, gennemførte den 26 ugers behandlingsperiode, hvilket svarer til en retentionsrate på 69,4 % (se pkt. 4.2 for oplysninger om anvendelse til ældre).

Der foreligger kun begrænsede data for monoterapi hos den ældre population. Kun få forsøgspersoner ($N=27$) over 65 år blev behandlet med eslicarbazepinacetat i monoterapiet.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af eslicarbazepinacetat som tillægsbehandling til børn med fokale epileptiske anfald blev evalueret i ét fase II-studie hos børn i alderen fra 6 til 16 år ($N = 123$) og ét fase III-studie

hos børn i alderen fra 2 til 18 år (N = 304). Begge studier var dobbeltblinde og placebokontrollerede med en varighed på henholdsvis 8 uger (studie 208) og 12 uger (studie 305). Studie 208 omfattede yderligere 2 efterfølgende åbne forlængelsesstudier (1 år i del II og 2 år i del III), og studie 305 omfattede 4 efterfølgende åbne forlængelsesstudier (1 år i del II, III og IV og 2 år i del V). Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 20 og 30 mg/kg/dag op til et maksimum på 1.200 mg/dag. Måldosis var 30 mg/kg/dag i studie 208 og 20 mg/kg/dag i studie 305. Doserne kunne justeres på basis af tolerabilitet og behandlingsrespons.

I den dobbeltblinde periode af fase II-studiet var evaluering af virkning et sekundært formål. Mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens fra baseline til vedligeholdelsesperioden var signifikant ($p < 0,001$) højere med eslicarbazepinacetat (-34,8 %) sammenlignet med placebo (-13,8 %). 42 patienter (50,6 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med 10 patienter (25,0 %) i placebo-gruppen viste respons (≥ 50 % reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens), hvilket resulterede i en signifikant forskel ($p = 0,009$).

I den dobbeltblinde periode af fase III-studiet var mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens med eslicarbazepinacetat (-18,1 % versus baseline) forskellig fra placebo (-8,6 % versus baseline), men ikke statistisk signifikant ($p = 0,2490$). 41 patienter (30,6 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen viste respons sammenlignet med 40 patienter (31,0 %) i placebo-gruppen (≥ 50 % reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens), hvilket resulterede i en ikke-signifikant forskel ($p = 0,9017$). *Post-hoc*-undergruppeanalyser for fase III-studiet blev udført i aldersstrata og over 6 år samt i forhold til dosis. Hos børn over 6 år viste 36 patienter (35,0 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen respons sammenlignet med 29 patienter (30,2 %) i placebo-gruppen ($p = 0,4759$), og mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens var højere i eslicarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med placebo (-24,4 % versus -10,5 %). Forskellen på 13,9 % var dog ikke statistisk signifikant ($p = 0,1040$). I alt 39 % af patienterne i studie 305 blev titreret op til den maksimale mulige dosis (30 mg/kg/dag). Hvis man ser bort fra patienter i alderen 6 år og derunder viste 14 (48,3 %) og 11 (30,6 %) af disse patienter i henholdsvis eslicarbazepinacetat- og placebo-gruppen respons ($p = 0,1514$). Selvom soliditeten af disse *post-hoc*-undergruppeanalyser er begrænset, tyder dataene på en alders- og dosisafhængig stigning i virkningsstørrelse.

I det efterfølgende åbne forlængelsesstudie af 1 års varighed (del II) i fase III-studiet (ITT set N=225) var den totale responsrate 46,7 % (støt stigende fra 44,9 % (uge 1-4) til 57,5 % (uge > 40)). Total median standardiseret anfaldsfrekvens var 6,1 (faldende fra 7,0 (uge 1-4) til 4,0 (uge > 40), hvilket resulterede i en median relativ forskel på -46,7 % i forhold til baseline-perioden). Den mediane relative forskel var større i den tidligere placebo-gruppe (-51,4 %) end i den tidligere ESL-gruppe (-40,4 %). Andelen af patienter med eksacerbation (stigning på ≥ 25 %) sammenlignet med baseline-perioden var 14,2 %.

I de efterfølgende 3 åbne forlængelsesstudier (ITT set N=148) var den samlede responsrate 26,6 % sammenlignet med del III–V ved baseline (dvs. de sidste 4 uger af del II). Total median standardiseret anfaldsfrekvens var 2,4 (hvilket resulterede i en median relativ forskel på -22,9% i forhold til del III–V ved baseline). Den samlede mediane relative reduktion i del I var større hos patienter, der blev behandlet med ESL (-25,8 %) end hos patienter, der blev behandlet med placebo (-16,4 %). Den samlede andel af patienter med eksacerbation (stigning på ≥ 25 %) var 25,7 % sammenlignet med del III–V ved baseline.

Af de 183 patienter, som gennemførte del I og II af studiet, blev 152 patienter inkluderet i del III. 65 af disse patienter havde fået ESL, og 87 af patienterne havde fået placebo i den dobbeltblinde del af studiet. 14 patienter (9,2 %) fuldførte åben behandling med ESL i del V. Den hyppigste årsag til seponering i alle dele af studiet skete efter anmodning af sponsor (30 patienter i del III [19,7 % af patienterne, som deltog i del III], 9 i del IV [9,6 % af patienterne, som deltog i del IV] og 43 i del V [64,2 % af patienterne, som deltog i del V]).

I betragtning af begrænsningerne ved åbne ukontrollerede data blev langtidsrespons over for eslicarbazepinacetat opretholdt i de åbne dele af studiet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zebinix i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af epilepsi med partielle anfald (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Eslicarbazepinacetat omdannes i udstrakt grad til eslicarbazepin. Plasmaniveauet af eslicarbazepinacetat forbliver sædvanligvis under kvantificeringsgrænsen efter oral administration. Eslicarbazepin $C_{\max}$ opnås 2 til 3 timer efter administration ($t_{\max}$). Biotilgængeligheden formodes at være høj, da mængden af metabolitter, der blev genfundet i urin, svarede til over 90 % af dosen af eslicarbazepinacetat.

Biotilgængeligheden (AUC og $C_{\max}$) er sammenlignelig mellem eslicarbazepin administreret oralt som en knust tablet blandet med æblemos og administreret med vand i forhold til en hel tablet.

Distribution

Eslicarbazepins binding til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uafhængig af koncentrationen. *In vitro*-studier har vist, at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes i relevant omfang af tilstedeværelsen af warfarin, diazepam, digoxin, phenytoin og tolbutamid. Bindingen af warfarin, diazepam, digoxin, phenytoin og tolbutamid blev ikke påvirket i signifikant omfang af tilstedeværelsen af eslicarbazepin.

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat omdannes hurtigt og i omfattende grad til den aktive hovedmetabolit eslicarbazepin ved hydrolytisk første-passagemetabolisme. Steady state-plasmakonzentration opnås efter 4 til 5 dages daglig indgift, svarende til en effektiv halveringstid på 20 til 24 timer. I studier med raske forsøgspersoner og voksne epilepsipatienter sås en halveringstid for eslicarbazepin på henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. De mindre metabolitter, der ses i plasma, er R-licarbazepin og oxcarbazepin, som var aktive, samt glukuronsyrekonjugaterne af eslicarbazepinacetat eslicarbazepin, R-licarbazepin og oxcarbazepin.

Eslicarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Eslicarbazepin er en svag inducer af CYP3A4 og har hæmmende egenskaber over for CYP2C19 (som anført i pkt. 4.5).

I studier med eslicarbazepin i friske humane hepatocytter observeredes en svag induktion af glukuronidering, som skyldtes UGT1A1.

Elimination

Eslicarbazepinacetats metabolitter udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne i uændret form og som glukuronidkonjugater. I alt svarer eslicarbazepin og dets glukuronid til over 90 % af den samlede mængde metabolitter, der udskilles i urinen, ca. 2/3 i uændret form og 1/3 som glukuronidkonjugat.

Linearitet/non-linearitet

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er lineær og dosisafhængig i intervallet 400-1.200 mg hos både raske forsøgspersoner og patienter.

Ældre (over 65 år)

Eslicarbazepinacetats farmakokinetiske profil påvirkes ikke hos ældre patienter med kreatininclearance >60 ml/min (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Eslicarbazepinacetats metabolitter udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne. Et studie med voksne patienter med let til svært nedsat nyrefunktion viste, at clearance afhænger af nyrefunktionen. Dosisjustering anbefales under behandling med Zebinix hos patienter, voksne og børn over 6 år, med kreatininclearance <60 ml/min (se pkt. 4.2).

Eslicarbazepinacetat anbefales ikke til børn i alderen fra 2 til 6 år. I denne alder har elimineringsprocessens naturlige aktivitet endnu ikke nået modenhed.

Hæmodialyse fjerner eslicarbazepinacetats metabolitter fra plasma.

Nedsat leverfunktion

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik og metabolisme blev undersøgt hos raske forsøgspersoner og patienter med moderat nedsat leverfunktion efter gentagne orale doser. Moderat nedsat leverfunktion påvirkede ikke eslicarbazepinacetats farmakokinetik. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Køn

Studier med raske forsøgspersoner og patienter viste, at eslicarbazepins farmakokinetik var uafhængig af køn.

Pædiatrisk population

Eslicarbazepinacetat omdannes tilsvarende som hos voksne i kraftig grad til eslicarbazepin. Plasmaniveauerne af eslicarbazepinacetat forbliver sædvanligvis under kvantificeringsgrænsen efter oral administration. Eslicarbazepin $C_{\max}$ opnås 2 til 3 timer efter administration ($t_{\max}$). Det er blevet vist, at kropsvægt har en indvirkning på distributionsvolumen og clearance. Endvidere kunne det ikke udelukkes, at alder spiller en rolle uafhængigt af vægt i forhold til clearance af eslicarbazepinacetat, især for den yngste aldersgruppe (2-6 år).

Børn i alderen 6 år og derunder

Populationsfarmakokinetikken viser, at det i undergruppen med børn i alderen fra 2 til 6 år er nødvendigt med doser på 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag for at opnå eksponeringer, der svarer til de terapeutiske doser på 20 og 30 mg/kg/dag hos børn over 6 år.

Børn over 6 år

Populationsfarmakokinetikken viser, at der observeres sammenlignelig eksponering af eslicarbazepin mellem 20 og 30 mg/kg/dag hos børn over 6 år og voksne ved henholdsvis 800 og 1200 mg eslicarbazepinacetat en gang dagligt (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De bivirkninger, der blev observeret i dyrestudier, indtraf ved eksponeringsniveau, der var betydeligt lavere end det kliniske eksponeringsniveau for eslicarbazepin (den primære og farmakologisk aktive metabolit af eslicarbazepinacetat). Der er således ikke fastsat sikkerhedsmarginer ud fra sammenlignelig eksponering.

Der blev påvist nefrotoksicitet i undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser hos rotter, mens det ikke forekom i undersøgelser hos mus eller hunde, og dette svarer til forværring af spontan kronisk progredierende nefropati hos denne dyreart.

Der sås hepatisk centrilobulær hypertrofi i toksicitetsundersøgelser efter gentagne doser hos mus og rotter og en øget incidens af levertumorer i karcinogenicitetsstudiet hos mus. Disse fund svarer til en induktion af hepatiske mikrosomale enzymer, mens denne virkning ikke sås hos patienter, der fik eslicarbazepinacetat.

Studier med unge dyr

I studier med gentagne doser til unge hunde var toksicitetsprofilen sammenlignelig med den, der observeredes for voksne dyr. I det 10 måneder lange studie observeredes fald i knoglemineralindhold, knogleareal og/eller knoglemineraldensitet i lumbale vertebrae og/eller femur hos højdosis-hundyr ved eksponeringsniveauer, der var lavere end de kliniske eksponeringsniveauer for eslicarbazepin hos børn.

Genotoksicitetsundersøgelser med eslicarbazepinacetat viser ingen særlig risiko for mennesker.

Der observeredes nedsat fertilitet hos hunrotter. De fald i implantationer og levende embryoer, der sås i musefertilitetsstudiet, kan også være tegn på indvirkning på hunlig fertilitet, corpora lutea-antallene blev dog ikke vurderet. Eslicarbazepinacetat var ikke teratogent hos rotten eller kaninen, men det inducerede knogleanomaliteter hos musen. Forsinkede ossifikation, reducerede fostervægte, en stigning i mindre knogle- og viscera-anomalier blev observeret ved maternale toksiske doser i embryotoksicitetsstudier med mus, rotter og kaniner. En forsinket kønsudvikling i F1-generationen blev observeret i peri/postnatale studier med mus og rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Povidon K 29/32
Croscarmellosematrik
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Emballagetype og pakningsstørrelser

6.5

Aluminium/aluminium eller PVC/aluminium blisterkort i æsker med 30 eller 60 tabletter.
HDPE-flasker med børnesikret lukning af polypropylen i æsker med 90 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/514/007-011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21 april 2009

Dato for seneste fornyelse: 22. januar 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 800 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 800 mg eslicarbazepinacetat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvide, aflange tabletter med 'ESL 800' præget på den ene side og delekærv på den anden side med en længde på 19 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zebinix er indiceret som:

- monoterapi til behandling af fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne med nyligt diagnosticeret epilepsi;
- supplerende antiepileptisk behandling til voksne, unge og børn over 6 år med fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Zebinix kan tages som monoterapi eller gives som tillægsbehandling til eksisterende antiepileptisk behandling. Den anbefalede initialdosis er 400 mg en gang dagligt, og den bør øges til 800 mg en gang dagligt efter en eller to uger. Afhængig af den enkelte patients respons kan dosis øges til 1.200 mg en gang dagligt. Nogle patienter i monoterapieregime kan have gavn af en dosis på 1.600 mg en gang dagligt (se pkt. 5.1).

Specielle populationer

Ældre (over 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter, så længe nyrefunktionen ikke er påvirket. På grund af yderst begrænsede data om 1.600 mg som monoterapi til ældre, kan denne dosis ikke anbefales til denne population.

Nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, voksne og børn over 6 år, med nedsat nyrefunktion, og dosis skal justeres i henhold til kreatininclearance (CL_{CR}) som følger:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: Dosisjustering ikke nødvendig.
- $CL_{CR} 30$ - 60 ml/min: Initialdosis på 200 mg (eller 5 mg/kg hos børn over 6 år) én gang dagligt eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos børn over 6 år) hver anden dag i to uger efterfulgt af en daglig dosis på 400 mg (eller 10 mg/kg hos børn over 6 år). Denne dosis kan dog øges afhængigt af den enkelte

- patients respons.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: Brug af Zebinix til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion frarådes pga. utilstrækkelig dokumentation.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2), og brug af lægemidlet til denne patientpopulation frarådes.

Pædiatrisk population

Børn over 6 år

Den anbefalede initialdosis er 10 mg/kg/dag én gang dagligt. Dosis bør øges med stigninger hver eller hver anden uge på 10 mg/kg/dag op til 30 mg/kg/dag baseret på individuel respons. Den maksimale dosis er 1.200 mg én gang dagligt (se pkt. 5.1).

Børn med en kropsvægt på ≥ 60 kg

Børn med en kropsvægt på 60 kg eller mere skal have samme dosis som til voksne.

Eslicarbazepinacetats sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 år og derunder er endnu ikke klarlagt. Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling med hensyn til en dosering.

Administration

Til indtagelse gennem munden.

Zebinix kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

Zebinix kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

For patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan tabletterne umiddelbart før oral administration knuses og blandes med vand eller bløde fødevarer som f.eks. æblemos.

Skift mellem præparater

På baggrund af komparative biotilgængelighedsdata for tabletten og suspensionsformuleringen kan der foretages skift af patienter fra den ene formulering til den anden.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for eslicarbazepinacetat, andre carboxamidderivater (fx carbamazepin, oxcarbazepin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anden eller 3. grads atrioventrikulært blok (AV-blok).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvmodstanker

Der er indberettet selvmodstanker og -adfærd hos patienter i behandling med antiepileptika på en række forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede studier med antiepileptika har også vist en svagt øget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke, og de forhåndenværende data udelukker ikke en mulig øget risiko i forbindelse med eslicarbazepinacetat. Patienten skal derfor monitoreres for tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienten (og patientens omsorgspersoner) bør rådgives om at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd.

Nervesystemet

Eslicarbazepinacetat er sat i forbindelse med visse bivirkninger i centralnervesystemet, fx svimmelhed

og døsigthed, som kan øge forekomsten af tilskadekomst.

Andre advarsler og forsigtighedsregler

Hvis Zebinix skal seponeres, anbefales det at gøre det gradvist for at mindske risikoen for øget anfaldshyppighed.

Hudreaktioner

Udslæt forekom som bivirkning hos 1,2 % af den samlede population, der blev behandlet med Zebinix, i kliniske studier med epilepsipatienter. Tilfælde af urticaria og angioødem er blevet rapporteret hos patienter, der tager Zebinix. Angioødem i forbindelse med overfølsomhed/anafylaktisk reaktion forbundet med laryngeal ødem kan være letalt. Hvis der opstår symptomer på overfølsomhed, skal eslicarbazepinacetat straks seponeres, og alternativ behandling indledes.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) samt lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller letale, er rapporteret efter markedsføring ved behandling med Zebinix. Patienterne skal ved ordination informeres om tegnene og symptomerne og monitoreres nøje for hudreaktioner. Zebinix skal straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes (efter behov), hvis der opstår tegn og symptomer der tyder på disse reaktioner. Hvis patienterne har udviklet sådanne reaktioner, må behandling med Zebinix ikke genoptages hos disse patienter på noget tidspunkt.

HLA-B*1502-allel – personer af hankinesisk, thailandsk og anden asiatisk oprindelse

Forekomst af HLA-B*1502 hos personer af hankinesisk eller thailandsk oprindelse er vist at være stærkt forbundet med risikoen for at udvikle de alvorlige hudreaktioner, der er kendt som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), når disse personer behandles med carbamazepin. Den kemiske struktur af eslicarbazepinacetat ligner carbamazepins, og det er muligt, at patienter, der er positive for HLA-B*1502, også kan være i risiko for at udvikle SJS efter behandling med eslicarbazepinacetat. Omkring 10 % af personer af hankinesisk og thailandsk oprindelse er bærere af HLA-B*1502-allelen. Hvis det er muligt, bør disse personer screenes for allelen, før behandling med carbamazepin eller kemisk beslægtede aktive stoffer påbegyndes. Hvis patienter af disse etniske oprindelser testes positive for HLA-B*1502-allelen, bør anvendelse af eslicarbazepinacetat kun overvejes, hvis fordelene forventes at opveje risikoen.

På grund af hyppigheden af HLA-B*1502-allelen i andre asiatiske befolkningsgrupper (fx over 15 % i Filippinerne og Malaysia) bør gen test for tilstedeværelsen af denne allel overvejes hos risiko populationer.

HLA-A*3101-allel – personer af europæisk og japansk oprindelse

Nogle data tyder på, at HLA-A*3101 er forbundet med en øget risiko for carbamazepin-inducerede kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons Syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddel-associeret udslæt med eosinofili (DRESS), eller de mindre alvorlige akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært udslæt hos individer af europæisk og japansk oprindelse.

Hyppigheden af HLA-A*3101-allelen varierer meget mellem etniske befolkningsgrupper.

HLA-A*3101-allelen har en prævalens på 2 til 5 % i den europæiske befolkning og på omkring 10 % i den japanske befolkning.

Tilstedeværelse af HLA-A*3101-allelen kan øge risikoen for carbamazepin-inducerede hudreaktioner (for det meste mindre alvorlige) fra 5 % i den samlede befolkning til 26 % blandt personer af europæisk oprindelse, hvorimod dens fravær reducerer risikoen fra 5 % til 3,8 %.

Der er utilstrækkelige data til at understøtte en anbefaling af HLA-A*3101-screening før behandling med carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler.

Hvis patienter af europæisk eller japansk oprindelse vides at være positive for HLA-A*3101-allelen, bør anvendelse af carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler kun overvejes, hvis fordelene forventes at overstige risikoen.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi er indberettet som en bivirkning hos 1,5 % af de patienter, der fik Zebinix. Hyponatriæmi er asymptomatisk i det fleste tilfælde, men det kan dog være ledsaget af kliniske symptomer så som tiltagende anfald, konfusion, bevidsthedssvækkelse. Hyppigheden af hyponatriæmi steg med stigende doser eslicarbazepinacetat. Hos patienter med eksisterende nyresygdom, der medførte hyponatriæmi, eller patienter i samtidig behandling med lægemidler, der i sig selv kan føre til hyponatriæmi (fx diuretika, desmopressin, carbamazepin), bør serumkoncentrationen af natrium undersøges før og under behandling med eslicarbazepinacetat. Endvidere bør serumnatrium måles, hvis der opstår kliniske tegn på hyponatriæmi. Ud over dette bør natriumniveauet kontrolleres ved rutinemæssige laboratorieundersøgelser. I tilfælde af klinisk relevant hyponatriæmi skal eslicarbazepinacetat seponeres.

PR-interval

Der er observeret forlænget PR-interval i kliniske studier med eslicarbazepinacetat. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med medicinske tilstande (fx lavt thyroxinniveau, kardiale ledningsforstyrrelser), eller ved samtidig brug af lægemidler, der normalt forbindes med PR-forlængelse.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, og dosis skal justeres i henhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2). Zebinix bør ikke anvendes til patienter med $CL_{CR} < 30$ ml/min pga. manglende dokumentation.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede kliniske data fra patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, og der mangler kliniske data fra patienter med alvorligt nedsat leverfunktion. Derfor bør eslicarbazepinacetat anvendes med forsigtighed hos patienter, hvor leverfunktionen er nedsat i let til moderat grad, mens Zebinix ikke bør anvendes til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Eslicarbazepinacetat omdannes i udstrakt grad til eslicarbazepin, der hovedsageligt elimineres ved omdannelse til glukuronid. I *in vitro*-undersøgelser har eslicarbazepin vist sig som en svag induktor af CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* udviste eslicarbazepin en inducerende virkning på metabolismen af lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres via CYP3A4 (fx simvastatin). Derfor kan det være nødvendigt at øge dosis af lægemidler, der især metaboliseres af CYP3A4, når de anvendes sammen med eslicarbazepinacetat. *In vivo* kan eslicarbazepin inducere metabolismen af lægemidler, der især udskilles ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved indledning eller seponering af behandling med Zebinix eller ændring af dosis kan det tage 2-3 uger atter at opnå enzymaktivitet. Der skal tages højde for denne forhaling, når Zebinix anvendes umiddelbart før eller i kombination med andre lægemidler, der kræver dosisjustering, når de gives sammen med Zebinix. Eslicarbazepin virker hæmmende på CYP2C19. Der kan derfor opstå interaktion ved samtidig administration af høje doser eslicarbazepinacetat og lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2C19 (fx phenytoin).

Interaktion med andre antiepileptika

Carbamazepin

I et studie med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt og carbamazepin 400 mg to gange dagligt et gennemsnitligt fald på 32 % i eksponeringen for den aktive metabolit eslicarbazepin, hvilket formentligt skyldtes induktion af

glukuronidering. Der sås ingen ændringer i eksponeringen for carbamazepin eller dets metabolit carbamazepinepoxid. Afhængigt af den enkelte patients respons skal dosis af eslicarbazepinacetat muligvis øges, hvis det anvendes sammen med carbamazepin. Resultater fra studier med patienter viste, at samtidig behandling øger risikoen for følgende bivirkninger: Diplopi, koordinationsbesvær og svimmelhed. Det kan ikke udelukkes, at der er risiko for en øget forekomst af andre specifikke bivirkninger ved samtidig administration af carbamazepin og eslicarbazepinacetat.

Phenytoin

I et studie med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og phenytoin et gennemsnitligt fald på 31-33 % i eksponeringen for den aktive metabolit eslicarbazepin, der sandsynligvis skyldtes induktion af glukuronidering, og en gennemsnitlig stigning på 31-35 % i eksponeringen for phenytoin, sandsynligvis pga. hæmning af CYP2C19. Afhængigt af den enkelte patients respons kan det være nødvendigt at øge doseringen af eslicarbazepinacetat og nedsætte doseringen af phenytoin.

