

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 200 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg eslikarbatsepiiniasetaatia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pitkänomainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 'ESL 200' ja toisella puolella on jakourre. Tabletin pituus on 11 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zebinix on tarkoitettu

- monoterapiaksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) epilepsia-kohtausten hoitoon aikuisille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia
- liitännäishoidoksi yli 6 vuoden ikäisten lasten, nuorten ja aikuisten paikallisalkuisten sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien epilepsia-kohtausten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Zebinixiä voidaan käyttää monoterapiana tai se voidaan liittää nykyiseen epilepsiahoitoon. Suositeltu aloitusannos on 400 mg kerran vuorokaudessa, ja sitä suurennetaan annokseen 800 mg kerran vuorokaudessa viikon tai kahden jälkeen. Annos voidaan suurentaa yksilöllisen vasteen mukaan annokseen 1200 mg kerran vuorokaudessa. Joillekin monoterapijaa saaville potilaille voi olla hyötyä annoksesta 1600 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, jos munuaistoiminta on normaali. 1600 mg:n annoksen käytöstä monoterapiana iäkkäille potilaille on hyvin vähän tietoa, joten kyseistä annosta ei suositella tälle potilasryhmälle.

Munuaisten vajaatoiminta

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla (yli 6-vuotiaalla lapsella tai aikuispotilaalla) on munuaisten vajaatoimintaa, ja annos on sovitettava kreatiniinipuhdistuman (CL_{CR}) mukaan seuraavasti:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annosta ei tarvitse muuttaa

- CL_{CR} 30–60 ml/min: aloitusannos 200 mg (tai 5 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) kerran päivässä tai 400 mg (tai 10 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) joka toinen päivä kahden viikon ajan, minkä jälkeen vuorokausiannos 400 mg (tai 10 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) kerran päivässä. Annosta voidaan kuitenkin suurentaa yksilöllisen vasteen mukaan.
- CL_{CR} < 30 ml/min: käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella, koska tietoa ei ole riittävästi.

Maksan vajaatoiminta

Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annosta ei tarvitse muuttaa.

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2) eikä sen käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon siksi suositella.

Pediatriset potilaat

Yli 6-vuotiaat lapset

Suosittelun aloitusannos on 10 mg/kg/vrk kerran päivässä. Annosta suurennetaan yksilöllisen vasteen mukaan viikottain tai joka toinen viikko kerralla 10 mg/kg/vrk korkeintaan annokseen 30 mg/kg/vrk. Suurin sallittu annos on 1 200 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

Lapset, joiden paino ≥ 60 kg

Lapsille, joiden paino on 60 kg tai enemmän, annetaan sama annos kuin aikuisille.

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuutta ja tehoa 6-vuotiaiden ja sitä nuorempien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Zebinix voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Siirtyminen lääke muodosta toiseen

Koska vertailukelpoisia tietoja tabletti- ja suspensioformulaatioiden hyötyosuuksista ei ole saatavissa, potilaiden lääkityksen vaihtaminen yhdestä formulaatiosta toiseen on tehtävä varovaisuutta noudattaen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille karboksamidijohdoksille (esim. karbamatsepiinille, okskarbatsepiinille) tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu esiintyneen itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä.

Eslikarbatsepiiniasetaatin aiheuttaman riskin kasvun mekanismia ei tunneta eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois. Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai käyttäytymistä esiintyy.

Hermoston häiriöt

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöön on liittynyt joitakin keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta ja uneliaisuutta, mikä saattaa lisätä tapaturmaisten vammojen esiintyvyyttä.

Muut varoitukset ja varotoimet

Zebinix-valmisteen käyttö suositellaan lopettamaan vähitellen, jotta kohtaustiheyden lisääntymisen mahdollisuus voidaan minimoida.

Ihoreaktiot

Epilepsiapotilaille tehdyissä valmisteen käyttöä lisälääkityksenä selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa 1,2 %:lle kaikista Zebinix-hoitoa saaneista potilaista kehittyi haittavaikutuksena ihottumaa. Zebinix-valmistetta käyttäneillä potilailla on raportoitu nokkosihottumaa ja angioedeemaa. Yliherkkyyden tai anafylaktisen reaktion yhteydessä esiintyvään angioedeemaan liittyvä kurkunpään turvotus voi johtaa kuolemaan. Jos potilaalle kehittyy yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita, eslikarbatsepiiniasetaattihoito on lopetettava heti ja aloitettava vaihtoehtoinen hoito. Zebinix-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikea-asteisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (Stevens–Johnson syndrome, SJS) tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (toxic epidermal necrolysis, TEN) sekä yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Potilaille on lääkkeen määräämisen yhteydessä kerrottava ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on seurattava tarkoin ihoreaktioiden havaitsemiseksi. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Zebinix-hoito pitää lopettaa heti ja aloittaa vaihtoehtoinen hoito (jos tarkoituksenmukaista). Jos potilaalle on kehittynyt tällaisia reaktioita, hänelle ei saa enää milloinkaan aloittaa Zebinix-hoitoa uudelleen.

HLA-B*1502-alleeli - han-kiinalaista, thaimaalaista tai muuta aasialaista syntyperää olevilla potilasryhmillä

HLA-B*1502-alleelilla on osoitettu olevan vahva yhteys vaikea-asteisen ihoreaktion, Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS), kehittymisen riskiin karbamatsepiinihoidon yhteydessä han-kiinalaista tai thaimaalaista syntyperää olevilla potilailla. Eslikarbatsepiiniasetaatin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin karbamatsepiinin, joten on mahdollista, että HLA-B*1502-alleelin kantajilla on Stevens–Johnsonin oireyhtymän kehittymisen riski myös eslikarbatsepiiniasetaattihoitoon jälkeen. Noin 10 % han-kiinalaista tai thaimaalaista syntyperää olevasta väestöstä on HLA-