Lamotrigin

Metabolismen for både eslicarbazepin og lamotrigin finder især sted ved glukuronidering, hvorfor interaktion kunne forventes. Et studie med administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt til raske forsøgspersoner viste en mindre gennemsnitlig farmakokinetisk interaktion (eksponering for lamotrigin faldt med 15 %) mellem eslicarbazepinacetat og lamotrigin, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig. På grund af interindividuel variation kan virkningen være klinisk relevant hos nogle individer.

Topiramat

I et studie med samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og topiramat til raske forsøgspersoner sås ingen signifikant ændring i eksponeringen for eslicarbazepin, mens der sås et 18 % fald i eksponeringen for topiramat, sandsynligvis pga. nedsat biotilgængelighed af topiramat. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En populationsfarmakokinetisk analyse af fase III-studier med voksne epilepsipatienter indikerede, at samtidig administration af valproat eller levetiracetam ikke påvirkede eksponeringen for eslicarbazepin, men dette er ikke verificeret i konventionelle interaktionsundersøgelser.

Oxcarbazepin

Eslicarbazepinacetat anbefales ikke sammen med oxcarbazepin, da dette kan forårsage overeksponering for de aktive metabolitter.

Andre lægemidler

Orale kontraktiva

Administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt til kvindelige forsøgspersoner, som brugte et oralt kontraktivum af kombinationstypen, viste et gennemsnitligt fald på henholdsvis 37 % og 42 % i systemisk eksponering for levonorgestrel og ethinylestradiol, sandsynligvis pga. induktion af CYP3A4. Kvinder i den fertile alder skal derfor benytte tilstrækkelig kontraktion under behandling med Zebinix og frem til afslutningen på den aktuelle menstruationscyklus efter endt behandling (se pkt. 4.6).

Simvastatin

I et studie med raske forsøgspersoner sås en gennemsnitlig fald på 50 % i den systemiske eksponering for simvastatin, når det blev anvendt sammen med eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt, hvilket sandsynligvis skyldtes induktion af CYP3A4. Det kan være nødvendigt at øge dosis af simvastatin, når det anvendes samtidig med eslicarbazepinacetat.

Rosuvastatin

Der var et gennemsnitligt fald på 36-39 % i systemisk eksponering hos raske forsøgspersoner ved indgivelse samtidig med eslicarbazepinacetat 1.200 mg én gang dagligt. Mekanismen bag denne

reduktion kendes ikke, men kan skyldes interferens fra transporteraktivitet for rosuvastatin alene eller i kombination med induktion af dets metabolisme. Da forholdet mellem eksponering og lægemiddelaktivitet er uklart, anbefales det at monitorere behandlingsresponsen (fx kolesteroltal).

Warfarin

Samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og warfarin viste et lille (23 %), men statistisk signifikant fald i eksponeringen for S-warfarin. Der sås ingen virkning på R-warfarins farmakokinetik eller på koagulationen. På grund af interindividuel variation i interaktionen skal INR dog monitoreres i de første uger efter indledning eller afslutning af samtidig behandling med warfarin og eslicarbazepinacetat.

Digoxin

I et studie med raske forsøgspersoner havde eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt ingen effekt på digoxins farmakokinetik, hvilket tyder på, at eslicarbazepinacetat ikke har nogen effekt på transportproteinet P-glykoprotein.

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)

Da eslicarbazepinacetat er strukturelt beslægtet med tricykliske antidepressiva, er interaktion mellem eslicarbazepinacetat og MAO-hæmmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

Det er påvist, at hos børn af kvindelige epileptikere, der får en antiepileptisk behandling, fordobles eller tredobles prævalensen af misdannelser i forhold til forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. De hyppigst rapporterede misdannelser er hareskår, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Alle fertile kvinder, der får antiepileptisk behandling, bør informeres af en speciallæge om den potentielle risiko for et foster som følge af både krampeanfald og antiepileptisk behandling. Dette gælder især kvinder, der planlægger at blive gravide, og kvinder, som er gravide. En brat seponering af behandling med antiepileptikum (AED) bør undgås, da det kan føre til anfald, som kunne have alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn.

Monoterapi foretrækkes til behandling af epilepsi under graviditet, når det er muligt, da behandling med flere AED'er kan være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi afhængig af de anvendte AED'er.

Der er observeret neuroudviklingsmæssige forstyrrelser hos børn af mødre med epilepsi, der får en antiepileptisk behandling. Der foreligger ingen data for eslicarbazepinacetat vedrørende denne risiko.

Fertile kvinder/kontrception

Fertile kvinder skal bruge sikker kontrception under behandling med eslicarbazepinacetat. Interaktion ved samtidig behandling med eslicarbazepinacetat og orale kontraceptionsmidler nedsætter den kontrceptionelle sikkerhed. Derfor bør anden sikker kontrception anvendes under behandling med eslicarbazepinacetat og frem til afslutningen på den aktuelle menstruationscyklus efter endt behandling. Fertile kvinder skal rådgives om anvendelse af andre sikre kontraceptionsmetoder. Der bør anvendes mindst én sikker kontraceptionsmetode (såsom en spiral) eller to komplementerende former for kontrception, herunder en barriere metode. Der bør i hvert enkelt tilfælde tages individuelle hensyn ved inddragelse af patienten i diskussionen ved valg af kontraceptionsmetode.

Risiko i forbindelse med eslicarbazepinacetat

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af eslicarbazepinacetat til gravide kvinder. Dyreforesøg har påvist reproduktionstoksicitet (se Fertilitet, pkt. 5.3). Risikoen hos mennesker (herunder større medfødte misdannelser, neuroudviklingsmæssige forstyrrelser og andre reproduktionstoksiske

virksomheder) er ukendte.

Eslicarbazepinacetat bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det efter en nøje overvejelse af alternative egnede behandlingsmuligheder vurderes, at fordelene opvejer risikoen.

Hvis en kvinde i behandling med eslicarbazepinacetat bliver gravid eller planlægger graviditet, skal brug af Zebinix atter overvejes grundigt. Den mindste effektive dosis bør gives, og om muligt bør der vælges monoterapi - i hvert fald i de første tre måneder af graviditeten. Patienten bør rådgives om den øgede risiko for misdannelser og få tilbudt antenatal screening.

Monitorering og profylakse

Antiepileptiske lægemidler kan medvirke til folinsyremangel, som kan være en medvirkende årsag til fosterskader. Det anbefales at give folinsyretilskud før og under graviditet. Effekten af dette tilskud er ikke dokumenteret, og gravide kvinder kan derfor få tilbudt en særlig antenatal udredning, også selv om de får tilskud af folinsyre.

Nyfødte

Der er indberettet blødningsforstyrrelser, der skyldes antiepileptika, hos nyfødte. Til forebyggelse af dette bør der for en sikkerheds skyld gives K1-vitamin til kvinder i de sidste uger af graviditeten og til nyfødte.

Amning

Det er ukendt, om eslicarbazepinacetat/metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at eslicarbazepin udskilles i moderdyrets mælk. Da det ikke kan udelukkes, at der foreligger en risiko for brystbarnet, bør amningen ophøre under behandling med eslicarbazepinacetat.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af eslicarbazepinacetat på human fertilitet. Dyrestudier har vist nedsat fertilitet efter behandling med eslicarbazepinacetat (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Zebinix påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle patienter kan opleve svimmelhed, døsighed eller synsforstyrrelser, særligt ved indledning af behandlingen. Patienterne skal derfor orienteres om, at deres fysiske og/eller mentale evne til at betjene maskiner eller færdes i trafikken kan være svækket, og at det bør undgås, indtil det er fastslået, at deres evne til at udføre disse aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier (supplerende behandling og monoterapi) blev 2.434 patienter med fokale epileptiske anfald behandlet med eslicarbazepinacetat (1.983 voksne patienter og 451 pædiatriske patienter) og 51 % af disse patienter oplevede bivirkninger.

Bivirkningernes styrke var sædvanligvis let til moderat, og de forekom hovedsagelig i løbet af de første ugers behandling med eslicarbazepinacetat.

De risici, der er blevet identificeret for Zebinix er hovedsagelig klassebaserede, dosisafhængige bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret i placebokontrollerede studier med tillægsbehandling med voksne epilepsipatienter og i et aktivt kontrolleret monoterapi-studie, der sammenlignede eslicarbazepinacetat med carbamazepin-depotformulering, var svimmelhed, døsighed, hovedpine og kvalme. Størsteparten af bivirkningerne blev rapporteret hos <3 % af forsøgspersonerne i en given behandlingsgruppe.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) samt lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapporteret efter markedsføring ved behandling med Zebinix (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er forbundet med eslicarbazepinacetat og observeret i kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring, er anført i nedenstående tabel.

Der er benyttet følgende konvention til klassificering af bivirkningerne: meget almindelige $\geq 1/10$, almindelige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, ikke almindelige $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ og ikke kendte (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe vises bivirkningerne med faldende alvorlighed.

Tabel 1: Behandlingsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med Zebinix og observeret i kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring

Systemorganklasse	Meget almindelige	Almindelige	Ikke almindelige	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Anæmi	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet			Overfølsomhed	
Det endokrine system			Hypothyroidisme	
Metabolisme og ernæring		Hyponatriæmi, nedsat appetit	Forstyrrelser i elektrolytbalancen, dehydrering, hypokloræmi	Uhensigtsmæssigt ADH-sekretionslignende syndrom med tegn og symptomer som letargi, kvalme, svimmelhed, reduceret osmolalitet i serum (blod) , opkastning, hovedpine, forvirring eller andre neurologiske tegn og symptomer
Psykiske forstyrrelser		Insomni	Psykose, apati, depression, nervøsitet, agitation, irritabilitet, nedsat opmærksomhed/hyperaktivitet, konfusion, stemningslabilitet, grådlibilitet, psykomotorisk retardering, angst	

Nervesystemet	Svimmelhed, døsighed	Hovedpine, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, ataksi, balanceforstyrrelser	Koordinationsbesvær, svækket hukommelse, amnesi, hypersomni, sedation, afasi, dysæstesi, dystoni, apati, lugtforstyrrelser, cerebralt syndrom, kramper, perifer neuropati, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, brændende fornemmelse, paræstesi, migræne	
Øjne		Diplopi, uskarpt syn	Nedsat syn, oscillopsi, forstyrrelser i binokulært syn, okulær hyperæmi	
Øre og labyrint		Vertigo	Hypoacusis, tinnitus	
Hjerte			Palpitationer, bradykardi	
Vaskulære sygdomme			Hypertension (inklusive hypertensiv krise), hypotension, ortostatisk hypotension, <i>flushing</i> , kolde ekstremiteter	
Luftveje, thorax og mediastinum			Epistaxis, smerter i brystet	
Mave-tarm-kanalen		Kvalme, opkastning, diarré	Obstipation, dyspepsi, gastritis, abdominalsmerter, mundtørhed, abdominalgener, oppustethed, gingivitis, melæna, tandpine	Pankreatitis
Lever og galdeveje			Lever sygdom	
Hud og subkutane væv		Udslæt	Alopeci, tør hud, hyperhidrose, erytem, hudlidelser, pruritus, allergisk dermatitis	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv			Myalgi, forstyrrelse i knoglemetabolismen, muskelsvaghed, ekstremitetssmerter	
Nyrer og urinveje			Urinvejsinfektion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed, gangforstyrrelser, asteni	Utilpashed, kuldegysninger, perifere ødemer	
Undersøgelser		Vægtstigning	Blodtryksfald, vægttab, forhøjet blodtryk, fald i serumnatrium, nedsat indhold af chlorid i blodet, øget osteocalcin, fald i hæmatokritværdier, fald i hæmoglobinværdier, forhøjede leverenzzymer	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Lægemiddelstoksicitet, fald, brandsår	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Øjne og nervesystemet

Hos patienter i samtidig behandling med carbamazepin og eslicarbazepinacetat i placebokontrollerede studier blev følgende bivirkninger observeret: diplopi (11,4 % af forsøgspersoner med samtidig carbamazepin, 2,4 % af forsøgspersoner uden samtidig carbamazepin), abnorm koordination (6,7 % med samtidig carbamazepin, 2,7 % uden samtidig carbamazepin) og svimmelhed (30,0 % med samtidig carbamazepin, 11,5 % uden samtidig carbamazepin), se pkt. 4.5.

PR-interval

Brug af eslicarbazepinacetat er sat i forbindelse med et forlænget PR-interval. Der kan opstå bivirkninger, som forbindes med forlængelse af PR-intervallet (fx AV-blok, synkope, bradykardi).

Klasserelaterede bivirkninger

Der blev ikke observeret sjældne bivirkninger så som knoglemarvsdepression, anafylaktiske reaktioner, systemisk lupus erythematosus eller alvorlig arytmi under placebo-kontrollerede studier som led i epilepsiprogrammet med eslicarbazepinacetat. De er dog indberettet for oxcarbazepin, og det kan derfor ikke udelukkes, at de kan forekomme efter behandling med eslicarbazepinacetat.

Der har været rapporter om nedsat knoglemineraltæthed, osteopeni, osteoporose og frakturer hos patienter i langvarig behandling med de strukturelt relaterede antiepileptika carbamazepin og oxcarbazepin. Den mekanisme, der påvirker knoglemetabolismen, er ikke identificeret.

Pædiatrisk population

I placebokontrollerede studier, der inkluderede patienter i alderen fra 2 til 18 år med fokale epileptiske anfald (238 patienter behandlet med eslicarbazepinacetat og 189 med placebo), oplevede 35,7 % af patienterne behandlet med eslicarbazepinacetat og 19 % af patienterne behandlet med placebo bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger i gruppen behandlet med eslicarbazepinacetat var diplopi (5,0 %), døsighed (8,0 %) og opkastning (4,6 %).

Bivirkningsprofilen for eslicarbazepinacetat er generelt ens på tværs af aldersgrupper. I aldersgruppen fra 6 til 11 år var de mest almindelige bivirkninger, der blev observeret hos mere end to patienter behandlet med eslicarbazepinacetat, diplopi (9,5 %) døsighed (7,4 %), svimmelhed (6,3 %), kramper (6,3 %) og kvalme (3,2 %). I aldersgruppen fra 12 til 18 år var det døsighed (7,4 %), opkastning (4,2 %), diplopi (3,2 %) og træthed (3,2 %). Zebinix's sikkerhed hos børn i alderen 6 år og derunder er endnu ikke klarlagt.

Sikkerhedsprofilen for eslicarbazepinacetat var generelt ens mellem voksne og pædiatriske patienter, bortset fra agitation (almindelig, 1,3 %) og abdominalsmerter (almindelig, 2,1 %), der var mere almindelig hos børn end hos voksne. Svimmelhed, døsighed, vertigo, asteni, gangforstyrrelse, tremor, ataksi, balanceforstyrrelse, uskarpt syn, diarré, udslæt og hyponatriæmi var mindre almindelig hos børn end hos voksne. Allergisk dermatitis (ikke almindelig, 0,8 %) blev kun rapporteret i den pædiatriske population.

I den åbne forlængelse til fase III-studiet var data vedrørende den langsigtede sikkerhed hos den pædiatriske population i overensstemmelse med lægemidlets kendte sikkerhedsprofil, og der blev ikke observeret nye problematiske fund.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Efter en overdosis eslicarbazepinacetat er der primært observeret symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. alle typer anfald, status epilepticus) og hjertelidelser (f.eks. hjerterytmie). Der findes ingen specifik antidot. Symptomatisk og understøttende behandling gives efter behov. Eslicarbazepinacetats metabolitter kan om nødvendigt fjernes effektivt med hæmodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, carboxamidderivater. ATC-kode: N03AF04

Virkningsmekanisme

Eslicarbazepinacetats nøjagtige virkningsmekanisme kendes ikke. Imidlertid tyder *in vitro*-elektrofysiologiske studier på, at både eslicarbazepinacetat og dets metabolitter stabiliserer de spændingsafhængige natriumkanalers inaktive tilstand og forhindrer dem i at blive reaktiveret, hvorved fortsat repetitiv neuronal affyring umuliggøres.

Farmakodynamisk virkning

Eslicarbazepinacetat og dets aktive metabolitter forebyggede forekomsten af anfald i ikke-kliniske prædiktive modeller af krampestillende virkning hos mennesker. Hos mennesker udøves eslicarbazepinacetats farmakologiske aktivitet primært gennem den aktive metabolit eslicarbazepin.

Klinisk virkning

Voksen population

Eslicarbazepinacetats virkning som supplerende behandling er påvist i fire dobbeltblinde, placebokontrollerede fase III-studier omfattende 1.703 randomiserede voksne patienter med fokal epilepsi, som var upåvirkelig af behandling med et til tre antiepileptika administreret samtidig.

Oxcarbazepin og felbamat måtte ikke indgå i kombinationsbehandlingen i disse studier. Eslicarbazepinacetat blev undersøgt ved doser på 400 mg (kun i studierne -301 og -302), 800 mg og 1.200 mg en gang dagligt. Eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt og 1.200 mg en gang dagligt var signifikant mere effektive end placebo til at nedsætte hyppigheden af anfald over en 12-ugers vedligeholdelsesperiode. Procentdelen af forsøgspersoner med ≥ 50 % reduktion (1581 analyserede) i anfaldshyppighed i fase III-studierne var 19,3 % for placebo, 20,8 % for eslicarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % for eslicarbazepinacetat 800 mg og 35,3 % for eslicarbazepinacetat 1.200 mg dagligt.

Eslicarbazepinacetats virkning som monoterapi er påvist i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret (carbamazepin-depotformulering) studie med 815 randomiserede voksne patienter med nyligt diagnosticerede fokale epileptiske anfald. Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 800 mg, 1.200 mg og 1.600 mg en gang dagligt. Dosis af den aktive komparator, carbamazepin-depotformulering, var 200 mg, 400 mg og 600 mg to gange dagligt. Alle forsøgspersoner blev randomiseret til laveste dosisniveau, og dosis blev kun øget til næste dosisniveau, hvis forsøgspersonen fik et anfald. Ud af de 815 randomiserede patienter blev 401 patienter behandlet med eslicarbazepinacetat en gang dagligt [271 patienter (67,6 %) forblev på en dosis på 800 mg, 70 patienter (17,5 %) forblev på en dosis på 1.200 mg, og 60 patienter (15,0 %) blev behandlet med 1.600 mg]. I den primære effektanalyse, hvor patienter, der forlod studiet, blev betragtet som ikke-responder, blev 71,1 % af forsøgspersonerne i eslicarbazepinacetat-gruppen og 75,6 % af forsøgspersonerne i gruppen med carbamazepin-depotformulering klassificeret som anfaldsfri i løbet af den 26 ugers lange evalueringsperiode (gennemsnitlig risikoforskel -4,28 %, 95 % konfidensinterval: [-10,30; 1,74]). Behandlingseffekten, som blev observeret i den 26 ugers lange evalueringsperiode, blev opretholdt i 1 behandlingsår, idet 64,7 % af forsøgspersonerne, der fik eslicarbazepinacetat, og 70,3 % af forsøgspersonerne, der fik carbamazepin-depotformulering, blev klassificeret som anfaldsfri (gennemsnitlig risikoforskel -5,46 %, 95 % konfidensinterval: [-11,88; 0,97]). I analysen af behandlingssvigt (risiko for krampeanfald) baseret på tid-til-hændelse-analyse (Kaplan-Meier-analyse og Cox-regressionsanalyse) var Kaplan-Meier-estimatet af risiko for krampeanfald 0,06 med carbamazepin og 0,12 med eslicarbazepinacetat i slutningen af evalueringsperioden, og i slutningen af år 1 var risikoen steget til 0,11 med carbamazepin og 0,19 med eslicarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Ved år 1 var sandsynligheden for, at forsøgspersonerne afbrød behandlingen på grund af enten bivirkninger eller manglende virkning, 0,26 for eslicarbazepinacetat og 0,21 for carbamazepin-depotformulering.

Eslicarbazepinacetats virkning ved konvertering til monoterapi er blevet undersøgt i 2 dobbeltblinde, randomiserede, kontrollerede studier med 365 voksne patienter med fokale epileptiske anfald. Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 1.200 mg og 1.600 mg en gang dagligt. Frekvensen for anfaldsfrihed i den 10 uger lange periode med monoterapi var henholdsvis 7,6 % (1.600 mg) og 8,3 % (1.200 mg) i det ene studie og 10,0 % (1.600 mg) og 7,4 % (1.200 mg) i det andet studie.

Ældre population

Sikkerhed og virkning af eslicarbazepinacetat som tillægsbehandling til ældre patienter med fokale epileptiske anfald blev evalueret i ét ikke-kontrolleret studie med en varighed på 26 uger hos 72 ældre patienter (≥ 65 år). Dataene viser, at forekomsten af bivirkninger i denne population (65,3 %) svarer til forekomsten i den generelle population, som er inkluderet i de dobbeltblinde epilepsistudier (66,8 %). De hyppigste individuelle bivirkninger var svimmelhed (12,5 % af forsøgspersonerne), døsighed (9,7 %), træthed, kramper og hyponatriæmi (8,3 % hver), nasofaryngitis (6,9 %) og infektion i de øvre luftveje (5,6 %). I alt 50 ud af de 72 forsøgspersoner, som indgik i studiet, gennemførte den 26 ugers behandlingsperiode, hvilket svarer til en retentionsrate på 69,4 % (se pkt. 4.2 for oplysninger om anvendelse til ældre).

Der foreligger kun begrænsede data for monoterapi hos den ældre population. Kun få forsøgspersoner ($N=27$) over 65 år blev behandlet med eslicarbazepinacetat i monoterapiet.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af eslicarbazepinacetat som tillægsbehandling til børn med fokale epileptiske anfald blev evalueret i ét fase II-studie hos børn i alderen fra 6 til 16 år ($N = 123$) og ét fase III-studie

hos børn i alderen fra 2 til 18 år (N = 304). Begge studier var dobbeltblinde og placebokontrollerede med en varighed på henholdsvis 8 uger (studie 208) og 12 uger (studie 305). Studie 208 omfattede yderligere 2 efterfølgende åbne forlængelsesstudier (1 år i del II og 2 år i del III), og studie 305 omfattede 4 efterfølgende åbne forlængelsesstudier (1 år i del II, III og IV og 2 år i del V). Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 20 og 30 mg/kg/dag op til et maksimum på 1.200 mg/dag. Måldosis var 30 mg/kg/dag i studie 208 og 20 mg/kg/dag i studie 305. Doserne kunne justeres på basis af tolerabilitet og behandlingsrespons.

I den dobbeltblinde periode af fase II-studiet var evaluering af virkning et sekundært formål. Mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens fra baseline til vedligeholdelsesperioden var signifikant ($p < 0,001$) højere med eslicarbazepinacetat (-34,8 %) sammenlignet med placebo (-13,8 %). 42 patienter (50,6 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med 10 patienter (25,0 %) i placebo-gruppen viste respons (≥ 50 % reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens), hvilket resulterede i en signifikant forskel ($p = 0,009$).

I den dobbeltblinde periode af fase III-studiet var mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens med eslicarbazepinacetat (-18,1 % versus baseline) forskellig fra placebo (-8,6 % versus baseline), men ikke statistisk signifikant ($p = 0,2490$). 41 patienter (30,6 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen viste respons sammenlignet med 40 patienter (31,0 %) i placebo-gruppen (≥ 50 % reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens), hvilket resulterede i en ikke-signifikant forskel ($p = 0,9017$). *Post-hoc*-undergruppeanalyser for fase III-studiet blev udført i aldersstrata og over 6 år samt i forhold til dosis. Hos børn over 6 år viste 36 patienter (35,0 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen respons sammenlignet med 29 patienter (30,2 %) i placebo-gruppen ($p = 0,4759$), og mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens var højere i eslicarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med placebo (-24,4 % versus -10,5 %). Forskellen på 13,9 % var dog ikke statistisk signifikant ($p = 0,1040$). I alt 39 % af patienterne i studie 305 blev titreret op til den maksimale mulige dosis (30 mg/kg/dag). Hvis man ser bort fra patienter i alderen 6 år og derunder viste 14 (48,3 %) og 11 (30,6 %) af disse patienter i henholdsvis eslicarbazepinacetat- og placebo-gruppen respons ($p = 0,1514$). Selvom soliditeten af disse *post-hoc*-undergruppeanalyser er begrænset, tyder dataene på en alders- og dosisafhængig stigning i virkningsstørrelse.

I det efterfølgende åbne forlængelsesstudie af 1 års varighed (del II) i fase III-studiet (ITT set N=225) var den totale responsrate 46,7 % (støt stigende fra 44,9 % (uge 1-4) til 57,5 % (uge > 40)). Total median standardiseret anfaldsfrekvens var 6,1 (faldende fra 7,0 (uge 1-4) til 4,0 (uge > 40), hvilket resulterede i en median relativ forskel på -46,7 % i forhold til baseline-perioden). Den mediane relative forskel var større i den tidligere placebo-gruppe (-51,4 %) end i den tidligere ESL-gruppe (-40,4 %). Andelen af patienter med eksacerbation (stigning på ≥ 25 %) sammenlignet med baseline-perioden var 14,2 %.

I de efterfølgende 3 åbne forlængelsesstudier (ITT set N=148) var den samlede responsrate 26,6 % sammenlignet med del III–V ved baseline (dvs. de sidste 4 uger af del II). Total median standardiseret anfaldsfrekvens var 2,4 (hvilket resulterede i en median relativ forskel på -22,9% i forhold til del III–V ved baseline). Den samlede mediane relative reduktion i del I var større hos patienter, der blev behandlet med ESL (-25,8 %) end hos patienter, der blev behandlet med placebo (-16,4 %). Den samlede andel af patienter med eksacerbation (stigning på ≥ 25 %) var 25,7 % sammenlignet med del III–V ved baseline.

Af de 183 patienter, som gennemførte del I og II af studiet, blev 152 patienter inkluderet i del III. 65 af disse patienter havde fået ESL, og 87 af patienterne havde fået placebo i den dobbeltblinde del af studiet. 14 patienter (9,2 %) fuldførte åben behandling med ESL i del V. Den hyppigste årsag til seponering i alle dele af studiet skete efter anmodning af sponsor (30 patienter i del III [19,7 % af patienterne, som deltog i del III], 9 i del IV [9,6 % af patienterne, som deltog i del IV] og 43 i del V [64,2 % af patienterne, som deltog i del V]).

I betragtning af begrænsningerne ved åbne ukontrollerede data blev langtidsrespons over for eslicarbazepinacetat opretholdt i de åbne dele af studiet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zebinix i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af epilepsi med partielle anfald (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Eslicarbazepinacetat omdannes i udstrakt grad til eslicarbazepin. Plasmaniveauet af eslicarbazepinacetat forbliver sædvanligvis under kvantificeringsgrænsen efter oral administration. Eslicarbazepin $C_{\max}$ opnås 2 til 3 timer efter administration ($t_{\max}$). Biotilgængeligheden formodes at være høj, da mængden af metabolitter, der blev genfundet i urin, svarede til over 90 % af dosen af eslicarbazepinacetat.

Biotilgængeligheden (AUC og $C_{\max}$) er sammenlignelig mellem eslicarbazepin administreret oralt som en knust tablet blandet med æblemos og administreret med vand i forhold til en hel tablet.

Distribution

Eslicarbazepins binding til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uafhængig af koncentrationen. *In vitro*-studier har vist, at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes i relevant omfang af tilstedeværelsen af warfarin, diazepam, digoxin, phenytoin og tolbutamid. Bindingen af warfarin, diazepam, digoxin, phenytoin og tolbutamid blev ikke påvirket i signifikant omfang af tilstedeværelsen af eslicarbazepin.

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat omdannes hurtigt og i omfattende grad til den aktive hovedmetabolit eslicarbazepin ved hydrolytisk første-passagemetabolisme. Steady state-plasmakonzentration opnås efter 4 til 5 dages daglig indgift, svarende til en effektiv halveringstid på 20 til 24 timer. I studier med raske forsøgspersoner og voksne epilepsipatienter sås en halveringstid for eslicarbazepin på henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. De mindre metabolitter, der ses i plasma, er R-licarbazepin og oxcarbazepin, som var aktive, samt glukuronsyrekonjugaterne af eslicarbazepinacetat eslicarbazepin, R-licarbazepin og oxcarbazepin.

Eslicarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Eslicarbazepin er en svag inducer af CYP3A4 og har hæmmende egenskaber over for CYP2C19 (som anført i pkt. 4.5).

I studier med eslicarbazepin i friske humane hepatocytter observeredes en svag induktion af glukuronidering, som skyldtes UGT1A1.

Elimination

Eslicarbazepinacetats metabolitter udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne i uændret form og som glukuronidkonjugater. I alt svarer eslicarbazepin og dets glukuronid til over 90 % af den samlede mængde metabolitter, der udskilles i urinen, ca. 2/3 i uændret form og 1/3 som glukuronidkonjugat.

Linearitet/non-linearitet

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er lineær og dosisafhængig i intervallet 400-1.200 mg hos både raske forsøgspersoner og patienter.

Ældre (over 65 år)

Eslicarbazepinacetats farmakokinetiske profil påvirkes ikke hos ældre patienter med kreatininclearance >60 ml/min (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Eslicarbazepinacetats metabolitter udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne. Et studie med voksne patienter med let til svært nedsat nyrefunktion viste, at clearance afhænger af nyrefunktionen. Dosisjustering anbefales under behandling med Zebinix hos patienter, voksne og børn over 6 år, med kreatininclearance <60 ml/min (se pkt. 4.2).

Eslicarbazepinacetat anbefales ikke til børn i alderen fra 2 til 6 år. I denne alder har elimineringsprocessens naturlige aktivitet endnu ikke nået modenhed.

Hæmodialyse fjerner eslicarbazepinacetats metabolitter fra plasma.

Nedsat leverfunktion

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik og metabolisme blev undersøgt hos raske forsøgspersoner og patienter med moderat nedsat leverfunktion efter gentagne orale doser. Moderat nedsat leverfunktion påvirkede ikke eslicarbazepinacetats farmakokinetik. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Køn

Studier med raske forsøgspersoner og patienter viste, at eslicarbazepins farmakokinetik var uafhængig af køn.

Pædiatrisk population

Eslicarbazepinacetat omdannes tilsvarende som hos voksne i kraftig grad til eslicarbazepin. Plasmaniveauerne af eslicarbazepinacetat forbliver sædvanligvis under kvantificeringsgrænsen efter oral administration. Eslicarbazepin $C_{\max}$ opnås 2 til 3 timer efter administration ($t_{\max}$). Det er blevet vist, at kropsvægt har en indvirkning på distributionsvolumen og clearance. Endvidere kunne det ikke udelukkes, at alder spiller en rolle uafhængigt af vægt i forhold til clearance af eslicarbazepinacetat, især for den yngste aldersgruppe (2-6 år).

Børn i alderen 6 år og derunder

Populationsfarmakokinetikken viser, at det i undergruppen med børn i alderen fra 2 til 6 år er nødvendigt med doser på 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag for at opnå eksponeringer, der svarer til de terapeutiske doser på 20 og 30 mg/kg/dag hos børn over 6 år.

Børn over 6 år

Populationsfarmakokinetikken viser, at der observeres sammenlignelig eksponering af eslicarbazepin mellem 20 og 30 mg/kg/dag hos børn over 6 år og voksne ved henholdsvis 800 og 1200 mg eslicarbazepinacetat en gang dagligt (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De bivirkninger, der blev observeret i dyrestudier, indtraf ved eksponeringsniveau, der var betydeligt lavere end det kliniske eksponeringsniveau for eslicarbazepin (den primære og farmakologisk aktive metabolit af eslicarbazepinacetat). Der er således ikke fastsat sikkerhedsmarginer ud fra sammenlignelig eksponering.

Der blev påvist nefrotoksicitet i undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser hos rotter, mens det ikke forekom i undersøgelser hos mus eller hunde, og dette svarer til forværring af spontan kronisk progredierende nefropati hos denne dyreart.

Der sås hepatisk centrilobulær hypertrofi i toksicitetsundersøgelser efter gentagne doser hos mus og rotter og en øget incidens af levertumorer i karcinogenicitetsstudiet hos mus. Disse fund svarer til en induktion af hepatiske mikrosomale enzymer, mens denne virkning ikke sås hos patienter, der fik eslicarbazepinacetat.

Studier med unge dyr

I studier med gentagne doser til unge hunde var toksicitetsprofilen sammenlignelig med den, der observeredes for voksne dyr. I det 10 måneder lange studie observeredes fald i knoglemineralindhold, knogleareal og/eller knoglemineraldensitet i lumbale vertebrae og/eller femur hos højdosis-hundyr ved eksponeringsniveauer, der var lavere end de kliniske eksponeringsniveauer for eslicarbazepin hos børn.

Genotoksicitetsundersøgelser med eslicarbazepinacetat viser ingen særlig risiko for mennesker.

Der observeredes nedsat fertilitet hos hunrotter. De fald i implantationer og levende embryoer, der sås i musefertilitetsstudiet, kan også være tegn på indvirkning på hunlig fertilitet, corpora lutea-antallene blev dog ikke vurderet. Eslicarbazepinacetat var ikke teratogent hos rotten eller kaninen, men det inducerede knogleanomaliteter hos musen. Forsinkede ossifikation, reducerede fostervægte, en stigning i mindre knogle- og viscera-anomalier blev observeret ved maternale toksiske doser i embryotoksicitetsstudier med mus, rotter og kaniner. En forsinket kønsudvikling i F1-generationen blev observeret i peri/postnatale studier med mus og rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Povidon K 29/32
Croscarmellosematrik
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium eller PVC/aluminium blisterkort i æsker med 20, 30, 60 eller 90 tabletter og i multipakninger indeholdende 180 (2 pakninger med 90) tabletter.
HDPE-flasker med børnesikret lukning af polypropylen i æsker med 90 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. april 2009

Dato for seneste fornyelse: 22. januar 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 50 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral suspension indeholder 50 mg eslicarbazepinacetat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml oral suspension indeholder 2,0 mg methylparahydroxybenzoat (E218) og ca. 0,00001 mg sulfitter.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension.

Off-white til hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zebinix er indiceret som:

- monoterapi til behandling af fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne med nyligt diagnosticeret epilepsi;
- supplerende antiepileptisk behandling til voksne, unge og børn over 6 år med fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Zebinix kan tages som monoterapi eller gives som tillægsbehandling til eksisterende antiepileptisk behandling. Den anbefalede initialdosis er 400 mg en gang dagligt, og den bør øges til 800 mg en gang dagligt efter en eller to uger. Afhængig af den enkelte patients respons kan dosis øges til 1.200 mg en gang dagligt. Nogle patienter i monoterapieregime kan have gavn af en dosis på 1.600 mg en gang dagligt (se pkt. 5.1).

Specielle populationer

Ældre (over 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter, så længe nyrefunktionen ikke er påvirket. På grund af yderst begrænsede data om 1.600 mg som monoterapi til ældre, kan denne dosis ikke anbefales til denne population.

Nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, voksne og børn over 6 år, med nedsat nyrefunktion, og dosis skal justeres i henhold til kreatininclearance (CL_{CR}) som følger:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: Dosisjustering ikke nødvendig.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: Initialdosis på 200 mg (eller 5 mg/kg hos børn over 6 år) én gang dagligt eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos børn over 6 år) hver anden dag i to uger efterfulgt af en daglig dosis på 400 mg (eller 10 mg/kg hos børn over 6 år). Denne dosis kan dog øges afhængigt af den enkelte patients respons.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: Brug af Zebinix til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion frarådes pga. utilstrækkelig dokumentation.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2), og brug af lægemidlet til denne patientpopulation frarådes.

Pædiatrisk population

Børn over 6 år

Den anbefalede initialdosis er 10 mg/kg/dag én gang dagligt. Dosis bør øges med stigninger hver eller hver anden uge på 10 mg/kg/dag op til 30 mg/kg/dag baseret på individuel respons. Den maksimale dosis er 1.200 mg én gang dagligt (se pkt. 5.1).

Børn med en kropsvægt på ≥ 60 kg

Børn med en kropsvægt på 60 kg eller mere skal have samme dosis som til voksne.

Eslicarbazepinacetats sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 år og derunder er endnu ikke klarlagt. Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling med hensyn til en dosering.

Administration

Til indtagelse gennem munden.

Zebinix kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

Skift mellem præparater

På baggrund af komparative biotilgængelighedsdata for tabletten og suspensionsformuleringen kan der foretages skift af patienter fra den ene formulering til den anden.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for eslicarbazepinacetat, andre carboxamidderivater (fx carbamazepin, oxcarbazepin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anden eller 3. grads atrioventrikulært blok (AV-blok).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvmodstanker

Der er indberettet selvmodstanker og -adfærd hos patienter i behandling med antiepileptika på en række forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede studier med antiepileptika har også vist en svagt øget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke, og de forhåndenværende data udelukker ikke en mulig øget risiko i forbindelse med eslicarbazepinacetat. Patienten skal derfor monitoreres for tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienten (og patientens omsorgspersoner) bør rådgives om at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd.

Nervesystemet

Eslicarbazepinacetat er sat i forbindelse med visse bivirkninger i centralnervesystemet, fx svimmelhed og dødsghed, som kan øge forekomsten af tilskadekomst.

Andre advarsler og forsigtighedsregler

Hvis Zebinix skal seponeres, anbefales det at gøre det gradvist for at mindske risikoen for øget anfaldshyppighed.

Hudreaktioner

Udslæt forekom som bivirkning hos 1,2 % af den samlede population, der blev behandlet med Zebinix, i kliniske studier med epilepsipatienter. Tilfælde af urticaria og angioødem er blevet rapporteret hos patienter, der tager Zebinix. Angioødem i forbindelse med overfølsomhed/anafylaktisk reaktion forbundet med laryngeal ødem kan være letalt. Hvis der opstår symptomer på overfølsomhed, skal eslicarbazepinacetat straks seponeres, og alternativ behandling indledes.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) samt lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller letale, er rapporteret efter markedsføring ved behandling med Zebinix. Patienterne skal ved ordination informeres om tegnene og symptomerne og monitoreres nøje for hudreaktioner. Zebinix skal straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes (efter behov), hvis der opstår tegn og symptomer der tyder på disse reaktioner. Hvis patienterne har udviklet sådanne reaktioner, må behandling med Zebinix ikke genoptages hos disse patienter på noget tidspunkt.

HLA-B*1502-allel – personer af hankinesisk, thailandsk og anden asiatisk oprindelse

Forekomst af HLA-B*1502 hos personer af hankinesisk eller thailandsk oprindelse er vist at være stærkt forbundet med risikoen for at udvikle de alvorlige hudreaktioner, der er kendt som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), når disse personer behandles med carbamazepin. Den kemiske struktur af eslicarbazepinacetat ligner carbamazepins, og det er muligt, at patienter, der er positive for HLA-B*1502, også kan være i risiko for at udvikle SJS efter behandling med eslicarbazepinacetat. Omkring 10 % af personer af hankinesisk og thailandsk oprindelse er bærere af HLA-B*1502-allelen. Hvis det er muligt, bør disse personer screenes for allelen, før behandling med carbamazepin eller kemisk beslægtede aktive stoffer påbegyndes. Hvis patienter af disse etniske oprindelser testes positive for HLA-B*1502-allelen, bør anvendelse af eslicarbazepinacetat kun overvejes, hvis fordelene forventes at opveje risikoen.

På grund af hyppigheden af HLA-B*1502-allelen i andre asiatiske befolkningsgrupper (fx over 15 % i Filippinerne og Malaysia) bør gen test for tilstedeværelsen af denne allel overvejes hos risiko populationer.

HLA-A*3101-allel – personer af europæisk og japansk oprindelse

Nogle data tyder på, at HLA-A*3101 er forbundet med en øget risiko for carbamazepin-inducerede kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons Syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddel-associeret udslæt med eosinofili (DRESS), eller de mindre alvorlige akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært udslæt hos individer af europæisk og japansk oprindelse.

Hyppigheden af HLA-A*3101-allelen varierer meget mellem etniske befolkningsgrupper.

HLA-A*3101-allelen har en prævalens på 2 til 5 % i den europæiske befolkning og på omkring 10 % i den japanske befolkning.

Tilstedeværelse af HLA-A*3101-allelen kan øge risikoen for carbamazepin-inducerede hudreaktioner (for det meste mindre alvorlige) fra 5 % i den samlede befolkning til 26 % blandt personer af europæisk oprindelse, hvorimod dens fravær reducerer risikoen fra 5 % til 3,8 %.

Der er utilstrækkelige data til at understøtte en anbefaling af HLA-A*3101-screening før behandling med carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler.

Hvis patienter af europæisk eller japansk oprindelse vides at være positive for HLA-A*3101-allelen, bør anvendelse af carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler kun overvejes, hvis fordelene forventes at overstige risikoen.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi er indberettet som en bivirkning hos 1,5 % af de patienter, der fik Zebinix. Hyponatriæmi er asymptomatisk i det fleste tilfælde, men det kan dog være ledsaget af kliniske symptomer så som tiltagende anfald, konfusion, bevidsthedssvækkelse. Hyppigheden af hyponatriæmi steg med stigende doser eslicarbazepinacetat. Hos patienter med eksisterende nyresygdom, der medførte hyponatriæmi, eller patienter i samtidig behandling med lægemidler, der i sig selv kan føre til hyponatriæmi (fx diuretika, desmopressin, carbamazepin), bør serumkoncentrationen af natrium undersøges før og under behandling med eslicarbazepinacetat. Endvidere bør serumnatrium måles, hvis der opstår kliniske tegn på hyponatriæmi. Ud over dette bør natriumniveauet kontrolleres ved rutinemæssige laboratorieundersøgelser. I tilfælde af klinisk relevant hyponatriæmi skal eslicarbazepinacetat seponeres.

PR-interval

Der er observeret forlænget PR-interval i kliniske studier med eslicarbazepinacetat. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med medicinske tilstande (fx lavt thyroxinniveau, kardiale ledningsforstyrrelser), eller ved samtidig brug af lægemidler, der normalt forbindes med PR-forlængelse.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, og dosis skal justeres i henhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2). Zebinix bør ikke anvendes til patienter med $CL_{CR} < 30$ ml/min pga. manglende dokumentation.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede kliniske data fra patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, og der mangler kliniske data fra patienter med alvorligt nedsat leverfunktion. Derfor bør eslicarbazepinacetat anvendes med forsigtighed hos patienter, hvor leverfunktionen er nedsat i let til moderat grad, mens Zebinix ikke bør anvendes til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Zebinix oral suspension indeholder methylparahydroxybenzoat (E218) og sulfitter, der kan forårsage allergiske reaktioner (muligvis forsinket) og kan i sjældne tilfælde forårsage henholdsvis svære overfølsomhedsreaktioner og bronkospasme.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Eslicarbazepinacetat omdannes i udstrakt grad til eslicarbazepin, der hovedsageligt elimineres ved omdannelse til glukuronid. I *in vitro*-undersøgelser har eslicarbazepin vist sig som en svag induktor af CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* udviste eslicarbazepin en inducerende virkning på metabolismen af lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres via CYP3A4 (fx simvastatin). Derfor kan det være nødvendigt at øge dosis af lægemidler, der især metaboliseres af CYP3A4, når de anvendes sammen med eslicarbazepinacetat. *In vivo* kan eslicarbazepin inducere metabolismen af lægemidler, der især udskilles ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved indledning eller seponering af behandling med Zebinix eller ændring af dosis kan det tage 2-3 uger atter at opnå enzymaktivitet. Der skal tages højde for denne forhaling, når Zebinix anvendes umiddelbart før eller i kombination med andre lægemidler, der kræver dosisjustering, når de gives sammen med Zebinix. Eslicarbazepin virker hæmmende på CYP2C19. Der kan derfor opstå interaktion ved samtidig administration af høje doser eslicarbazepinacetat og lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2C19 (fx phenytoin).

Interaktion med andre antiepileptika

Carbamazepin

I et studie med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt og carbamazepin 400 mg to gange dagligt et gennemsnitligt fald på 32 % i eksponeringen for den aktive metabolit eslicarbazepin, hvilket formentligt skyldtes induktion af glukuronidering. Der sås ingen ændringer i eksponeringen for carbamazepin eller dets metabolit carbamazepinepoxid. Afhængigt af den enkelte patients respons skal dosis af eslicarbazepinacetat muligvis øges, hvis det anvendes sammen med carbamazepin. Resultater fra studier med patienter viste, at samtidig behandling øger risikoen for følgende bivirkninger: Diplopi, koordinationsbesvær og svimmelhed. Det kan ikke udelukkes, at der er risiko for en øget forekomst af andre specifikke bivirkninger ved samtidig administration af carbamazepin og eslicarbazepinacetat.

Phenytoin

I et studie med raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og phenytoin et gennemsnitligt fald på 31-33 % i eksponeringen for den aktive metabolit eslicarbazepin, der sandsynligvis skyldtes induktion af glukuronidering, og en gennemsnitlig stigning på 31-35 % i eksponeringen for phenytoin, sandsynligvis pga. hæmning af CYP2C19. Afhængigt af den enkelte patients respons kan det være nødvendigt at øge doseringen af eslicarbazepinacetat og nedsætte doseringen af phenytoin.

Lamotrigin

Metabolismen for både eslicarbazepin og lamotrigin finder især sted ved glukuronidering, hvorfor interaktion kunne forventes. Et studie med administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt til raske forsøgspersoner viste en mindre gennemsnitlig farmakokinetisk interaktion (eksponering for lamotrigin faldt med 15 %) mellem eslicarbazepinacetat og lamotrigin, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig. På grund af interindividuel variation kan virkningen være klinisk relevant hos nogle individer.

Topiramate

I et studie med samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og topiramate til raske forsøgspersoner sås ingen signifikant ændring i eksponeringen for eslicarbazepin, mens der sås et 18 % fald i eksponeringen for topiramate, sandsynligvis pga. nedsat biotilgængelighed af topiramate. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En populationsfarmakokinetisk analyse af fase III-studier med voksne epilepsipatienter indikerede, at samtidig administration af valproat eller levetiracetam ikke påvirkede eksponeringen for eslicarbazepin, men dette er ikke verificeret i konventionelle interaktionsundersøgelser.

Oxcarbazepin

Eslicarbazepinacetat anbefales ikke sammen med oxcarbazepin, da dette kan forårsage overeksponering for de aktive metabolitter.

Andre lægemidler

Orale kontraktiva

Administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt til kvindelige forsøgspersoner, som brugte et oralt kontraktivum af kombinationstypen, viste et gennemsnitligt fald på henholdsvis 37 % og 42 % i systemisk eksponering for levonorgestrel og ethinylestradiol, sandsynligvis pga. induktion af CYP3A4. Kvinder i den fertile alder skal derfor benytte tilstrækkelig kontraktion under behandling med Zebinix og frem til afslutningen på den aktuelle menstruationscyklus efter endt behandling (se pkt. 4.6).

Simvastatin

I et studie med raske forsøgspersoner sås en gennemsnitlig fald på 50 % i den systemiske eksponering for simvastatin, når det blev anvendt sammen med eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt, hvilket sandsynligvis skyldtes induktion af CYP3A4. Det kan være nødvendigt at øge dosis af

simvastatin, når det anvendes samtidig med eslicarbazepinacetat.

Rosuvastatin

Der var et gennemsnitligt fald på 36-39 % i systemisk eksponering hos raske forsøgspersoner ved indgivelse samtidig med eslicarbazepinacetat 1.200 mg én gang dagligt. Mekanismen bag denne reduktion kendes ikke, men kan skyldes interferens fra transporteraktivitet for rosuvastatin alene eller i kombination med induktion af dets metabolisme. Da forholdet mellem eksponering og lægemiddelaktivitet er uklart, anbefales det at monitorere behandlingsresponsen (fx kolesteroltal).

Warfarin

Samtidig administration af eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt og warfarin viste et lille (23 %), men statistisk signifikant fald i eksponeringen for S-warfarin. Der sås ingen virkning på R-warfarins farmakokinetik eller på koagulationen. På grund af interindividuel variation i interaktionen skal INR dog monitoreres i de første uger efter indledning eller afslutning af samtidig behandling med warfarin og eslicarbazepinacetat.

Digoxin

I et studie med raske forsøgspersoner havde eslicarbazepinacetat 1.200 mg en gang dagligt ingen effekt på digoxins farmakokinetik, hvilket tyder på, at eslicarbazepinacetat ikke har nogen effekt på transportproteinet P-glykoprotein.

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)

Da eslicarbazepinacetat er strukturelt beslægtet med tricykliske antidepressiva, er interaktion mellem eslicarbazepinacetat og MAO-hæmmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

Det er påvist, at hos børn af kvindelige epileptikere, der får en antiepileptisk behandling, fordobles eller tredobles prævalensen af misdannelser i forhold til forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. De hyppigst rapporterede misdannelser er hareskår, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Alle fertile kvinder, der får antiepileptisk behandling, bør informeres af en speciallæge om den potentielle risiko for et foster som følge af både krampeanfald og antiepileptisk behandling. Dette gælder især kvinder, der planlægger at blive gravide, og kvinder, som er gravide. En brat seponering af behandling med antiepileptikum (AED) bør undgås, da det kan føre til anfald, som kunne have alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn.

Monoterapi foretrækkes til behandling af epilepsi under graviditet, når det er muligt, da behandling med flere AED'er kan være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi afhængig af de anvendte AED'er.

Der er observeret neuroudviklingsmæssige forstyrrelser hos børn af mødre med epilepsi, der får en antiepileptisk behandling. Der foreligger ingen data for eslicarbazepinacetat vedrørende denne risiko.

Fertile kvinder/kontraception

Fertile kvinder skal bruge sikker kontraception under behandling med eslicarbazepinacetat. Interaktion ved samtidig behandling med eslicarbazepinacetat og orale kontraceptionsmidler nedsætter den kontraceptionelle sikkerhed. Derfor bør anden sikker kontraception anvendes under behandling med eslicarbazepinacetat og frem til afslutningen på den aktuelle menstruationscyklus efter endt behandling. Fertile kvinder skal rådgives om anvendelse af andre sikre kontraceptionsmetoder. Der bør anvendes mindst én sikker kontraceptionsmetode (såsom en spiral) eller to komplementerende former for kontraception, herunder en barriere metode. Der bør i hvert enkelt tilfælde tages individuelle hensyn ved inddragelse af patienten i diskussionen ved valg af kontraceptionsmetode.

Risiko i forbindelse med eslicarbazepinacetat

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af eslicarbazepinacetat til gravide kvinder. Dyreforesøg har påvist reproduktionstoksicitet (se Fertilitet, pkt. 5.3). Risikoen hos mennesker (herunder større medfødte misdannelser, neuroudviklingsmæssige forstyrrelser og andre reproduktionstoksiske virkninger) er ukendte.

Eslicarbazepinacetat bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det efter en nøje overvejelse af alternative egnede behandlingsmuligheder vurderes, at fordelene opvejer risikoen.

Hvis en kvinde i behandling med eslicarbazepinacetat bliver gravid eller planlægger graviditet, skal brug af Zebinix atter overvejes grundigt. Den mindste effektive dosis bør gives, og om muligt bør der vælges monoterapi - i hvert fald i de første tre måneder af graviditeten. Patienten bør rådgives om den øgede risiko for misdannelser og få tilbudt antenatal screening.

Monitorering og profylakse

Antiepileptiske lægemidler kan medvirke til folinsyremangel, som kan være en medvirkende årsag til fosterskader. Det anbefales at give folinsyretilskud før og under graviditet. Effekten af dette tilskud er ikke dokumenteret, og gravide kvinder kan derfor få tilbudt en særlig antenatal udredning, også selv om de får tilskud af folinsyre.

Nyfødte

Der er indberettet blødningsforstyrrelser, der skyldes antiepileptika, hos nyfødte. Til forebyggelse af dette bør der for en sikkerheds skyld gives K1-vitamin til kvinder i de sidste uger af graviditeten og til nyfødte.

Amning

Det er ukendt, om eslicarbazepinacetat/metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at eslicarbazepin udskilles i moderdyrets mælk. Da det ikke kan udelukkes, at der foreligger en risiko for brystbarnet, bør amningen ophøre under behandling med eslicarbazepinacetat.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af eslicarbazepinacetat på human fertilitet. Dyrestudier har vist nedsat fertilitet efter behandling med eslicarbazepinacetat (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Zebinix påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle patienter kan opleve svimmelhed, døsighed eller synsforstyrrelser, særligt ved indledning af behandlingen. Patienterne skal derfor orienteres om, at deres fysiske og/eller mentale evne til at betjene maskiner eller færdes i trafikken kan være svækket, og at det bør undgås, indtil det er fastslået, at deres evne til at udføre disse aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier (supplerende behandling og monoterapi) blev 2.434 patienter med fokale epileptiske anfald behandlet med eslicarbazepinacetat (1.983 voksne patienter og 451 pædiatriske patienter), og 51 % af disse patienter oplevede bivirkninger. Bivirkningernes styrke var sædvanligvis let til moderat, og de forekom hovedsagelig i løbet af de første ugers behandling med eslicarbazepinacetat.

De risici, der er blevet identificeret for Zebinix er hovedsagelig klassebaserede, dosisafhængige bivirkninger. De hyppigst bivirkninger, der blev rapporteret i placebokontrollerede studier med tillægsbehandling med voksne epilepsipatienter og i et aktivt kontrolleret monoterapistudie, der sammenlignede eslicarbazepinacetat med carbamazepin-depotformulering, var svimmelhed, døsighed,

hovedpine og kvalme. Størsteparten af bivirkningerne blev rapporteret hos <3 % af forsøgspersonerne i en given behandlingsgruppe.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARS), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) samt lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapporteret efter markedsføring ved behandling med Zebinix (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er forbundet med eslicarbazepinacetat og observeret i kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring, er anført i nedenstående tabel.

Der er benyttet følgende konvention til klassificering af bivirkningerne: meget almindelige $\geq 1/10$, almindelige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, ikke almindelige $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ og ikke kendte (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe vises bivirkningerne med faldende alvorlighed.

Tabel 1: Behandlingsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med Zebinix og observereti kliniske studier og ved overvågning efter markedsføring

Systemorganklasse	Meget almindelige	Almindelige	Ikke almindelige	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Anæmi	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet			Overfølsomhed	
Det endokrine system			Hypothyroidisme	
Metabolisme og ernæring		Hyponatriæmi, nedsat appetit	Forstyrrelser i elektrolytbalancen, dehydrering, hypokloræmi	Uhensigtsmæssigt ADH-sekretionslignende syndrom med tegn og symptomer som letargi, kvalme, svimmelhed, reduceret osmolalitet i serum (blod) , opkastning, hovedpine, forvirring eller andre neurologiske tegn og symptomer
Psykiske forstyrrelser		Insomni	Psykose, apati, depression, nervøsitet, agitation, irritabilitet, nedsat opmærksomhed/hyperaktivitet, konfusion, stemningslabilitet, grådlabilitet, psykomotorisk retardering, angst	

Nervesystemet	Svimmelhed, døsigthed	Hovedpine, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, ataksi, balanceforstyrrelser	Koordinationsbesvær, svækket hukommelse, amnesi, hypersomni, sedation, afasi, dysæstesi, dystoni, apati, lugtforstyrrelser, cerebralt syndrom, kramper, perifer neuropati, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, brændende fornemmelse, paræstesi, migræne	
Øjne		Diplopi, uskarpt syn	Nedsat syn, oscillopsi, forstyrrelser i binokulært syn, okulær hyperæmi	
Øre og labyrint		Vertigo	Hypoacusis, tinnitus	
Hjerte			Palpitationer, bradykardi	
Vaskulære sygdomme			Hypertension (inklusive hypertensiv krise), hypotension, ortostatisk hypotension, <i>flushing</i> , kolde ekstremiteter	
Luftveje, thorax og mediastinum			Epistaxis, smerter i brystet	
Mave-tarm-kanalen		Kvalme, opkastning, diarré	Obstipation, dyspepsi, gastritis, abdominalsmerter, mundtørhed, abdominalgener, oppustethed, gingivitis, melæna, tandpine	Pankreatitis
Lever og galdeveje			Lever sygdom	
Hud og subkutane væv		Udslæt	Alopeci, tør hud, hyperhidrose, erytem, hudlidelser, pruritus, allergisk dermatitis	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv			Myalgi, forstyrrelse i knoglemetabolismen, muskelsvaghed, ekstremitetssmerter	
Nyrer og urinveje			Urinvejsinfektion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed, gangforstyrrelser, asteni	Utilpashed, kuldegysninger, perifere ødemer	
Undersøgelser		Vægtstigning	Blodtryksfald, vægttab, forhøjet blodtryk, fald i serumnatrium, nedsat indhold af chlorid i blodet, øget osteocalcin, fald i hæmatokritværdier, fald i hæmoglobinværdier, forhøjede leverenzzymer	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Lægemiddelstoksitet, fald, brandsår	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Øjne og nervesystemet

Hos patienter i samtidig behandling med carbamazepin og eslicarbazepinacetat i placebokontrollerede studier blev følgende bivirkninger observeret: diplopi (11,4 % af forsøgspersoner med samtidig carbamazepin, 2,4 % af forsøgspersoner uden samtidig carbamazepin), abnorm koordination (6,7 % med samtidig carbamazepin, 2,7 % uden samtidig carbamazepin) og svimmelhed (30,0 % med samtidig carbamazepin, 11,5 % uden samtidig carbamazepin), se pkt. 4.5.

PR-interval

Brug af eslicarbazepinacetat er sat i forbindelse med et forlænget PR-interval. Der kan opstå bivirkninger, som forbindes med forlængelse af PR-intervallet (fx AV-blok, synkope, bradykardi).

Klasserelaterede bivirkninger

Der blev ikke observeret sjældne bivirkninger så som knoglemarvsdepression, anafylaktiske reaktioner, systemisk lupus erythematosus eller alvorlig arytmie under placebo-kontrollerede studier som led i epilepsiprogrammet med eslicarbazepinacetat. De er dog indberettet for oxcarbazepin, og det kan derfor ikke udelukkes, at de kan forekomme efter behandling med eslicarbazepinacetat.

Der har været rapporter om nedsat knoglemineraltæthed, osteopeni, osteoporose og frakturer hos patienter i langvarig behandling med de strukturelt relaterede antiepileptika carbamazepin og oxcarbazepin. Den mekanisme, der påvirker knoglemetabolismen, er ikke identificeret.

Pædiatrisk population

I placebokontrollerede studier, der inkluderede patienter i alderen fra 2 til 18 år med fokale epileptiske anfald (238 patienter behandlet med eslicarbazepinacetat og 189 med placebo), oplevede 35,7 % af patienterne behandlet med eslicarbazepinacetat og 19 % af patienterne behandlet med placebo bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger i gruppen behandlet med eslicarbazepinacetat var

diplopi (5,0 %), døsigthed (8,0 %) og opkastning (4,6 %).

Bivirkningsprofilen for eslicarbazepinacetat er generelt ens på tværs af aldersgrupper. I aldersgruppen fra 6 til 11 år var de mest almindelige bivirkninger, der blev observeret hos mere end to patienter behandlet med eslicarbazepinacetat, diplopi (9,5 %) døsigthed (7,4 %), svimmelhed (6,3 %), kramper (6,3 %) og kvalme (3,2 %). I aldersgruppen fra 12 til 18 år var det døsigthed (7,4 %), opkastning (4,2 %), diplopi (3,2 %) og træthed (3,2 %). Zebinix's sikkerhed hos børn i alderen 6 år og derunder er endnu ikke klarlagt.

Sikkerhedsprofilen for eslicarbazepinacetat var generelt ens mellem voksne og pædiatriske patienter, bortset fra agitation (almindelig, 1,3 %) og abdominalsmerter (almindelig, 2,1 %), der var mere almindelig hos børn end hos voksne. Svimmelhed, døsigthed, vertigo, asteni, gangforstyrrelse, tremor, ataksi, balanceforstyrrelse, uskarpt syn, diarré, udslæt og hyponatriæmi var mindre almindelig hos børn end hos voksne. Allergisk dermatitis (ikke almindelig, 0,8 %) blev kun rapporteret i den pædiatriske population.

I den åbne forlængelse til fase III-studiet var data vedrørende den langsigtede sikkerhed hos den pædiatriske population i overensstemmelse med lægemidlets kendte sikkerhedsprofil, og der blev ikke observeret nye problematiske fund.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Efter en overdosis eslicarbazepinacetat er der primært observeret symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. alle typer anfald, status epilepticus) og hjertelidelser (f.eks. hjerterytmie). Der findes ingen specifik antidot. Symptomatisk og understøttende behandling gives efter behov. Eslicarbazepinacetats metabolitter kan om nødvendigt fjernes effektivt med hæmodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, carboxamidderivater. ATC-kode: N03AF04

Virkningsmekanisme

Eslicarbazepinacetats nøjagtige virkningsmekanisme kendes ikke. Imidlertid tyder *in vitro*-elektrofysiologiske studier på, at både eslicarbazepinacetat og dets metabolitter stabiliserer de spændingsafhængige natriumkanalers inaktive tilstand og forhindrer dem i at blive reaktiveret, hvorved fortsat repetitiv neuronal affyring umuliggøres.

Farmakodynamisk virkning

Eslicarbazepinacetat og dets aktive metabolitter forebyggede forekomsten af anfald i ikke-kliniske prædiktive modeller af krampestillende virkning hos mennesker. Hos mennesker udøves eslicarbazepinacetats farmakologiske aktivitet primært gennem den aktive metabolit eslicarbazepin.

Klinisk virkning

Voksen population

Eslicarbazepinacetats virkning som supplerende behandling er påvist i fire dobbeltblinde,

placebokontrollerede fase III-studier omfattende 1.703 randomiserede voksne patienter med fokal epilepsi, som var upåvirkelig af behandling med et til tre antiepileptika administreret samtidig. Oxcarbazepin og felbamat måtte ikke indgå i kombinationsbehandlingen i disse studier. Eslicarbazepinacetat blev undersøgt ved doser på 400 mg (kun i studierne -301 og -302), 800 mg og 1.200 mg en gang dagligt. Eslicarbazepinacetat 800 mg en gang dagligt og 1.200 mg en gang dagligt var signifikant mere effektive end placebo til at nedsætte hyppigheden af anfald over en 12-ugers vedligeholdelsesperiode. Procentdelen af forsøgspersoner med ≥ 50 % reduktion (1581 analyserede) i anfaldshyppighed i fase III-studierne var 19,3 % for placebo, 20,8 % for eslicarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % for eslicarbazepinacetat 800 mg og 35,3 % for eslicarbazepinacetat 1.200 mg dagligt.

Eslicarbazepinacetats virkning som monoterapi er påvist i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret (carbamazepin-depotformulering) studie med 815 randomiserede voksne patienter med nyligt diagnosticerede fokale epileptiske anfald. Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 800 mg, 1.200 mg og 1.600 mg en gang dagligt. Dosis af den aktive komparator, carbamazepin-depotformulering, var 200 mg, 400 mg og 600 mg to gange dagligt. Alle forsøgspersoner blev randomiseret til laveste dosisniveau, og dosis blev kun øget til næste dosisniveau, hvis forsøgspersonen fik et anfald. Ud af de 815 randomiserede patienter blev 401 patienter behandlet med eslicarbazepinacetat en gang dagligt [271 patienter (67,6 %) forblev på en dosis på 800 mg, 70 patienter (17,5 %) forblev på en dosis på 1.200 mg, og 60 patienter (15,0 %) blev behandlet med 1.600 mg]. I den primære effektanalyse, hvor patienter, der forlod studiet, blev betragtet som ikke-responder, blev 71,1 % af forsøgspersonerne i eslicarbazepinacetat-gruppen og 75,6 % af forsøgspersonerne i gruppen med carbamazepin-depotformulering klassificeret som anfaldsfri i løbet af den 26 ugers lange evalueringsperiode (gennemsnitlig risikoforskel -4,28 %, 95 % konfidensinterval: [-10,30; 1,74]). Behandlingseffekten, som blev observeret i den 26 ugers lange evalueringsperiode, blev opretholdt i 1 behandlingsår, idet 64,7 % af forsøgspersonerne, der fik eslicarbazepinacetat, og 70,3 % af forsøgspersonerne, der fik carbamazepin-depotformulering, blev klassificeret som anfaldsfri (gennemsnitlig risikoforskel -5,46 %, 95 % konfidensinterval: [-11,88; 0,97]). I analysen af behandlingssvigt (risiko for krampeanfald) baseret på tid-til-hændelse-analyse (Kaplan-Meier-analyse og Cox-regressionsanalyse) var Kaplan-Meier-estimatet af risiko for krampeanfald 0,06 med carbamazepin og 0,12 med eslicarbazepinacetat i slutningen af evalueringsperioden, og i slutningen af år 1 var risikoen steget til 0,11 med carbamazepin og 0,19 med eslicarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Ved år 1 var sandsynligheden for, at forsøgspersonerne afbrød behandlingen på grund af enten bivirkninger eller manglende virkning, 0,26 for eslicarbazepinacetat og 0,21 for carbamazepin-depotformulering.

Eslicarbazepinacetats virkning ved konvertering til monoterapi er blevet undersøgt i 2 dobbeltblinde, randomiserede, kontrollerede studier med 365 voksne patienter med fokale epileptiske anfald. Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 1.200 mg og 1.600 mg en gang dagligt. Frekvensen for anfaldsfrihed i den 10 uger lange periode med monoterapi var henholdsvis 7,6 % (1.600 mg) og 8,3 % (1.200 mg) i det ene studie og 10,0 % (1.600 mg) og 7,4 % (1.200 mg) i det andet studie.

Ældre population

Sikkerhed og virkning af eslicarbazepinacetat som tillægsbehandling til ældre patienter med fokale epileptiske anfald blev evalueret i ét ikke-kontrolleret studie med en varighed på 26 uger hos 72 ældre patienter (≥ 65 år). Dataene viser, at forekomsten af bivirkninger i denne population (65,3 %) svarer til forekomsten i den generelle population, som er inkluderet i de dobbeltblinde epilepsistudier (66,8 %). De hyppigste individuelle bivirkninger var svimmelhed (12,5 % af forsøgspersonerne), dødsghed (9,7 %), træthed, kramper og hyponatriæmi (8,3 % hver), nasofaryngitis (6,9 %) og infektion i de øvre luftveje (5,6 %). I alt 50 ud af de 72 forsøgspersoner, som indgik i studiet, gennemførte den 26 ugers behandlingsperiode, hvilket svarer til en retentionsrate på 69,4 % (se pkt. 4.2 for oplysninger om anvendelse til ældre).

Der foreligger kun begrænsede data for monoterapi hos den ældre population. Kun få forsøgspersoner ($N=27$) over 65 år blev behandlet med eslicarbazepinacetat i monoterapiet.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af eslicarbazepinacetat som tillægsbehandling til børn med fokale epileptiske anfald blev evalueret i ét fase II-studie hos børn i alderen fra 6 til 16 år (N = 123) og ét fase III-studie hos børn i alderen fra 2 til 18 år (N = 304). Begge studier var dobbeltblinde og placebokontrollerede med en varighed på henholdsvis 8 uger (studie 208) og 12 uger (studie 305). Studie 208 omfattede yderligere 2 efterfølgende åbne forlængelsesstudier (1 år i del II og 2 år i del III), og studie 305 omfattede 4 efterfølgende åbne forlængelsesstudier (1 år i del II, III og IV og 2 år i del V). Eslicarbazepinacetat blev testet ved doser på 20 og 30 mg/kg/dag op til et maksimum på 1.200 mg/dag. Måldosis var 30 mg/kg/dag i studie 208 og 20 mg/kg/dag i studie 305. Doserne kunne justeres på basis af tolerabilitet og behandlingsrespons.

I den dobbeltblinde periode af fase II-studiet var evaluering af virkning et sekundært formål. Mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens fra baseline til vedligeholdelsesperioden var signifikant ($p < 0,001$) højere med eslicarbazepinacetat (-34,8 %) sammenlignet med placebo (-13,8 %). 42 patienter (50,6 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med 10 patienter (25,0 %) i placebogruppen viste respons (≥ 50 % reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens), hvilket resulterede i en signifikant forskel ($p = 0,009$).

I den dobbeltblinde periode af fase III-studiet var mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens med eslicarbazepinacetat (-18,1 % versus baseline) forskellig fra placebo (-8,6 % versus baseline), men ikke statistisk signifikant ($p = 0,2490$). 41 patienter (30,6 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen viste respons sammenlignet med 40 patienter (31,0 %) i placebogruppen (≥ 50 % reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens), hvilket resulterede i en ikke-signifikant forskel ($p = 0,9017$). *Post-hoc*-undergruppeanalyser for fase III-studiet blev udført i aldersstrata og over 6 år samt i forhold til dosis. Hos børn over 6 år viste 36 patienter (35,0 %) i eslicarbazepinacetat-gruppen respons sammenlignet med 29 patienter (30,2 %) i placebo-gruppen ($p = 0,4759$), og mindste kvadraters-gennemsnitlige reduktion i standardiseret anfaldsfrekvens var højere i eslicarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med placebo (-24,4 % versus -10,5 %). Forskellen på 13,9 % var dog ikke statistisk signifikant ($p = 0,1040$). I alt 39 % af patienterne i studie 305 blev titreret op til den maksimale mulige dosis (30 mg/kg/dag). Hvis man ser bort fra patienter i alderen 6 år og derunder viste 14 (48,3 %) og 11 (30,6 %) af disse patienter i henholdsvis eslicarbazepinacetat- og placebo-gruppen respons ($p = 0,1514$). Selvom soliditeten af disse *post-hoc*-undergruppeanalyser er begrænset, tyder dataene på en alders- og dosisafhængig stigning i virkningsstørrelse.

I det efterfølgende åbne forlængelsesstudie af 1 års varighed (del II) i fase III-studiet (ITT set N=225) var den totale responsrate 46,7 % (støt stigende fra 44,9 % (uge 1-4) til 57,5 % (uge > 40)). Total median standardiseret anfaldsfrekvens var 6,1 (faldende fra 7,0 (uge 1-4) til 4,0 (uge > 40), hvilket resulterede i en median relativ forskel på -46,7 % i forhold til baseline-perioden). Den mediane relative forskel var større i den tidligere placebo-gruppe (-51,4 %) end i den tidligere ESL-gruppe (-40,4 %). Andelen af patienter med eksacerbation (stigning på ≥ 25 %) sammenlignet med baseline-perioden var 14,2 %.

I de efterfølgende 3 åbne forlængelsesstudier (ITT set N=148) var den samlede responsrate 26,6 % sammenlignet med del III–V ved baseline (dvs. de sidste 4 uger af del II). Total median standardiseret anfaldsfrekvens var 2,4 (hvilket resulterede i en median relativ forskel på -22,9% i forhold til del III–V ved baseline). Den samlede mediane relative reduktion i del I var større hos patienter, der blev behandlet med ESL (-25,8 %) end hos patienter, der blev behandlet med placebo (-16,4 %). Den samlede andel af patienter med eksacerbation (stigning på ≥ 25 %) var 25,7 % sammenlignet med del III–V ved baseline.

Af de 183 patienter, som gennemførte del I og II af studiet, blev 152 patienter inkluderet i del III. 65 af disse patienter havde fået ESL, og 87 af patienterne havde fået placebo i den dobbeltblinde del af studiet. 14 patienter (9,2 %) fuldførte åben behandling med ESL i del V. Den hyppigste årsag til seponering i alle dele af studiet skete efter anmodning af sponsor (30 patienter i del III [19,7 % af patienterne, som deltog i del III], 9 i del IV [9,6 % af patienterne, som deltog i del IV] og 43 i del V [64,2 % af patienterne, som deltog i del V]).

I betragtning af begrænsningerne ved åbne ukontrollerede data blev langtidsrespons over for eslicarbazepinacetat opretholdt i de åbne dele af studiet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zebinix i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af epilepsi med partielle anfald (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Eslicarbazepinacetat omdannes i udstrakt grad til eslicarbazepin. Plasmaniveauet af eslicarbazepinacetat forbliver sædvanligvis under kvantificeringsgrænsen efter oral administration. Eslicarbazepin $C_{\max}$ opnås 2 til 3 timer efter administration ($t_{\max}$). Biotilgængeligheden formodes at være høj, da mængden af metabolitter, der blev genfundet i urin, svarede til over 90 % af dosen af eslicarbazepinacetat.

Distribution

Eslicarbazepins binding til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uafhængig af koncentrationen. *In vitro*-studier har vist, at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes i relevant omfang af tilstedeværelsen af warfarin, diazepam, digoxin, phenytoin og tolbutamid. Bindingen af warfarin, diazepam, digoxin, phenytoin og tolbutamid blev ikke påvirket i signifikant omfang af tilstedeværelsen af eslicarbazepin.

Biotransformation

Eslicarbazepinacetat omdannes hurtigt og i omfattende grad til den aktive hovedmetabolit eslicarbazepin ved hydrolytisk første-passagemetabolisme. Steady state-plasmakonzentration opnås efter 4 til 5 dages daglig indgift, svarende til en effektiv halveringstid på 20 til 24 timer. I studier med raske forsøgspersoner og voksne epilepsipatienter sås en halveringstid for eslicarbazepin på henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. De mindre metabolitter, der ses i plasma, er R-licarbazepin og oxcarbazezin, som var aktive, samt glukuronsyrekonjugaterne af eslicarbazepinacetat eslicarbazepin, R-licarbazepin og oxcarbazezin.

Eslicarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Eslicarbazepin er en svag inducer af CYP3A4 og har hæmmende egenskaber over for CYP2C19 (som anført i pkt. 4.5).

I studier med eslicarbazepin i friske humane hepatocytter observeredes en svag induktion af glukuronidering, som skyldtes UGT1A1.

Elimination

Eslicarbazepinacetats metabolitter udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne i uændret form og som glukuronidkonjugater. I alt svarer eslicarbazepin og dets glukuronid til over 90 % af den samlede mængde metabolitter, der udskilles i urinen, ca. 2/3 i uændret form og 1/3 som glukuronidkonjugat.

Linearitet/non-linearitet

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er lineær og dosisafhængig i intervallet 400-1.200 mg hos både raske forsøgspersoner og patienter.

Ældre (over 65 år)

Eslicarbazepinacetats farmakokinetiske profil påvirkes ikke hos ældre patienter med kreatininclearance >60 ml/min (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Eslicarbazepinacetats metabolitter udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne. Et studie med voksne patienter med let til svært nedsat nyrefunktion viste, at clearance afhænger af nyrefunktionen. Dosisjustering anbefales under behandling med Zebinix hos patienter, voksne og børn over 6 år, med kreatininclearance <60 ml/min (se pkt. 4.2).

Eslicarbazepinacetat anbefales ikke til børn i alderen fra 2 til 6 år. I denne alder har elimineringsprocessens naturlige aktivitet endnu ikke nået modenhed.

Hæmodialyse fjerner eslicarbazepinacetats metabolitter fra plasma.

Nedsat leverfunktion

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik og metabolisme blev undersøgt hos raske forsøgspersoner og patienter med moderat nedsat leverfunktion efter gentagne orale doser. Moderat nedsat leverfunktion påvirkede ikke eslicarbazepinacetats farmakokinetik. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Eslicarbazepinacetats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Køn

Studier med raske forsøgspersoner og patienter viste, at eslicarbazepins farmakokinetik var uafhængig af køn.

Pædiatrisk population

Eslicarbazepinacetat omdannes tilsvarende som hos voksne i kraftig grad til eslicarbazepin. Plasmaniveauerne af eslicarbazepinacetat forbliver sædvanligvis under kvantificeringsgrænsen efter oral administration. Eslicarbazepin $C_{\max}$ opnås 2 til 3 timer efter administration ($t_{\max}$). Det er blevet vist, at kropsvægt har en indvirkning på distributionsvolumen og clearance. Endvidere kunne det ikke udelukkes, at alder spiller en rolle uafhængigt af vægt i forhold til clearance af eslicarbazepinacetat, især for den yngste aldersgruppe (2-6 år).

Børn i alderen 6 år og derunder

Populationsfarmakokinetikken viser, at det i undergruppen med børn i alderen fra 2 til 6 år er nødvendigt med doser på 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag for at opnå eksponeringer, der svarer til de terapeutiske doser på 20 og 30 mg/kg/dag hos børn over 6 år.

Børn over 6 år

Populationsfarmakokinetikken viser, at der observeres sammenlignelig eksponering af eslicarbazepin mellem 20 og 30 mg/kg/dag hos børn over 6 år og voksne ved henholdsvis 800 og 1200 mg eslicarbazepinacetat en gang dagligt (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De bivirkninger, der blev observeret i dyrestudier, indtraf ved eksponeringsniveau, der var betydeligt lavere end det kliniske eksponeringsniveau for eslicarbazepin (den primære og farmakologisk aktive metabolit af eslicarbazepinacetat). Der er således ikke fastsat sikkerhedsmarginer ud fra sammenlignelig eksponering.

Der blev påvist nefrotoksicitet i undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser hos rotter, mens det ikke forekom i undersøgelser hos mus eller hunde, og dette svarer til forværring af spontan kronisk progredierende nefropati hos denne dyreart.

Der sås hepatisk centrilobulær hypertrofi i toksicitetsundersøgelser efter gentagne doser hos mus og

rotter og en øget incidens af levertumorer i karcinogenicitetsstudiet hos mus. Disse fund svarer til en induktion af hepatiske mikrosomale enzymer, mens denne virkning ikke sås hos patienter, der fik eslicarbazepinacetat.

Studier med unge dyr

I studier med gentagne doser til unge hunde var toksicitetsprofilen sammenlignelig med den, der observeredes for voksne dyr. I det 10 måneder lange studie observeredes fald i knoglemineralindhold, knogleareal og/eller knoglemineraldensitet i lumbale vertebrae og/eller femur hos højdosis-hundyr ved eksponeringsniveauer, der var lavere end de kliniske eksponeringsniveauer for eslicarbazepin hos børn.

Genotoksicitetsundersøgelser med eslicarbazepinacetat viser ingen særlig risiko for mennesker.

Der observeredes nedsat fertilitet hos hunrotter. De fald i implantationer og levende embryoer, der sås i musefertilitetsstudiet, kan også være tegn på indvirkning på hunlig fertilitet, corpora lutea-antallene blev dog ikke vurderet. Eslicarbazepinacetat var ikke teratogent hos rotten eller kaninen, men det inducerede knogleanomaliteter hos musen. Forsinkede ossifikation, reducerede fostervægte, en stigning i mindre knogle- og viscera-anomalier blev observeret ved maternale toksiske doser i embryotoksicitetsstudier med mus, rotter og kaniner. En forsinket kønsudvikling i F1-generationen blev observeret i peri/postnatale studier med mus og rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Xanthangummi (E145)

Macrogol-100-stearat

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Saccharinnatrium (E954)

Kunstigt smagsstof Tutti-Frutti (indeholder maltodextrin, propylenglycol, naturlig og kunstig smagstilsætning samt akaciegummi (E414))

Maskerende smagsstof (indeholder propylenglycol, vand og naturlig og kunstig smagstilsætning)

Renset vand

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter første åbning: 2 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gulbrune glasflasker med børnesikrede lukninger af HDPE, der indeholder 200 ml oral suspension, i æsker. Hver æske indeholder en 10 ml målesprøjte af polypropylen og en flaskeadapter af copolymer til itrykning.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BIAL - Portela & C^ª SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugal
Tlf.: +351 22 986 61 00
Fax: +351 22 986 61 99
E-mail: info@bial.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/514/024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. april 2009
Dato for seneste fornyelse: 22. januar 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR(E) BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsprogram (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 20 eller 60 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 200 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg eslicarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 tabletter
60 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til indtagelse gennem munden.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/514/021 20 tabletter - PVC/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/022 60 tabletter - PVC/ALU-blisterkort

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

zebinix 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.
(kun på den ydre emballage)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:
(kun på den ydre emballage)

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**PVC/ALU-blister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zebinix 200 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BIAL

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Æske med HDPE-flasker og HDPE-flasker med 60 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 200 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg eslicarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til indtagelse gennem munden.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/514/023

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

zebinix 200 mg

(kun på den ydre emballage)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.
(kun på den ydre emballage)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:
(kun på den ydre emballage)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 7, 14 eller 28 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 400 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 400 mg eslicarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 tabletter
14 tabletter
28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/001 7 tabletter - ALU/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/002 14 tabletter - ALU/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/003 28 tabletter - ALU/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/004 7 tabletter - PVC/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/005 14 tabletter - PVC/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/006 28 tabletter - PVC/ALU-blisterkort

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

zebinix 400 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.
(kun på den ydre emballage)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:
(kun på den ydre emballage)

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ALU/ALU-blister
PVC/ALU-blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 400 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BIAL

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 30 eller 60 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 600 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 600 mg eslicarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter
60 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/007 30 tabletter - ALU/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/008 60 tabletter - ALU/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/009 30 tabletter - PVC/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/010 60 tabletter - PVC/ALU-blisterkort

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

zebinix 600 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.
(kun på den ydre emballage)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:
(kun på den ydre emballage)

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ALU/ALU-blister
PVC/ALU-blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 600 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BIAL

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Æske med HDPE-flasker og HDPE-flasker med 90 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 600 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 600 mg eslicarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/514/011

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

zebinix 600 mg

(kun på den ydre emballage)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.
(kun på den ydre emballage)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:
(kun på den ydre emballage)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 20, 30, 60 eller 90 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 800 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 800 mg eslicarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 tabletter
30 tabletter
60 tabletter
90 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/012 20 tabletter - ALU/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/013 30 tabletter - ALU/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/014 60 tabletter - ALU/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/015 90 tabletter - ALU/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/016 20 tabletter - PVC/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/017 30 tabletter - PVC/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/018 60 tabletter - PVC/ALU-blisterkort
EU/1/09/514/019 90 tabletter - PVC/ALU-blisterkort

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

zebinix 800 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.
(kun på den ydre emballage)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:
(kun på den ydre emballage)

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ALU/ALU-blister PVC/ALU-blister
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 800 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

BIAL

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Æske med HDPE-flasker og HDPE-flasker med 90 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 800 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 800 mg eslicarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/514/020

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

zebinix 800 mg

(kun på den ydre emballage)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.
(kun på den ydre emballage)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

(kun på den ydre emballage)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Yderkarton for multipakninger (med blue box)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zebinix 800 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 800 mg eslicarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 180 (2 pakninger a 90) tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/514/025-026

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

zebinix 800 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.
(kun på den ydre emballage)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:
(kun på den ydre emballage)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton for delpakning af multipakninger (uden blue box)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zebinix 800 mg tabletter
Eslicarbazepinacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 800 mg eslicarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til indtagelse gennem munden.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/514/025-026

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

zebinix 800 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.
(kun på den ydre emballage)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:
(kun på den ydre emballage)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

Ydre æske/flaske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zebinix 50 mg/ml oral suspension
Eslicarbazepinacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral suspension indeholder 50 mg eslicarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder methylparahydroxybenzoat (E218) og sulfitter.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

oral suspension

200 ml flaske
mundsprøjte (10 ml) (kun på den ydre emballage)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til indtagelse gennem munden.
Rystes grundigt inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter den første åbning kan den orale suspension anvendes i 2 måneder.
Åbningsdato: ---/---/---

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/024

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

zebinix 50 mg/ml

(kun på den ydre emballage)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.
(kun på den ydre emballage)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:
(kun på den ydre emballage)

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zebinix 200 mg tabletter

Eslicarbazepinacetat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De eller Deres barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zebinix
3. Sådan skal De tage Zebinix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zebinix indeholder det aktive stof eslicarbazepinacetat.

Zebinix hører til en gruppe medicin, der kaldes antiepileptika, som anvendes til behandling af epilepsi, en tilstand med gentagne anfald eller kramper.

Zebinix anvendes:

- alene (monoterapi) til voksne, hvor epilepsi er blevet diagnosticeret for nyligt
- sammen med anden medicin mod epilepsi (supplerende behandling) til voksne, unge og børn over 6 år, som får anfald, der påvirker en del af hjernen (fokale anfald). Disse anfald kan være efterfulgt af anfald, der påvirker hele hjernen (sekundær generalisering).

Lægen har ordineret Zebinix til Dem for at nedsætte antallet af anfald.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zebinix

Tag ikke Zebinix:

- hvis De er allergisk over for eslicarbazepinacetat, andre carboxamidderivater (f.eks. carbamazepin eller oxcarbazepin, som er medicin til behandling af epilepsi) eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis De lider af en bestemt type rytmeforstyrrelser i hjertet (2. eller 3. grads atrioventrikulært blok (AV-blok)).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Zebinix.

Kontakt straks lægen:

- hvis De får blærer eller afskalning af hud og/eller slimhinder, udslæt, besvær med at synke eller trække vejret eller hævelser i læber, ansigt, øjenlåg, hals eller tunge, da der kan være tale om en allergisk reaktion.

- hvis De lider af forvirring, tiltagende anfald eller bevidsthedssvækkelse, hvilket kan være tegn på et lavt saltindhold i blodet.

Fortæl det til lægen:

- hvis De har dårlige nyrer. Måske skal lægen justere dosis. Patienter med alvorlig nyresygdom bør ikke tage Zebinix.
- hvis De har dårlig lever. Patienter med alvorlig leversygdom bør ikke tage Zebinix.
- hvis De tager medicin, der kan give forstyrrelser i hjertediagrammet (EKG) i form af et øget PR-interval. Tal med lægen om dette, hvis De er usikker på, om den medicin, De får, kan have denne virkning.
- hvis De har dårligt hjerte, f.eks. hjertesvigt eller hjerteanfald eller har nogen form for hjerterytmeforstyrrelse.
- hvis De lider af anfald, der begynder med en udbredt elektrisk impuls, der omfatter begge hjernehalvdele.

Et lille antal patienter, der får antiepileptika, har haft tanker om at skade sig selv eller begå selvmord. Kontakt straks Deres læge, hvis De på noget tidspunkt får den slags tanker.

Zebinix kan give svimmelhed og/eller sløvhed særligt i begyndelsen af behandlingen. Vær ekstra forsigtig med at undgå uheld som for eksempel fald under behandlingen med Zebinix.

Vær særlig forsigtig med at tage Zebinix:

Alvorlige og mulig livstruende hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er blevet rapporteret efter markedsføring, hos patienter behandlet med Zebinix.

Hvis De udvikler et alvorligt udslæt eller andre hudsymptomer (se pkt 4), skal De stoppe med at tage Zebinix og kontakte Deres læge eller søge akut lægehjælp.

Hos patienter af hankinesisk eller thailandsk oprindelse kan risikoen for alvorlige hudreaktioner i forbindelse med carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler forudsiges ved at tage en blodprøve fra disse patienter. Deres læge vil rådgive Dem om, hvorvidt en blodprøve er nødvendig, før De tager Zebinix.

Børn

Zebinix må ikke gives til børn på 6 år og derunder.

Brug af anden medicin sammen med Zebinix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette er vigtigt, hvis den anden medicin påvirker Zebinix's virkning, eller Zebinix påvirker den anden medicins virkning.

Fortæl det til lægen, hvis De tager:

- phenytoin (medicin mod epilepsi), da dosis muligvis skal justeres.
- carbamazepin (medicin mod epilepsi), da dosis måske skal justeres, og da hyppigheden af visse bivirkninger ved Zebinix (dobbeltsyn, koordinationsbesvær og svimmelhed) kan øges.
- hormonal prævention (som for eksempel p-piller), da Zebinix kan nedsætte dens virkning.
- simvastatin (medicin til at sænke kolesteroltallet), da dosis måske skal justeres.
- rosuvastatin, et lægemiddel, der anvendes til at sænke kolesteroltallet.
- den blodfortyndende medicin warfarin.
- medicin mod depression i form af monoaminoxidase-hæmmere (MAOI'er).
- De må ikke tage oxcarbazepin (medicin mod epilepsi) sammen med Zebinix, da det er uvist, om det er sikkert at tage de to lægemidler samtidig.

Se 'Graviditet og amning' for råd om prævention.

Graviditet og amning

De bør ikke tage Zebinix, hvis De er gravid, da virkningen af Zebinix på graviditeten og det ufødte barn er ukendt.

Hvis De planlægger at blive gravid, bør De tale med lægen, før De stopper med kontraception, og før De bliver gravid. Deres læge vil muligvis beslutte at ændre Deres behandling.

Der foreligger utilstrækkelige data om brug af eslicarbazepinacetat til gravide kvinder. Undersøgelser har vist, at der er en øget risiko for misdannelser og problemer med neuroudviklingen (udvikling af hjernen) hos børn af kvinder, der tager medicin mod epilepsi, især når der tages mere end et lægemiddel mod epilepsi samtidig.

Hvis De er gravid eller har mistanke om, at De kan være gravid, skal De straks sige det til lægen. De bør ikke stoppe med at tage medicinen, før De har drøftet dette med Deres læge. Hvis De stopper med at tage lægemidlet uden at tale med lægen om det, kan det forårsage krampeanfald, som kan være farlige for Dem og Deres ufødte barn. Lægen kan beslutte at ændre Deres behandling.

Hvis De er en fødedygtig kvinde og ikke planlægger at blive gravid, bør De bruge sikker prævention under behandling med Zebinix. Zebinix kan påvirke, hvordan hormonelle præventionsmidler, såsom p-piller, virker, og gøre, at de er mindre effektive til forebyggelse af graviditet. Det anbefales derfor, at De bruger andre former for sikker og effektiv prævention under behandling med Zebinix. Tal med lægen om hvilken form for prævention, der er den mest egnet at bruge, mens De tager Zebinix. Hvis behandling med Zebinix afbrydes, bør De fortsætte med at bruge sikker prævention frem til slutningen på den aktuelle menstruationscyklus.

Hvis De tager Zebinix under graviditeten, er barnet også i risiko for at få blødningsproblemer lige efter fødslen. Lægen kan give Dem og Deres barn en medicin, som forebygger dette.

De må ikke amme, mens De tager Zebinix. Det vides ikke, om Zebinix udskilles i human mælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zebinix kan give svimmelhed og sløvhed og påvirke synet, særligt i begyndelsen af behandlingen. Lad være med at færdes i trafikken eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De oplever nogle af disse bivirkninger.

3. Sådan skal De tage Zebinix

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne

Dosis, når behandlingen startes

400 mg en gang dagligt i en eller to uger, inden der øges til vedligeholdelsesdosen. Deres læge afgør, om De skal have denne dosis i en eller to uger.

Vedligeholdelsesdosis

Den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 800 mg en gang dagligt.

Afhængigt af hvordan De reagerer på Zebinix, kan dosis øges til 1.200 mg en gang dagligt. Hvis Zebinix er det eneste lægemiddel, De tager mod Deres epilepsi, vil lægen muligvis vurdere, at De kan have gavn af en dosis på 1.600 mg en gang dagligt.

Patienter med nyreproblemer

Hvis De har nyreproblemer, vil De sædvanligvis få en lavere dosis af Zebinix. Deres læge vil finde ud af hvilken dosis, der er den korrekte til Dem. De bør ikke anvende Zebinix, hvis De har svære nyreproblemer.

Ældre (over 65 år)

Hvis De er ældre og tager Zebinix som det eneste lægemiddel mod Deres epilepsi, er en dosis på 1.600 mg ikke egnet til Dem.

Børn over 6 år

Dosis, når behandlingen startes

Startdosis er 10 mg pr. kg kropsvægt, der tages en gang dagligt i en eller to uger, inden der øges til vedligeholdelsesdosen.

Vedligeholdelsesdosis

Afhængig af responsen på Zebinix kan dosen øges med 10 mg pr. kg kropsvægt med intervaller på en eller to uger op til 30 mg pr. kg kropsvægt. Den maksimale dosis er 1.200 mg en gang dagligt.

Børn med en kropsvægt $\geq$ 60 kg

Børn med en kropsvægt på 60 kg eller mere skal tage den samme dosis som voksne.

En anden form af dette lægemiddel, en opløsning til indtagelse gennem munden, er muligvis mere egnet til børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Zebinix er til indtagelse gennem munden.

Tabletterne sluges hele med et glas vand.

Zebinix tabletter kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

Hvis du har svært ved at synke tabletten hel, kan du knuse tabletten og blande den i lidt vand eller æblemos og derefter straks indtage hele din dosis.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Hvis De har taget for mange Zebinix tabletter

Hvis De er kommet til at tage for mange Zebinix tabletter, har De muligvis risiko for at få flere anfald; eller det kan føles som om Deres hjerterytme er uregelmæssig eller hurtigere. Kontakt straks en læge, eller tag på skadestuen med det samme, hvis De får et eller flere af ovennævnte symptomer. Tag pakningen med, så lægen ved, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Zebinix

Hvis De har glemt at tage en tablet, skal De tage den, så snart De kommer i tanke om det og derefter fortsætte som vanligt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Zebinix

De må ikke afbryde behandlingen pludseligt, da det medfører en risiko for, at De vil få flere anfald. Deres læge afgør, hvor længe De skal tage Zebinix. Hvis lægen beslutter at stoppe behandlingen med Zebinix, skal doseringen sædvanligvis nedtrappes. Det er vigtigt at fuldføre den behandling, lægen har ordineret, da symptomerne ellers kan forværres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan være meget alvorlige. Hvis De oplever nogle af nedenstående bivirkninger, skal De holde op med at tage Zebinix og straks kontakte en læge eller skadestuen, da De kan have behov for akut lægehjælp:

- blærer eller afskalning af hud og/eller slimhinder, udslæt, besvær med at synke eller trække vejret, hævelser i læber, ansigt, øjenlåg, hals eller tunge. Det kan være tegn på en allergisk

reaktion.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 10 personer):

- svimmelhed eller søvnighed

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- usikker på benene eller en følelse af, at det hele drejer rundt
- kvalme eller opkastning
- hovedpine
- diarré
- dobbeltsyn eller uklart syn
- nedsat koncentration
- mathed eller træthedsfølelse
- rysten
- hududslæt
- lavt indhold af natrium i blodprøver
- nedsat appetit
- søvnbesvær
- svært ved at koordinere bevægelser (ataksi)
- vægtstigning.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- klodsethed
- allergi
- forstoppelse
- krampeanfald
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen. Symptomerne omfatter nedsat koncentration af skjoldbruskkirtelhormon (målt i blodprøver) intolerance over for kulde, stor tunge, tynde og skøre fingernegle eller tyndt/skørt hår samt lav kropstemperatur
- leverproblemer (såsom forhøjede leverenzymmer)
- højt blodtryk eller stort blodtryksfald
- lavt blodtryk eller blodtryksfald, når man rejser sig
- blodprøver, der viser et lavt indhold af salte (inklusive chlorid) eller et fald i de røde blodlegemer
- væskemangel
- forandrede øjenbevægelser, sløret syn eller røde øjne
- faldtendens
- brandsår
- dårlig hukommelse eller glemsomhed
- gråd, nedtrykthed, nervøsitet eller forvirring, ligegyldighed eller manglende følelser
- manglende evne til at tale eller skrive eller forstå tale eller skrift
- ophidselse
- nedsat opmærksomhed/hyperaktivitet
- irritabilitet
- humørforandringer eller hallucinationer
- talebesvær
- næseblod
- smerter i brystet
- snurrende fornemmelse og/eller følelsesløshed et eller flere steder i kroppen
- migræne
- brændende fornemmelse
- unormal følesans
- forandringer i lugtesansen
- ringen for ørerne
- problemer med hørelsen

- hævelser i arme og ben
- halsbrand, urolig mave, mavesmerter, oppustethed og ubehag eller mundtørhed
- kulfarvet (sort) afføring
- betændelse i tandkødet eller tandpine
- svedtendens eller tør hud
- kløe
- forandringer i hud (f.eks. rød hud)
- hårtab
- urinvejsinfektion
- general mathed, utilpashed eller kuldegysninger
- vægttab
- muskelsmerter, smerter i arme og ben, muskelsvaghed
- forstyrrelser i knogledannelsen
- øget niveau af knogleproteiner
- blussen, kolde lemmer
- langsommere eller uregelmæssig puls
- ekstrem søvnighed
- bedøvelse
- bevægelsesforstyrrelser, der stammer fra nervesystemet, hvor musklerne trækker sig sammen, så der forekommer vridende og gentagne bevægelser eller unormale stillinger. Symptomerne omfatter skælven, smerter og kramper
- medicingiftvirkning
- angst.

Ikke kendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- nedsat antal blodplader og dermed øget risiko for blødninger og blå mærker
- voldsomme ryg- og mavesmerter (på grund af betændelse i bugspytkirtlen)
- nedsat antal hvide blodlegemer og dermed øget risiko for infektion
- rødlige pletter, der ligner skydeskiver, eller runde pletter på overkroppen, ofte med blærer i midten, hudafskalning, sår i mund, hals og næse, på kønsorganerne og i øjnene, røde og hævede øjne og kan komme efter feber og/eller influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- indledningsvis influenzalignende symptomer, udslæt i ansigtet siden udbredt udslæt, høj kropstemperatur, stigninger i leverenzymen, unormale blodværdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og involvering af andre organer (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, der også er kendt som DRESS eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom)
- alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt, hals, hånd, fødder, ankler eller underben
- nældefeber (hududslæt med kløe)
- letargi, forvirring, muskeltræknings eller betydelig forværring af krampeanfald (mulige symptomer på lave natriumniveauer i blodet som følge af uhensigtsmæssig ADH-sekretion).

Brug af Zebinix sættes i forbindelse med en uregelmæssighed på hjertediagrammet (EKG'et), der kaldes forlænget PR-interval. Der kan opstå bivirkninger i forbindelse med denne uregelmæssighed (f.eks. besvimelse og langsommere puls).

Der har været rapporter om knoglelidelser, herunder osteopeni og osteoporose (knogleskørhed) og knoglebrud i forbindelse med behandling med beslægtede lægemidler mod epilepsi som carbamazepin og oxcarbazepin. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De er i langvarig behandling med epilepsimedicin, lider af knogleskørhed eller tager steroider.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren, flaske og æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zebinix indeholder:

- Aktivt stof: Eslicarbazepinacetat. Hver tablet indeholder 200 mg eslicarbazepinacetat.
- Øvrige indholdsstoffer: Povidon K29/32, croscarmelloseatrium og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Zebinix 200 mg tabletter er hvide og aflange. Tabletterne har 'ESL 200' præget på den ene side og delekærv på den anden side med en længde på 11 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Tabletterne er pakket i blisterkort i æsker med 20 eller 60 tabletter samt i HDPE-flasker med børnesikret lukning i æsker med 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Deutschland

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
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)

Malta

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Nederland

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Österreich

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

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

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

United KingdomBIAL-Portela & C^a., S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

LatvijaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

LietuvaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

De kan finde yderligere oplysninger om Zebinix på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zebinix 400 mg tabletter

Eslicarbazepinacetat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De eller Deres barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zebinix
3. Sådan skal De tage Zebinix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zebinix indeholder det aktive stof eslicarbazepinacetat.

Zebinix hører til en gruppe medicin, der kaldes antiepileptika, som anvendes til behandling af epilepsi, en tilstand med gentagne anfald eller kramper.

Zebinix anvendes:

- alene (monoterapi) til voksne, hvor epilepsi er blevet diagnosticeret for nyligt
- sammen med anden medicin mod epilepsi (supplerende behandling) til voksne, unge og børn over 6 år, som får anfald, der påvirker en del af hjernen (fokale anfald). Disse anfald kan være efterfulgt af anfald, der påvirker hele hjernen (sekundær generalisering).

Lægen har ordineret Zebinix til Dem for at nedsætte antallet af anfald.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zebinix

Tag ikke Zebinix:

- hvis De er allergisk over for eslicarbazepinacetat, andre carboxamiderivater (f.eks. carbamazepin eller oxcarbazepin, som er medicin til behandling af epilepsi) eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis De lider af en bestemt type rytmeforstyrrelser i hjertet (2. eller 3. grads atrioventrikulært blok (AV-blok)).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Zebinix.

Kontakt straks lægen:

- hvis De får blærer eller afskalning af hud og/eller slimhinder, udslæt, besvær med at synke eller trække vejret eller hævelser i læber, ansigt, øjenlåg, hals eller tunge, da der kan være tale om en allergisk reaktion.
- hvis De lider af forvirring, tiltagende anfald eller bevidsthedssvækkelse, hvilket kan være tegn på et lavt saltindhold i blodet.

Fortæl det til lægen:

- hvis De har dårlige nyrer. Måske skal lægen justere dosis. Patienter med alvorlig nyresygdom bør ikke tage Zebinix.
- hvis De har dårlig lever. Patienter med alvorlig leversygdom bør ikke tage Zebinix.
- hvis De tager medicin, der kan give forstyrrelser i hjertediagrammet (EKG) i form af et øget PR-interval. Tal med lægen om dette, hvis De er usikker på, om den medicin, De får, kan have denne virkning.
- hvis De har dårligt hjerte, f.eks. hjertesvigt eller hjerteanfald eller har nogen form for hjerterytmeforstyrrelse.
- hvis De lider af anfald, der begynder med en udbredt elektrisk impuls, der omfatter begge hjernehalvdele.

Et lille antal patienter, der får antiepileptika, har haft tanker om at skade sig selv eller begå selvmord. Kontakt straks Deres læge, hvis De på noget tidspunkt får den slags tanker.

Zebinix kan give svimmelhed og/eller sløvhed særligt i begyndelsen af behandlingen. Vær ekstra forsigtig med at undgå uheld som for eksempel fald under behandlingen med Zebinix.

Vær særlig forsigtig med at tage Zebinix:

Alvorlige og mulig livstruende hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er blevet rapporteret efter markedsføring, hos patienter behandlet med Zebinix.

Hvis De udvikler et alvorligt udslæt eller andre hudsymptomer (se pkt 4), skal De stoppe med at tage Zebinix og kontakte Deres læge eller søge akut lægehjælp.

Hos patienter af hankinesisk eller thailandsk oprindelse kan risikoen for alvorlige hudreaktioner i forbindelse med carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler forudsiges ved at tage en blodprøve fra disse patienter. Deres læge vil rådgive Dem om, hvorvidt en blodprøve er nødvendig, før De tager Zebinix.

Børn

Zebinix må ikke gives til børn på 6 år og derunder.

Brug af anden medicin sammen med Zebinix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette er vigtigt, hvis den anden medicin påvirker Zebinix's virkning, eller Zebinix påvirker den anden medicins virkning.

Fortæl det til lægen, hvis De tager:

- phenytoin (medicin mod epilepsi), da dosis muligvis skal justeres.
- carbamazepin (medicin mod epilepsi), da dosis måske skal justeres, og da hyppigheden af visse bivirkninger ved Zebinix (dobbeltsyn, koordinationsbesvær og svimmelhed) kan øges.
- hormonal prævention (som for eksempel p-piller), da Zebinix kan nedsætte dens virkning.
- simvastatin (medicin til at sænke kolesteroltallet), da dosis måske skal justeres.
- rosuvastatin, et lægemiddel, der anvendes til at sænke kolesteroltallet.
- den blodfortyndende medicin warfarin.
- medicin mod depression i form af monoaminoxidase-hæmmere (MAOI'er).
- De må ikke tage oxcarbazepin (medicin mod epilepsi) sammen med Zebinix, da det er uvist, om det er sikkert at tage de to lægemidler samtidig.

Se 'Graviditet og amning' for råd om prævention.

Graviditet og amning

De bør ikke tage Zebinix, hvis De er gravid, da virkningen af Zebinix på graviditeten og det ufødte barn er ukendt.

Hvis De planlægger at blive gravid, bør De tale med lægen, før De stopper med kontraception, og før De bliver gravid. Deres læge vil muligvis beslutte at ændre Deres behandling.

Der foreligger utilstrækkelige data om brug af eslicarbazepinacetat til gravide kvinder. Undersøgelser har vist, at der er en øget risiko for misdannelser og problemer med neuroudviklingen (udvikling af hjernen) hos børn af kvinder, der tager medicin mod epilepsi, især når der tages mere end et lægemiddel mod epilepsi samtidig.

Hvis De er gravid eller har mistanke om, at De kan være gravid, skal De straks sige det til lægen. De bør ikke stoppe med at tage medicinen, før De har drøftet dette med Deres læge. Hvis De stopper med at tage lægemidlet uden at tale med lægen om det, kan det forårsage krampeanfald, som kan være farlige for Dem og Deres ufødte barn. Lægen kan beslutte at ændre Deres behandling.

Hvis De er en fødedygtig kvinde og ikke planlægger at blive gravid, bør De bruge sikker prævention under behandling med Zebinix. Zebinix kan påvirke, hvordan hormonelle præventionsmidler, såsom p-piller, virker, og gøre, at de er mindre effektive til forebyggelse af graviditet. Det anbefales derfor, at De bruger andre former for sikker og effektiv prævention under behandling med Zebinix. Tal med lægen om hvilken form for prævention, der er den mest egnet at bruge, mens De tager Zebinix. Hvis behandling med Zebinix afbrydes, bør De fortsætte med at bruge sikker prævention frem til slutningen på den aktuelle menstruationscyklus.

Hvis De tager Zebinix under graviditeten, er barnet også i risiko for at få blødningsproblemer lige efter fødslen. Lægen kan give Dem og Deres barn en medicin, som forebygger dette.

De må ikke amme, mens De tager Zebinix. Det vides ikke, om Zebinix udskilles i human mælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zebinix kan give svimmelhed og sløvhed og påvirke synet, særligt i begyndelsen af behandlingen. Lad være med at færdes i trafikken eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De oplever nogle af disse bivirkninger.

3. Sådan skal De tage Zebinix

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne

Dosis, når behandlingen startes

400 mg en gang dagligt i en eller to uger, inden der øges til vedligeholdelsesdosen. Deres læge afgør, om De skal have denne dosis i en eller to uger.

Vedligeholdelsesdosis

Den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 800 mg en gang dagligt.

Afhængigt af hvordan De reagerer på Zebinix, kan dosis øges til 1.200 mg en gang dagligt. Hvis Zebinix er det eneste lægemiddel, De tager mod Deres epilepsi, vil lægen muligvis vurdere, at De kan have gavn af en dosis på 1.600 mg en gang dagligt.

Patienter med nyreproblemer

Hvis De har nyreproblemer, vil De sædvanligvis få en lavere dosis af Zebinix. Deres læge vil finde ud

af hvilken dosis, der er den korrekte til Dem. De bør ikke anvende Zebinix, hvis De har svære nyreproblemer.

Ældre (over 65 år)

Hvis De er ældre og tager Zebinix som det eneste lægemiddel mod Deres epilepsi, er en dosis på 1.600 mg ikke egnet til Dem.

Børn over 6 år

Dosis, når behandlingen startes

Startdosis er 10 mg pr. kg kropsvægt, der tages en gang dagligt i en eller to uger, inden der øges til vedligeholdelsesdosen.

Vedligeholdelsesdosis

Afhængig af responsen på Zebinix kan dosen øges med 10 mg pr. kg kropsvægt med intervaller på en eller to uger op til 30 mg pr. kg kropsvægt. Den maksimale dosis er 1.200 mg en gang dagligt.

Børn med en kropsvægt ≥ 60 kg

Børn med en kropsvægt på 60 kg eller mere skal tage den samme dosis som voksne.

En anden form af dette lægemiddel, en opløsning til indtagelse gennem munden, er muligvis mere egnet til børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Zebinix er til indtagelse gennem munden.

Tabletterne sluges hele med et glas vand.

Zebinix tabletter kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

Hvis du har svært ved at synke tabletten hel, kan du knuse tabletten og blande den i lidt vand eller æblemos og derefter straks indtage hele din dosis.

Delekærven er kun beregnet til, at De kan dele tabletten, hvis De har svært ved at sluge den hel.

Hvis De har taget for mange Zebinix tabletter

Hvis De er kommet til at tage for mange Zebinix tabletter, har De muligvis risiko for at få flere anfald; eller det kan føles som om Deres hjerterytme er uregelmæssig eller hurtigere. Kontakt straks en læge, eller tag på skadestuen med det samme, hvis De får et eller flere af ovennævnte symptomer. Tag pakningen med, så lægen ved, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Zebinix

Hvis De har glemt at tage en tablet, skal De tage den, så snart De kommer i tanke om det og derefter fortsætte som vanligt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Zebinix

De må ikke afbryde behandlingen pludseligt, da det medfører en risiko for, at De vil få flere anfald. Deres læge afgør, hvor længe De skal tage Zebinix. Hvis lægen beslutter at stoppe behandlingen med Zebinix, skal doseringen sædvanligvis nedtrappes. Det er vigtigt at fuldføre den behandling, lægen har ordineret, da symptomerne ellers kan forværres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan være meget alvorlige. Hvis De oplever nogle af nedenstående bivirkninger, skal De holde op med at tage Zebinix og straks kontakte en læge eller skadestuen, da De kan have behov for akut lægehjælp:

- blærer eller afskalning af hud og/eller slimhinder, udslæt, besvær med at synke eller trække vejret, hævelser i læber, ansigt, øjenlåg, hals eller tunge. Det kan være tegn på en allergisk reaktion.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 10 personer):

- svimmelhed eller søvnighed

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- usikker på benene eller en følelse af, at det hele drejer rundt
- kvalme eller opkastning
- hovedpine
- diarré
- dobbeltsyn eller uklart syn
- nedsat koncentration
- mathed eller træthedsfølelse
- rysten
- hududslæt
- lavt indhold af natrium i blodprøver
- nedsat appetit
- søvnbesvær
- svært ved at koordinere bevægelser (ataksi)
- vægtstigning.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- klodsethed
- allergi
- forstoppelse
- krampeanfald
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen. Symptomerne omfatter nedsat koncentration af skjoldbruskkirtelhormon (målt i blodprøver) intolerance over for kulde, stor tunge, tynde og skøre fingernegle eller tyndt/skørt hår samt lav kropstemperatur
- leverproblemer (såsom forhøjede leverenzymmer)
- højt blodtryk eller stort blodtryksfald
- lavt blodtryk eller blodtryksfald, når man rejser sig
- blodprøver, der viser et lavt indhold af salte (inklusive chlorid) eller et fald i de røde blodlegemer
- væskemangel
- forandrede øjenbevægelser, sløret syn eller røde øjne
- faldtendens
- brandsår
- dårlig hukommelse eller glemsomhed
- gråd, nedtrykhed, nervøsitet eller forvirring, ligegyldighed eller manglende følelser
- manglende evne til at tale eller skrive eller forstå tale eller skrift
- ophidselse
- nedsat opmærksomhed/hyperaktivitet
- irritabilitet
- humørforandringer eller hallucinationer
- talebesvær
- næseblod
- smerter i brystet
- snurrende fornemmelse og/eller følelsesløshed et eller flere steder i kroppen
- migræne
- brændende fornemmelse
- unormal følesans
- forandringer i lugtesansen

- ringen for ørerne
- problemer med hørelsen
- hævelser i arme og ben
- halsbrand, urolig mave, mavesmerter, oppustethed og ubehag eller mundtørhed
- kulfarvet (sort) afføring
- betændelse i tandkødet eller tandpine
- svedtendens eller tør hud
- kløe
- forandringer i hud (f.eks. rød hud)
- hårtab
- urinvejsinfektion
- general mathed, utilpashed eller kuldegysninger
- vægttab
- muskelsmerter, smerter i arme og ben, muskelsvaghed
- forstyrrelser i knogledannelsen
- øget niveau af knogleproteiner
- blussen, kolde lemmer
- langsommere eller uregelmæssig puls
- ekstrem søvnighed
- bedøvelse
- bevægelsesforstyrrelser, der stammer fra nervesystemet, hvor musklerne trækker sig sammen, så der forekommer vridende og gentagne bevægelser eller unormale stillinger. Symptomerne omfatter skælven, smerter og kramper
- medicingiftvirkning
- angst.

Ikke kendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- nedsat antal blodplader og dermed øget risiko for blødninger og blå mærker
- voldsomme ryg- og mavesmerter (på grund af betændelse i bugspytkirtlen)
- nedsat antal hvide blodlegemer og dermed øget risiko for infektion
- rødlige pletter, der ligner skydeskiver, eller runde pletter på overkroppen, ofte med blærer i midten, hudafskalning, sår i mund, hals og næse, på kønsorganerne og i øjnene, røde og hævede øjne og kan komme efter feber og/eller influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- indledningsvis influenzalignende symptomer, udslæt i ansigtet siden udbredt udslæt, høj kropstemperatur, stigninger i leverenzymmer, unormale blodværdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og involvering af andre organer (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, der også er kendt som DRESS eller lægemiddelloverfølsomhedssyndrom)
- alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt, hals, hånd, fødder, ankler eller underben
- nældefeber (hududslæt med kløe)
- letargi, forvirring, muskeltrækninger eller betydelig forværring af krampeanfald (mulige symptomer på lave natriumniveauer i blodet som følge af uhensigtsmæssig ADH-sekretion).

Brug af Zebinix sættes i forbindelse med en uregelmæssighed på hjertediagrammet (EKG'et), der kaldes forlænget PR-interval. Der kan opstå bivirkninger i forbindelse med denne uregelmæssighed (f.eks. besvimelse og langsommere puls).

Der har været rapporter om knoglelidelser, herunder osteopeni og osteoporose (knogleskørhed) og knoglebrud i forbindelse med behandling med beslægtede lægemidler mod epilepsi som carbamazepin og oxcarbazepin. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De er i langvarig behandling med epilepsimedicin, lider af knogleskørhed eller tager steroider.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder

også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zebinix indeholder:

- Aktivt stof: Eslicarbazepinacetat. Hver tablet indeholder 400 mg eslicarbazepinacetat.
- Øvrige indholdsstoffer: Povidon K29/32, croscarmelloseatrium og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Zebinix 400 mg tabletter er hvide, runde og bikonvekse. Tabletterne har 'ESL 400' præget på den ene side og delekærv på den anden side med en diameter på 11 mm.

Tabletterne er pakket i blisterkort i æsker med 7, 14 eller 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

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)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Deutschland

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Eesti

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
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)

Malta

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Nederland

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Österreich

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

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

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

United KingdomBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

LatvijaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

LietuvaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

De kan finde yderligere oplysninger om Zebinix på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zebinix 600 mg tabletter

Eslicarbazepinacetat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De eller Deres barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zebinix
3. Sådan skal De tage Zebinix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zebinix indeholder det aktive stof eslicarbazepinacetat.

Zebinix hører til en gruppe medicin, der kaldes antiepileptika, som anvendes til behandling af epilepsi, en tilstand med gentagne anfald eller kramper.

Zebinix anvendes:

- alene (monoterapi) til voksne, hvor epilepsi er blevet diagnosticeret for nyligt
- sammen med anden medicin mod epilepsi (supplerende behandling) til voksne, unge og børn over 6 år, som får anfald, der påvirker en del af hjernen (fokale anfald). Disse anfald kan være efterfulgt af anfald, der påvirker hele hjernen (sekundær generalisering).

Lægen har ordineret Zebinix til Dem for at nedsætte antallet af anfald.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zebinix

Tag ikke Zebinix:

- hvis De er allergisk over for eslicarbazepinacetat, andre carboxamidderivater (f.eks. carbamazepin eller oxcarbazepin, som er medicin til behandling af epilepsi) eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis De lider af en bestemt type rytmeforstyrrelser i hjertet (2. eller 3. grads atrioventrikulært blok (AV-blok)).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Zebinix.

Kontakt straks lægen:

- hvis De blærer eller afskalning af hud og/eller slimhinder, får udslæt, besvær med at synke eller trække vejret eller hævelser i læber, ansigt, øjenlåg, hals eller tunge, da der kan være tale om en allergisk reaktion.
- hvis De lider af forvirring, tiltagende anfald eller bevidsthedssvækkelse, hvilket kan være tegn på et lavt saltindhold i blodet.

Fortæl det til lægen:

- hvis De har dårlige nyrer. Måske skal lægen justere dosis. Patienter med alvorlig nyresygdom bør ikke tage Zebinix.
- hvis De har dårlig lever. Patienter med alvorlig leversygdom bør ikke tage Zebinix.
- hvis De tager medicin, der kan give forstyrrelser i hjertediagrammet (EKG) i form af et øget PR-interval. Tal med lægen om dette, hvis De er usikker på, om den medicin, De får, kan have denne virkning.
- hvis De har dårligt hjerte, f.eks. hjertesvigt eller hjerteanfald eller har nogen form for hjerterytmeforstyrrelse.
- hvis De lider af anfald, der begynder med en udbredt elektrisk impuls, der omfatter begge hjernehalvdele.

Et lille antal patienter, der får antiepileptika, har haft tanker om at skade sig selv eller begå selvmord. Kontakt straks Deres læge, hvis De på noget tidspunkt får den slags tanker.

Zebinix kan give svimmelhed og/eller sløvhed særligt i begyndelsen af behandlingen. Vær ekstra forsigtig med at undgå uheld som for eksempel fald under behandlingen med Zebinix.

Vær særlig forsigtig med at tage Zebinix:

Alvorlige og mulig livstruende hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er blevet rapporteret efter markedsføring, hos patienter behandlet med Zebinix.

Hvis De udvikler et alvorligt udslæt eller andre hudsymptomer (se pkt 4), skal De stoppe med at tage Zebinix og kontakte Deres læge eller søge akut lægehjælp.

Hos patienter af hankinesisk eller thailandsk oprindelse kan risikoen for alvorlige hudreaktioner i forbindelse med carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler forudsiges ved at tage en blodprøve fra disse patienter. Deres læge vil rådgive Dem om, hvorvidt en blodprøve er nødvendig, før De tager Zebinix.

Børn

Zebinix må ikke gives til børn på 6 år og derunder.

Brug af anden medicin sammen med Zebinix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette er vigtigt, hvis den anden medicin påvirker Zebinix's virkning, eller Zebinix påvirker den anden medicins virkning.

Fortæl det til lægen, hvis De tager:

- phenytoin (medicin mod epilepsi), da dosis muligvis skal justeres.
- carbamazepin (medicin mod epilepsi), da dosis måske skal justeres, og da hyppigheden af visse bivirkninger ved Zebinix (dobbeltsyn, koordinationsbesvær og svimmelhed) kan øges.
- hormonal prævention (som for eksempel p-piller), da Zebinix kan nedsætte dens virkning.
- simvastatin (medicin til at sænke kolesteroltallet), da dosis måske skal justeres.
- rosuvastatin, et lægemiddel, der anvendes til at sænke kolesteroltallet.
- den blodfortyndende medicin warfarin.
- medicin mod depression i form af monoaminoxidase-hæmmere (MAOI'er).
- De må ikke tage oxcarbazepin (medicin mod epilepsi) sammen med Zebinix, da det er uvist, om det er sikkert at tage de to lægemidler samtidig.

Se 'Graviditet og amning' for råd om prævention.

Graviditet og amning

De bør ikke tage Zebinix, hvis De er gravid, da virkningen af Zebinix på graviditeten og det ufødte barn er ukendt.

Hvis De planlægger at blive gravid, bør De tale med lægen, før De stopper med kontraception, og før De bliver gravid. Deres læge vil muligvis beslutte at ændre Deres behandling.

Der foreligger utilstrækkelige data om brug af eslicarbazepinacetat til gravide kvinder. Undersøgelser har vist, at der er en øget risiko for misdannelser og problemer med neuroudviklingen (udvikling af hjernen) hos børn af kvinder, der tager medicin mod epilepsi, især når der tages mere end et lægemiddel mod epilepsi samtidig.

Hvis De er gravid eller har mistanke om, at De kan være gravid, skal De straks sige det til lægen. De bør ikke stoppe med at tage medicinen, før De har drøftet dette med Deres læge. Hvis De stopper med at tage lægemidlet uden at tale med lægen om det, kan det forårsage krampeanfald, som kan være farlige for Dem og Deres ufødte barn. Lægen kan beslutte at ændre Deres behandling.

Hvis De er en fødedygtig kvinde og ikke planlægger at blive gravid, bør De bruge sikker prævention under behandling med Zebinix. Zebinix kan påvirke, hvordan hormonelle præventionsmidler, såsom p-piller, virker, og gøre, at de er mindre effektive til forebyggelse af graviditet. Det anbefales derfor, at De bruger andre former for sikker og effektiv prævention under behandling med Zebinix. Tal med lægen om hvilken form for prævention, der er den mest egnet at bruge, mens De tager Zebinix. Hvis behandling med Zebinix afbrydes, bør De fortsætte med at bruge sikker prævention frem til slutningen på den aktuelle menstruationscyklus.

Hvis De tager Zebinix under graviditeten, er barnet også i risiko for at få blødningsproblemer lige efter fødslen. Lægen kan give Dem og Deres barn en medicin, som forebygger dette.

De må ikke amme, mens De tager Zebinix. Det vides ikke, om Zebinix udskilles i human mælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zebinix kan give svimmelhed og sløvhed og påvirke synet, særligt i begyndelsen af behandlingen. Lad være med at færdes i trafikken eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De oplever nogle af disse bivirkninger.

3. Sådan skal De tage Zebinix

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne

Dosis, når behandlingen startes

400 mg en gang dagligt i en eller to uger, inden der øges til vedligeholdelsesdosen. Deres læge afgør, om De skal have denne dosis i en eller to uger.

Vedligeholdelsesdosis

Den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 800 mg en gang dagligt.

Afhængigt af hvordan De reagerer på Zebinix, kan dosis øges til 1.200 mg en gang dagligt. Hvis Zebinix er det eneste lægemiddel, De tager mod Deres epilepsi, vil lægen muligvis vurdere, at De kan have gavn af en dosis på 1.600 mg en gang dagligt.

Patienter med nyreproblemer

Hvis De har nyreproblemer, vil De sædvanligvis få en lavere dosis af Zebinix. Deres læge vil finde ud

af hvilken dosis, der er den korrekte til Dem. De bør ikke anvende Zebinix, hvis De har svære nyreproblemer.

Ældre (over 65 år)

Hvis De er ældre og tager Zebinix som det eneste lægemiddel mod Deres epilepsi, er en dosis på 1.600 mg ikke egnet til Dem.

Børn over 6 år

Dosis, når behandlingen startes

Startdosis er 10 mg pr. kg kropsvægt, der tages en gang dagligt i en eller to uger, inden der øges til vedligeholdelsesdosen.

Vedligeholdelsesdosis

Afhængig af responsen på Zebinix kan dosen øges med 10 mg pr. kg kropsvægt med intervaller på en eller to uger op til 30 mg pr. kg kropsvægt. Den maksimale dosis er 1.200 mg en gang dagligt.

Børn med en kropsvægt ≥ 60 kg

Børn med en kropsvægt på 60 kg eller mere skal tage den samme dosis som voksne.

En anden form af dette lægemiddel, en opløsning til indtagelse gennem munden, er muligvis mere egnet til børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Zebinix er til indtagelse gennem munden.

Tabletterne sluges hele med et glas vand.

Zebinix tabletter kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

Hvis du har svært ved at synke tabletten hel, kan du knuse tabletten og blande den i lidt vand eller æblemos og derefter straks indtage hele din dosis.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Hvis De har taget for mange Zebinix tabletter

Hvis De er kommet til at tage for mange Zebinix tabletter, har De muligvis risiko for at få flere anfald; eller det kan føles som om Deres hjerterytme er uregelmæssig eller hurtigere. Kontakt straks en læge, eller tag på skadestuen med det samme, hvis De får et eller flere af ovennævnte symptomer. Tag pakningen med, så lægen ved, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Zebinix

Hvis De har glemt at tage en tablet, skal De tage den, så snart De kommer i tanke om det og derefter fortsætte som vanligt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Zebinix

De må ikke afbryde behandlingen pludseligt, da det medfører en risiko for, at De vil få flere anfald. Deres læge afgør, hvor længe De skal tage Zebinix. Hvis lægen beslutter at stoppe behandlingen med Zebinix, skal doseringen sædvanligvis nedtrappes. Det er vigtigt at fuldføre den behandling, lægen har ordineret, da symptomerne ellers kan forværres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan være meget alvorlige. Hvis De oplever nogle af nedenstående bivirkninger, skal De holde op med at tage Zebinix og straks kontakte en læge eller skadestuen, da De kan have behov for akut lægehjælp:

- blærer eller afskalning af hud og/eller slimhinder, udslæt, besvær med at synke eller trække

vejret, hævelser i læber, ansigt, øjenlåg, hals eller tunge. Det kan være tegn på en allergisk reaktion.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 10 personer):

- svimmelhed eller søvnighed

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- usikker på benene eller en følelse af, at det hele drejer rundt
- kvalme eller opkastning
- hovedpine
- diarré
- dobbeltsyn eller uklart syn
- nedsat koncentration
- mathed eller træthedsfølelse
- rysten
- hududslæt
- lavt indhold af natrium i blodprøver
- nedsat appetit
- søvnbesvær
- svært ved at koordinere bevægelser (ataksi)
- vægtstigning.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- klodsethed
- allergi
- forstoppelse
- krampeanfald
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen. Symptomerne omfatter nedsat koncentration af skjoldbruskkirtelhormon (målt i blodprøver) intolerance over for kulde, stor tunge, tynde og skøre fingernegle eller tyndt/skørt hår samt lav kropstemperatur
- leverproblemer (såsom forhøjede leverenzymmer)
- højt blodtryk eller stort blodtryksfald
- lavt blodtryk eller blodtryksfald, når man rejser sig
- blodprøver, der viser et lavt indhold af salte (inklusive chlorid) eller et fald i de røde blodlegemer
- væskemangel
- forandrede øjenbevægelser, sløret syn eller røde øjne
- faldtendens
- brandsår
- dårlig hukommelse eller glemsonhed
- gråd, nedtrykthed, nervøsitet eller forvirring, ligegyldighed eller manglende følelser
- manglende evne til at tale eller skrive eller forstå tale eller skrift
- ophidselse
- nedsat opmærksomhed/hyperaktivitet
- irritabilitet
- humørforandringer eller hallucinationer
- talebesvær
- næseblod
- smerter i brystet
- snurrende fornemmelse og/eller følelsesløshed et eller flere steder i kroppen
- migræne
- brændende fornemmelse
- unormal følesans
- forandringer i lugtesansen
- ringen for ørerne

- problemer med hørelsen
- hævelser i arme og ben
- halsbrand, urolig mave, mavesmerter, oppustethed og ubehag eller mundtørhed
- kulfarvet (sort) afføring
- betændelse i tandkødet eller tandpine
- svedtendens eller tør hud
- kløe
- forandringer i hud (f.eks. rød hud)
- hårtab
- urinvejsinfektion
- general mathed, utilpashed eller kuldegysninger
- vægttab
- muskelsmerter, smerter i arme og ben, muskelsvaghed
- forstyrrelser i knogledannelsen
- øget niveau af knogleproteiner
- blussen, kolde lemmer
- langsommere eller uregelmæssig puls
- ekstrem søvnighed
- bedøvelse
- bevægelsesforstyrrelser, der stammer fra nervesystemet, hvor musklerne trækker sig sammen, så der forekommer vridende og gentagne bevægelser eller unormale stillinger. Symptomerne omfatter skælven, smerter og kramper
- medicingiftvirkning
- angst.

Ikke kendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- nedsat antal blodplader og dermed øget risiko for blødninger og blå mærker
- voldsomme ryg- og mavesmerter (på grund af betændelse i bugspytkirtlen)
- nedsat antal hvide blodlegemer og dermed øget risiko for infektion
- rødlige pletter, der ligner skydeskiver, eller runde pletter på overkroppen, ofte med blærer i midten, hudafskalning, sår i mund, hals og næse, på kønsorganerne og i øjnene, røde og hævede øjne og kan komme efter feber og/eller influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- indledningsvis influenzalignende symptomer, udslæt i ansigtet siden udbredt udslæt, høj kropstemperatur, stigninger i leverenzymen, unormale blodværdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og involvering af andre organer (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, der også er kendt som DRESS eller lægemiddelloverfølsomhedssyndrom)
- alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt, hals, hånd, fødder, ankler eller underben
- nældefeber (hududslæt med kløe)
- letargi, forvirring, muskeltræknings eller betydelig forværring af krampeanfald (mulige symptomer på lave natriumniveauer i blodet som følge af uhensigtsmæssig ADH-sekretion).

Brug af Zebinix sættes i forbindelse med en uregelmæssighed på hjertediagrammet (EKG'et), der kaldes forlænget PR-interval. Der kan opstå bivirkninger i forbindelse med denne uregelmæssighed (f.eks. besvimelse og langsommere puls).

Der har været rapporter om knoglelidelser, herunder osteopeni og osteoporose (knogleskørhed) og knoglebrud i forbindelse med behandling med beslægtede lægemidler mod epilepsi som carbamazepin og oxcarbazepin. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De er i langvarig behandling med epilepsimedicin, lider af knogleskørhed eller tager steroider.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder

også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zebinix indeholder:

- Aktivt stof: Eslicarbazepinacetat. Hver tablet indeholder 600 mg eslicarbazepinacetat.
- Øvrige indholdsstoffer: Povidon K29/32, croscarmelloseatrium og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Zebinix 600 mg tabletter er hvide og aflange. Tabletterne har 'ESL 600' præget på den ene side og delekærv på den anden side med en længde på 17,3 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Tabletterne er pakket i blisterkort i æsker med 30 eller 60 tabletter samt i HDPE-flasker med børnesikret lukning i æsker med 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Deutschland

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Eesti

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
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)

Malta

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Nederland

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Österreich

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

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

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

United KingdomBIAL-Portela & C^a., S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

LatvijaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

LietuvaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

De kan finde yderligere oplysninger om Zebinix på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zebinix 800 mg tabletter

Eslicarbazepinacetat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De eller Deres barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zebinix
3. Sådan skal De tage Zebinix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zebinix indeholder det aktive stof eslicarbazepinacetat.

Zebinix hører til en gruppe medicin, der kaldes antiepileptika, som anvendes til behandling af epilepsi, en tilstand med gentagne anfald eller kramper.

Zebinix anvendes:

- alene (monoterapi) til voksne, hvor epilepsi er blevet diagnosticeret for nyligt
- sammen med anden medicin mod epilepsi (supplerende behandling) til voksne, unge og børn over 6 år, som får anfald, der påvirker en del af hjernen (fokale anfald). Disse anfald kan være efterfulgt af anfald, der påvirker hele hjernen (sekundær generalisering).

Lægen har ordineret Zebinix til Dem for at nedsætte antallet af anfald.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zebinix

Tag ikke Zebinix:

- hvis De er allergisk over for eslicarbazepinacetat, andre carboxamidderivater (f.eks. carbamazepin eller oxcarbazepin, som er medicin til behandling af epilepsi) eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis De lider af en bestemt type rytmeforstyrrelser i hjertet (2. eller 3. grads atrioventrikulært blok (AV-blok)).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Zebinix.

Kontakt straks lægen:

- hvis De får blærer eller afskalning af hud og/eller slimhinder, udslæt, besvær med at synke eller trække vejret eller hævelser i læber, øjenlåg, ansigt, hals eller tunge, da der kan være tale om en allergisk reaktion.
- hvis De lider af forvirring, tiltagende anfald eller bevidsthedssvækkelse, hvilket kan være tegn på et lavt saltindhold i blodet.

Fortæl det til lægen:

- hvis De har dårlige nyrer. Måske skal lægen justere dosis. Patienter med alvorlig nyresygdom bør ikke tage Zebinix.
- hvis De har dårlig lever. Patienter med alvorlig leversygdom bør ikke tage Zebinix.
- hvis De tager medicin, der kan give forstyrrelser i hjertediagrammet (EKG) i form af et øget PR-interval. Tal med lægen om dette, hvis De er usikker på, om den medicin, De får, kan have denne virkning.
- hvis De har dårligt hjerte, f.eks. hjertesvigt eller hjerteanfald eller har nogen form for hjerterytmeforstyrrelse.
- hvis De lider af anfald, der begynder med en udbredt elektrisk impuls, der omfatter begge hjernehalvdele.

Et lille antal patienter, der får antiepileptika, har haft tanker om at skade sig selv eller begå selvmord. Kontakt straks Deres læge, hvis De på noget tidspunkt får den slags tanker.

Zebinix kan give svimmelhed og/eller sløvhed særligt i begyndelsen af behandlingen. Vær ekstra forsigtig med at undgå uheld som for eksempel fald under behandlingen med Zebinix.

Vær særlig forsigtig med at tage Zebinix:

Alvorlige og mulig livstruende hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er blevet rapporteret efter markedsføring, hos patienter behandlet med Zebinix.

Hvis De udvikler et alvorligt udslæt eller andre hudsymptomer (se pkt 4), skal De stoppe med at tage Zebinix og kontakte Deres læge eller søge akut lægehjælp.

Hos patienter af hankinesisk eller thailandsk oprindelse kan risikoen for alvorlige hudreaktioner i forbindelse med carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler forudsiges ved at tage en blodprøve fra disse patienter. Deres læge vil rådgive Dem om, hvorvidt en blodprøve er nødvendig, før De tager Zebinix.

Børn

Zebinix må ikke gives til børn på 6 år og derunder.

Brug af anden medicin sammen med Zebinix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette er vigtigt, hvis den anden medicin påvirker Zebinix's virkning, eller Zebinix påvirker den anden medicins virkning.

Fortæl det til lægen, hvis De tager:

- phenytoin (medicin mod epilepsi), da dosis muligvis skal justeres.
- carbamazepin (medicin mod epilepsi), da dosis måske skal justeres, og da hyppigheden af visse bivirkninger ved Zebinix (dobbeltsyn, koordinationsbesvær og svimmelhed) kan øges.
- hormonal prævention (som for eksempel p-piller), da Zebinix kan nedsætte dens virkning.
- simvastatin (medicin til at sænke kolesteroltallet), da dosis måske skal justeres.
- rosuvastatin, et lægemiddel, der anvendes til at sænke kolesteroltallet.
- den blodfortyndende medicin warfarin.
- medicin mod depression i form af monoaminoxidase-hæmmere (MAOI'er).
- De må ikke tage oxcarbazepin (medicin mod epilepsi) sammen med Zebinix, da det er uvist, om det er sikkert at tage de to lægemidler samtidig.

Se 'Graviditet og amning' for råd om prævention.

Graviditet og amning

De bør ikke tage Zebinix, hvis De er gravid, da virkningen af Zebinix på graviditeten og det ufødte barn er ukendt.

Hvis De planlægger at blive gravid, bør De tale med lægen, før De stopper med kontraception, og før De bliver gravid. Deres læge vil muligvis beslutte at ændre Deres behandling.

Der foreligger utilstrækkelige data om brug af eslicarbazepinacetat til gravide kvinder. Undersøgelser har vist, at der er en øget risiko for misdannelser og problemer med neuroudviklingen (udvikling af hjernen) hos børn af kvinder, der tager medicin mod epilepsi, især når der tages mere end et lægemiddel mod epilepsi samtidig.

Hvis De er gravid eller har mistanke om, at De kan være gravid, skal De straks sige det til lægen. De bør ikke stoppe med at tage medicinen, før De har drøftet dette med Deres læge. Hvis De stopper med at tage lægemidlet uden at tale med lægen om det, kan det forårsage krampeanfald, som kan være farlige for Dem og Deres ufødte barn. Lægen kan beslutte at ændre Deres behandling.

Hvis De er en fødedygtig kvinde og ikke planlægger at blive gravid, bør De bruge sikker prævention under behandling med Zebinix. Zebinix kan påvirke, hvordan hormonelle præventionsmidler, såsom p-piller, virker, og gøre, at de er mindre effektive til forebyggelse af graviditet. Det anbefales derfor, at De bruger andre former for sikker og effektiv prævention under behandling med Zebinix. Tal med lægen om hvilken form for prævention, der er den mest egnet at bruge, mens De tager Zebinix. Hvis behandling med Zebinix afbrydes, bør De fortsætte med at bruge sikker prævention frem til slutningen på den aktuelle menstruationscyklus.

Hvis De tager Zebinix under graviditeten, er barnet også i risiko for at få blødningsproblemer lige efter fødslen. Lægen kan give Dem og Deres barn en medicin, som forebygger dette.

De må ikke amme, mens De tager Zebinix. Det vides ikke, om Zebinix udskilles i human mælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zebinix kan give svimmelhed og sløvhed og påvirke synet, særligt i begyndelsen af behandlingen. Lad være med at færdes i trafikken eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De oplever nogle af disse bivirkninger.

3. Sådan skal De tage Zebinix

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne

Dosis, når behandlingen startes

400 mg en gang dagligt i en eller to uger, inden der øges til vedligeholdelsesdosen. Deres læge afgør, om De skal have denne dosis i en eller to uger.

Vedligeholdelsesdosis

Den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 800 mg en gang dagligt.

Afhængigt af hvordan De reagerer på Zebinix, kan dosis øges til 1.200 mg en gang dagligt. Hvis Zebinix er det eneste lægemiddel, De tager mod Deres epilepsi, vil lægen muligvis vurdere, at De kan have gavn af en dosis på 1.600 mg en gang dagligt.

Patienter med nyreproblemer

Hvis De har nyreproblemer, vil De sædvanligvis få en lavere dosis af Zebinix. Deres læge vil finde ud

af hvilken dosis, der er den korrekte til Dem. De bør ikke anvende Zebinix, hvis De har svære nyreproblemer.

Ældre (over 65 år)

Hvis De er ældre og tager Zebinix som det eneste lægemiddel mod Deres epilepsi, er en dosis på 1.600 mg ikke egnet til Dem.

Børn over 6 år

Dosis, når behandlingen startes

Startdosis er 10 mg pr. kg kropsvægt, der tages en gang dagligt i en eller to uger, inden der øges til vedligeholdelsesdosen.

Vedligeholdelsesdosis

Afhængig af responsen på Zebinix kan dosen øges med 10 mg pr. kg kropsvægt med intervaller på en eller to uger op til 30 mg pr. kg kropsvægt. Den maksimale dosis er 1.200 mg en gang dagligt.

Børn med en kropsvægt ≥ 60 kg

Børn med en kropsvægt på 60 kg eller mere skal tage den samme dosis som voksne.

En anden form af dette lægemiddel, en opløsning til indtagelse gennem munden, er muligvis mere egnet til børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Zebinix er til indtagelse gennem munden.

Tabletterne sluges hele med et glas vand.

Zebinix tabletter kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

Hvis du har svært ved at synke tabletten hel, kan du knuse tabletten og blande den i lidt vand eller æblemos og derefter straks indtage hele din dosis.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Hvis De har taget for mange Zebinix tabletter

Hvis De er kommet til at tage for mange Zebinix tabletter, har De muligvis risiko for at få flere anfald; eller det kan føles som om Deres hjerterytme er uregelmæssig eller hurtigere. Kontakt straks en læge, eller tag på skadestuen med det samme, hvis De får et eller flere af ovennævnte symptomer. Tag pakningen med, så lægen ved, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Zebinix

Hvis De har glemt at tage en tablet, skal De tage den, så snart De kommer i tanke om det og derefter fortsætte som vanligt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Zebinix

De må ikke afbryde behandlingen pludseligt, da det medfører en risiko for, at De vil få flere anfald. Deres læge afgør, hvor længe De skal tage Zebinix. Hvis lægen beslutter at stoppe behandlingen med Zebinix, skal doseringen sædvanligvis nedtrappes. Det er vigtigt at fuldføre den behandling, lægen har ordineret, da symptomerne ellers kan forværres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan være meget alvorlige. Hvis De oplever nogle af nedenstående bivirkninger, skal De holde op med at tage Zebinix og straks kontakte en læge eller skadestuen, da De kan have behov for akut lægehjælp:

- blærer eller afskalning af hud og/eller slimhinder, udslæt, besvær med at synke eller trække vejret, hævelser i læber, ansigt, øjenlåg, hals eller tunge. Det kan være tegn på en allergisk reaktion.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 10 personer):

- svimmelhed eller søvnighed

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- usikker på benene eller en følelse af, at det hele drejer rundt
- kvalme eller opkastning
- hovedpine
- diarré
- dobbeltsyn eller uklart syn
- nedsat koncentration
- mathed eller træthedsfølelse
- rysten
- hududslæt
- lavt indhold af natrium i blodprøver
- nedsat appetit
- søvnbesvær
- svært ved at koordinere bevægelser (ataksi)
- vægtstigning.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- klodsethed
- allergi
- forstoppelse
- krampeanfald
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen. Symptomerne omfatter nedsat koncentration af skjoldbruskkirtelhormon (målt i blodprøver) intolerance over for kulde, stor tunge, tynde og skøre fingernegle eller tyndt/skørt hår samt lav kropstemperatur
- leverproblemer (såsom forhøjede leverenzymmer)
- højt blodtryk eller stort blodtryksfald
- lavt blodtryk eller blodtryksfald, når man rejser sig
- blodprøver, der viser et lavt indhold af salte (inklusive chlorid) eller et fald i de røde blodlegemer
- væskemangel
- forandrede øjenbevægelser, sløret syn eller røde øjne
- faldtendens
- brandsår
- dårlig hukommelse eller glemsomhed
- gråd, nedtrykthed, nervøsitet eller forvirring, ligegyldighed eller manglende følelser
- manglende evne til at tale eller skrive eller forstå tale eller skrift
- ophidselse
- nedsat opmærksomhed/hyperaktivitet
- irritabilitet
- humørforandringer eller hallucinationer
- talebesvær
- næseblod
- smerter i brystet
- snurrende fornemmelse og/eller følelsesløshed et eller flere steder i kroppen
- migræne
- brændende fornemmelse
- unormal følesans
- forandringer i lugtesansen

- ringen for ørerne
- problemer med hørelsen
- hævelser i arme og ben
- halsbrand, urolig mave, mavesmerter, oppustethed og ubehag eller mundtørhed
- kulfarvet (sort) afføring
- betændelse i tandkødet eller tandpine
- svedtendens eller tør hud
- kløe
- forandringer i hud (f.eks. rød hud)
- hårtab
- urinvejsinfektion
- general mathed, utilpashed eller kuldegysninger
- vægttab
- muskelsmerter, smerter i arme og ben, muskelsvaghed
- forstyrrelser i knogledannelsen
- øget niveau af knogleproteiner
- blussen, kolde lemmer
- langsommere eller uregelmæssig puls
- ekstrem søvnighed
- bedøvelse
- bevægelsesforstyrrelser, der stammer fra nervesystemet, hvor musklerne trækker sig sammen, så der forekommer vridende og gentagne bevægelser eller unormale stillinger. Symptomerne omfatter skælven, smerter og kramper
- medicingiftvirkning
- angst.

Ikke kendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- nedsat antal blodplader og dermed øget risiko for blødninger og blå mærker
- voldsomme ryg- og mavesmerter (på grund af betændelse i bugspytkirtlen)
- nedsat antal hvide blodlegemer og dermed øget risiko for infektion
- rødlige pletter, der ligner skydeskiver, eller runde pletter på overkroppen, ofte med blærer i midten, hudafskalning, sår i mund, hals og næse, på kønsorganerne og i øjnene, røde og hævede øjne og kan komme efter feber og/eller influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- indledningsvis influenzalignende symptomer, udslæt i ansigtet siden udbredt udslæt, høj kropstemperatur, stigninger i leverenzymen, unormale blodværdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og involvering af andre organer (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, der også er kendt som DRESS eller lægemiddelloverfølsomhedssyndrom)
- alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt, hals, hånd, fødder, ankler eller underben
- nældefeber (hududslæt med kløe)
- letargi, forvirring, muskeltrækninger eller betydelig forværring af krampeanfald (mulige symptomer på lave natriumniveauer i blodet som følge af uhensigtsmæssig ADH-sekretion).

Brug af Zebinix sættes i forbindelse med en uregelmæssighed på hjertediagrammet (EKG'et), der kaldes forlænget PR-interval. Der kan opstå bivirkninger i forbindelse med denne uregelmæssighed (f.eks. besvimelse og langsommere puls).

Der har været rapporter om knoglelidelser, herunder osteopeni og osteoporose (knogleskørhed) og knoglebrud i forbindelse med behandling med beslægtede lægemidler mod epilepsi som carbamazepin og oxcarbazepin. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De er i langvarig behandling med epilepsimedicin, lider af knogleskørhed eller tager steroider.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder

også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zebinix indeholder:

- Aktivt stof: Eslicarbazepinacetat. Hver tablet indeholder 800 mg eslicarbazepinacetat.
- Øvrige indholdsstoffer: Povidon K29/32, croscarmelloseatrium og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Zebinix 800 mg tabletter er hvide og aflange. Tabletterne har 'ESL 800' præget på den ene side og delekærv på den anden side med en længde på 19 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Tabletterne er pakket i blisterkort i æsker med 20, 30, 60 eller 90 tabletter eller i multipakninger indeholdende 180 (2x90) tabletter, samt i HDPE-flasker med børnesikret lukning i æsker med 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

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)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Deutschland

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
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)

Malta

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Nederland

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Österreich

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

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

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

United KingdomBIAL-Portela & C^a., S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

LatvijaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

LietuvaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

De kan finde yderligere oplysninger om Zebinix på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zebinix 50 mg/ml oral suspension

Eslicarbazepinacetat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De eller Deres barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zebinix
3. Sådan skal De tage Zebinix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zebinix indeholder det aktive stof eslicarbazepinacetat.

Zebinix hører til en gruppe medicin, der kaldes antiepileptika, som anvendes til behandling af epilepsi, en tilstand med gentagne anfald eller kramper.

Zebinix anvendes:

- alene (monoterapi) til voksne, hvor epilepsi er blevet diagnosticeret for nyligt
- sammen med anden medicin mod epilepsi (supplerende behandling) til voksne, unge og børn over 6 år, som får anfald, der påvirker en del af hjernen (fokale anfald). Disse anfald kan være efterfulgt af anfald, der påvirker hele hjernen (sekundær generalisering).

Lægen har ordineret Zebinix til Dem for at nedsætte antallet af anfald.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Zebinix

Tag ikke Zebinix:

- hvis De er allergisk over for eslicarbazepinacetat, andre carboxamidderivater (f.eks. carbamazepin eller oxcarbazepin, som er medicin til behandling af epilepsi) eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis De lider af en bestemt type rytmeforstyrrelser i hjertet (2. eller 3. grads atrioventrikulært blok (AV-blok)).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Zebinix.

Kontakt straks lægen:

- hvis De blærer eller afskalning af hud og/eller slimhinder, får udslæt, besvær med at synke eller trække vejret eller hævelser i læber, ansigt, øjenlåg, hals eller tunge, da der kan være tale

om en allergisk reaktion.

- hvis De lider af forvirring, tiltagende anfald eller bevidsthedssvækkelse, hvilket kan være tegn på et lavt saltindhold i blodet.

Fortæl det til lægen:

- hvis De har dårlige nyrer. Måske skal lægen justere dosis. Patienter med alvorlig nyresygdom bør ikke tage Zebinix.
- hvis De har dårlig lever. Patienter med alvorlig leversygdom bør ikke tage Zebinix.
- hvis De tager medicin, der kan give forstyrrelser i hjertediagrammet (EKG) i form af et øget PR-interval. Tal med lægen om dette, hvis De er usikker på, om den medicin, De får, kan have denne virkning.
- hvis De har dårligt hjerte, f.eks. hjertesvigt eller hjerteanfald eller har nogen form for hjerterytmeforstyrrelse.
- hvis De lider af anfald, der begynder med en udbredt elektrisk impuls, der omfatter begge hjernehalvdele.

Et lille antal patienter, der får antiepileptika, har haft tanker om at skade sig selv eller begå selvmord. Kontakt straks Deres læge, hvis De på noget tidspunkt får den slags tanker.

Zebinix kan give svimmelhed og/eller sløvhed særligt i begyndelsen af behandlingen. Vær ekstra forsigtig med at undgå uheld som for eksempel fald under behandlingen med Zebinix.

Vær særlig forsigtig med at tage Zebinix:

Alvorlige og mulig livstruende hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er blevet rapporteret efter markedsføring, hos patienter behandlet med Zebinix.

Hvis De udvikler et alvorligt udslæt eller andre hudsymptomer (se pkt 4), skal De stoppe med at tage Zebinix og kontakte Deres læge eller søge akut lægehjælp.

Hos patienter af hankinesisk eller thailandsk oprindelse kan risikoen for alvorlige hudreaktioner i forbindelse med carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler forudsiges ved at tage en blodprøve fra disse patienter. Deres læge vil rådgive Dem om, hvorvidt en blodprøve er nødvendig, før De tager Zebinix.

Børn

Zebinix må ikke gives til børn på 6 år og derunder.

Brug af anden medicin sammen med Zebinix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette er vigtigt, hvis den anden medicin påvirker Zebinix's virkning, eller Zebinix påvirker den anden medicins virkning.

Fortæl det til lægen, hvis De tager:

- phenytoin (medicin mod epilepsi), da dosis muligvis skal justeres.
- carbamazepin (medicin mod epilepsi), da dosis måske skal justeres, og da hyppigheden af visse bivirkninger ved Zebinix (dobbeltsyn, koordinationsbesvær og svimmelhed) kan øges.
- hormonal prævention (som for eksempel p-piller), da Zebinix kan nedsætte dens virkning.
- simvastatin (medicin til at sænke kolesteroltallet), da dosis måske skal justeres.
- rosuvastatin, et lægemiddel, der anvendes til at sænke kolesteroltallet.
- den blodfortyndende medicin warfarin.
- medicin mod depression i form af monoaminoxidase-hæmmere (MAOI'er).
- De må ikke tage oxcarbazepin (medicin mod epilepsi) sammen med Zebinix, da det er uvist, om det er sikkert at tage de to lægemidler samtidig.

Se 'Graviditet og amning' for råd om prævention.

Graviditet og amning

De bør ikke tage Zebinix, hvis De er gravid, da virkningen af Zebinix på graviditeten og det ufødte barn er ukendt.

Hvis De planlægger at blive gravid, bør De tale med lægen, før De stopper med kontraception, og før De bliver gravid. Deres læge vil muligvis beslutte at ændre Deres behandling.

Der foreligger utilstrækkelige data om brug af eslicarbazepinacetat til gravide kvinder. Undersøgelser har vist, at der er en øget risiko for misdannelser og problemer med neuroudviklingen (udvikling af hjernen) hos børn af kvinder, der tager medicin mod epilepsi, især når der tages mere end et lægemiddel mod epilepsi samtidig.

Hvis De er gravid eller har mistanke om, at De kan være gravid, skal De straks sige det til lægen. De bør ikke stoppe med at tage medicinen, før De har drøftet dette med Deres læge. Hvis De stopper med at tage lægemidlet uden at tale med lægen om det, kan det forårsage krampeanfald, som kan være farlige for Dem og Deres ufødte barn. Lægen kan beslutte at ændre Deres behandling.

Hvis De er en fødedygtig kvinde og ikke planlægger at blive gravid, bør De bruge sikker prævention under behandling med Zebinix. Zebinix kan påvirke, hvordan hormonelle præventionsmidler, såsom p-piller, virker, og gøre, at de er mindre effektive til forebyggelse af graviditet. Det anbefales derfor, at De bruger andre former for sikker og effektiv prævention under behandling med Zebinix. Tal med lægen om hvilken form for prævention, der er den mest egnet at bruge, mens De tager Zebinix. Hvis behandling med Zebinix afbrydes, bør De fortsætte med at bruge sikker prævention frem til slutningen på den aktuelle menstruationscyklus.

Hvis De tager Zebinix under graviditeten, er barnet også i risiko for at få blødningsproblemer lige efter fødslen. Lægen kan give Dem og Deres barn en medicin, som forebygger dette.

De må ikke amme, mens De tager Zebinix. Det vides ikke, om Zebinix udskilles i human mælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zebinix kan give svimmelhed og sløvhed og påvirke synet, særligt i begyndelsen af behandlingen. Lad være med at færdes i trafikken eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De oplever nogle af disse bivirkninger.

Zebinix indeholder methylparahydroxybenzoat (E218) og sulfitter

Zebinix oral suspension indeholder methylparahydroxybenzoat (E218), der kan forårsage allergiske reaktioner (muligvis forsinket), og sulfitter, der i sjældne tilfælde kan forårsage svære overfølsomhedsreaktioner og bronkospasme.

3. Sådan skal De tage Zebinix

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne

Dosis, når behandlingen startes

400 mg en gang dagligt i en eller to uger, inden der øges til vedligeholdelsesdosen. Deres læge afgør, om De skal have denne dosis i en eller to uger.

Vedligeholdelsesdosis

Den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 800 mg en gang dagligt.

Afhængigt af hvordan De reagerer på Zebinix kan dosis øges til 1.200 mg en gang dagligt.

Hvis Zebinix er det eneste lægemiddel, De tager mod Deres epilepsi, vil lægen muligvis vurdere, at De kan have gavn af en dosis på 1.600 mg en gang dagligt.

Patienter med nyreproblemer

Hvis De har nyreproblemer, vil De sædvanligvis få en lavere dosis af Zebinix. Deres læge vil finde ud af hvilken dosis, der er den korrekte til Dem. De bør ikke anvende Zebinix, hvis De har svære nyreproblemer.

Ældre (over 65 år)

Hvis De er ældre og tager Zebinix som det eneste lægemiddel mod Deres epilepsi, er en dosis på 1.600 mg ikke egnet til Dem.

Børn over 6 år

Dosis, når behandlingen startes

Startdosis er 10 mg pr. kg kropsvægt, der tages en gang dagligt i en eller to uger, inden der øges til vedligeholdelsesdosen.

Vedligeholdelsesdosis

Afhængig af responsen på Zebinix kan dosis øges med 10 mg pr. kg kropsvægt med intervaller på en eller to uger op til 30 mg pr. kg kropsvægt. Den maksimale dosis er 1.200 mg en gang dagligt.

Børn med en kropsvægt ≥ 60 kg

Børn med en kropsvægt på 60 kg eller mere skal tage den samme dosis som voksne.

En anden form af dette lægemiddel, en opløsning til indtagelse gennem munden, er muligvis mere egnet til børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Zebinix er til indtagelse gennem munden.

Zebinix oral suspension kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

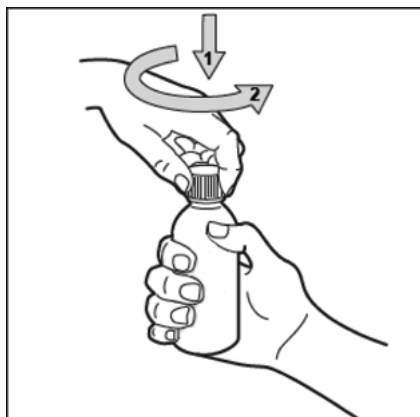
Omrystes grundigt før anvendelse.

Brug altid mundsprøjten, der følger med lægemidlet.

Brugsanvisning:

Trin 1. Tag flasken, mundsprøjten og flaskeadapteren ud af æsken.

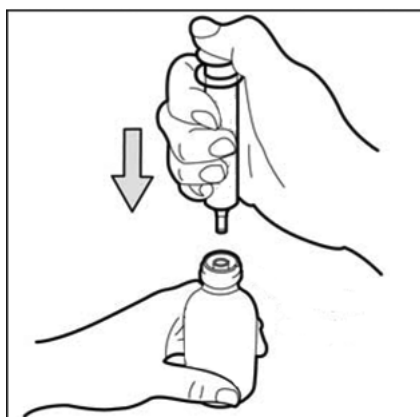
Trin 2. Ryst flasken i mindst 10 sekunder, og fjern det børnesikrede låg ved at presse ned og dreje mod uret (mod venstre).



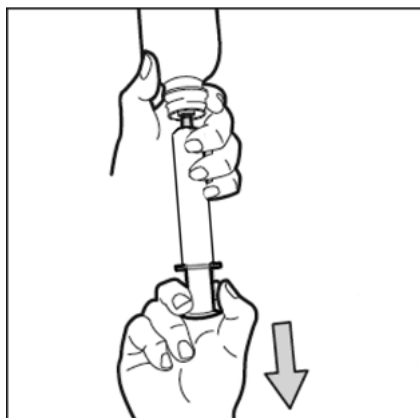
Trin 3. Sæt flaskeadapteren i åbningen på flaskehalsen. Det kan muligvis være nødvendigt at påføre et vist tryk for at få den sat ordentlig i. Når flaskeadapteren er isat, må den ikke fjernes fra flasken igen. Flasken kan lukkes med låget, selvom flaskeadapteren stadig sidder i.



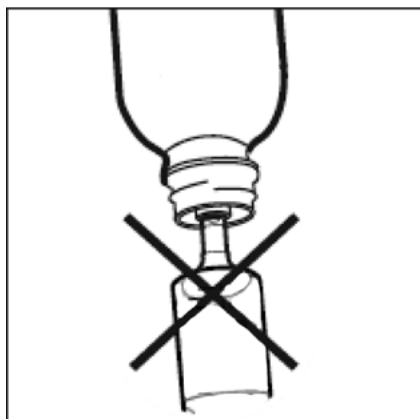
Trin 4. For at gøre processen lettere kan det ønskede volumen markeres i sprøjten ved at flytte stemplet. Anbring spidsen af mundsprøjten i åbningen på flaskeadapteren, mens flasken holdes lodret opad. Pres stemplet helt i bund. Dette vil frembringe et tryk inde i flasken, som vil være en hjælp ved doseringen af opløsningen, idet den presses ud af flasken ind i mundsprøjten.



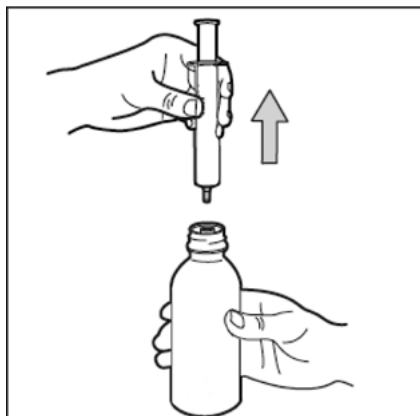
Trin 5: Hold mundsprøjten på plads, og vend flasken om med bunden i vejret. Træk forsigtigt stempel på mundsprøjten til det ønskede volumen.



Trin 6: Hvis der observeres luftbobler i mundsprøjten, skal stemplet presses opad så langt, at store luftbobler presses ud. Træk forsigtigt stempel tilbage nedad til den dosis, som lægen har ordineret.



Trin 7. Vend flasken om, så den er lodret opad, og fjern hele mundsprøjten fra flasken. Vær forsigtig med ikke at presse stemplet ned, når du fjerner mundsprøjten fra flasken.



Trin 8. Sæt låget på flasken ved at dreje med uret (mod højre).



Trin 9. Anbring mundsprøjten i munden mod indersiden af kinden. Tryk langsomt stemplet ned, så Zebinix sprøjtes ind i munden.

Trin 10: Skyl den tomme mundsprøjte efter hver brug i et glas med rent vand. Gentag denne renseproces 3 gange.

Opbevar flasken og mundsprøjten sammen i æsken til næste anvendelse.

Hvis De har taget for meget Zebinix

Hvis De er kommet til at tage for meget Zebinix, har De muligvis risiko for at få flere anfald; eller det kan føles som om Deres hjerterytme er uregelmæssig eller hurtige. Kontakt straks en læge, eller tag på skadestuen med det samme hvis De får et eller flere af ovennævnte symptomer. Tag pakningen med, så lægen ved, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Zebinix

Hvis De har glemt at tage en dosis, skal De tage den, så snart De kommer i tanke om det og derefter fortsætte som vanligt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Zebinix

De må ikke afbryde behandlingen pludseligt, da det medfører en risiko for, at De vil få flere anfald. Deres læge afgør, hvor længe De skal tage Zebinix. Hvis lægen beslutter at stoppe behandlingen med Zebinix, skal doseringen sædvanligvis nedtrappes. Det er vigtigt at fuldføre den behandling, lægen har ordineret, da symptomerne ellers kan forværres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan være meget alvorlige. Hvis De oplever nogle af nedenstående bivirkninger, skal De holde op med at tage Zebinix og straks kontakte en læge eller skadestuen, da De kan have behov for akut lægehjælp:

- blærer eller afskalning af hud og/eller slimhinder, udslæt, besvær med at synke eller trække vejret, hævelser i læber, ansigt, øjenlåg, hals eller tunge. Det kan være tegn på en allergisk reaktion.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 10 personer):

- svimmelhed eller søvnighed

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- usikker på benene eller en følelse af, at det hele drejer rundt
- kvalme eller opkastning
- hovedpine
- diarré
- dobbeltsyn eller uklart syn
- nedsat koncentration
- mathed eller træthedsfølelse
- rysten
- hududslæt
- lavt indhold af natrium i blodprøver
- nedsat appetit
- søvnbesvær
- svært ved at koordinere bevægelser (ataksi)
- vægtstigning.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- klodsethed
- allergi
- forstoppelse
- krampeanfald
- nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen. Symptomerne omfatter nedsat koncentration af skjoldbruskkirtelhormon (målt i blodprøver) intolerance over for kulde, stor tunge, tynde og skøre fingernegle eller tyndt/skørt hår samt lav kropstemperatur
- leverproblemer (såsom forhøjede leverenzymmer)
- højt blodtryk eller stort blodtryksfald
- lavt blodtryk eller blodtryksfald, når man rejser sig
- blodprøver, der viser et lavt indhold af salte (inklusive chlorid) eller et fald i de røde blodlegemer
- væskemangel
- forandrede øjenbevægelser, sløret syn eller røde øjne
- faldtendens
- brandsår
- dårlig hukommelse eller glemsomhed
- gråd, nedtrykthed, nervøsitet eller forvirring, ligegyldighed eller manglende følelser
- manglende evne til at tale eller skrive eller forstå tale eller skrift
- ophidselse
- nedsat opmærksomhed/hyperaktivitet
- irritabilitet
- humørforandringer eller hallucinationer
- talebesvær
- næseblod
- smerter i brystet
- snurrende fornemmelse og/eller følelsesløshed et eller flere steder i kroppen
- migræne
- brændende fornemmelse
- unormal følesans
- forandringer i lugtesansen
- ringen for ørerne
- problemer med hørelsen
- hævelser i arme og ben
- halsbrand, urolig mave, mavesmerter, oppustethed og ubehag eller mundtørhed
- kulfarvet (sort) afføring
- betændelse i tandkødet eller tandpine

- svedtendens eller tør hud
- kløe
- forandringer i hud (f.eks. rød hud)
- hårtab
- urinvejsinfektion
- general mathed, utilpashed eller kuldegysninger
- vægttab
- muskelsmerter, smerter i arme og ben, muskelsvaghed
- forstyrrelser i knogledannelsen
- øget niveau af knogleproteiner
- blussen, kolde lemmer
- langsommere eller uregelmæssig puls
- ekstrem søvnighed
- bedøvelse
- bevægelsesforstyrrelser, der stammer fra nervesystemet, hvor musklerne trækker sig sammen, så der forekommer vridende og gentagne bevægelser eller unormale stillinger. Symptomerne omfatter skælven, smerter og kramper
- medicingiftvirkning
- angst.

Ikke kendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- nedsat antal blodplader og dermed øget risiko for blødninger og blå mærker
- voldsomme ryg- og mavesmerter (på grund af betændelse i bugspytkirtlen)
- nedsat antal hvide blodlegemer og dermed øget risiko for infektion
- rødlige pletter, der ligner skydeskiver, eller runde pletter på overkroppen, ofte med blærer i midten, hudafskalning, sår i mund, hals og næse, på kønsorganerne og i øjnene, røde og hævede øjne og kan komme efter feber og/eller influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- indledningsvis influenzalignende symptomer, udslæt i ansigtet siden udbredt udslæt, høj kropstemperatur, stigninger i leverenzymen, unormale blodværdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og involvering af andre organer (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, der også er kendt som DRESS eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom)
- alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt, hals, hånd, fødder, ankler eller underben
- nældefeber (hududslæt med kløe)
- letargi, forvirring, muskeltræknings eller betydelig forværring af krampeanfald (mulige symptomer på lave natriumniveauer i blodet som følge af uhensigtsmæssig ADH-sekretion).

Brug af Zebinix sættes i forbindelse med en uregelmæssighed på hjertediagrammet (EKG'et), der kaldes forlænget PR-interval. Der kan opstå bivirkninger i forbindelse med denne uregelmæssighed (f.eks. besvimelse og langsommere puls).

Der har været rapporter om knoglelidelser, herunder osteopeni og osteoporose (knogleskørhed) og knoglebrud i forbindelse med behandling med beslægtede lægemidler mod epilepsi som carbamazepin og oxcarbazepin. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De er i langvarig behandling med epilepsimedicin, lider af knogleskørhed eller tager steroider.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken og æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Efter åbning af flasken må lægemidlet ikke bruges mere end 2 måneder.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zebinix indeholder:

- Aktivt stof: Eslicarbazepinacetat. Hver ml oral suspension indeholder 50 mg eslicarbazepinacetat.
- Øvrige indholdsstoffer: Xanthangummi (E145), macrogol-100-stearat, methylparahydroxybenzoat (E218), saccharinnatrium (E954), kunstigt smagsstof Tutti-Frutti (indeholder maltodextrin, propylenglycol, naturlig og kunstig smagstilsætning samt akaciegummi (E414)), maskerende smagsstof (indeholder propylenglycol, vand og naturlig og kunstig smagstilsætning) og rensed vand

Udseende og pakningsstørrelser

Zebinix 50 mg/ml er en off-white til hvid oral suspension.

Den orale suspension er emballeret i gulbrune glasflasker med med børnesikrede lukninger af HDPE, der indeholder 200 ml oral suspension, i æsker. Hver æske indeholder en 10 ml målesprøjte af polypropylen og en flaskeadapter af copolymer til itrykning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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)

Luxembourg/Luxemburg

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

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)

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Deutschland

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Eesti

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00
(Portugal)

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
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)

Malta

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Il-Portugall)

Nederland

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Österreich

BIAL-Portela & C^a., S.A.
Tel: + 351 22 986 61 00
(Portugal)

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

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

United KingdomBIAL-Portela & C^a., S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

LatvijaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

LietuvaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

De kan finde yderligere oplysninger om Zebinix på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.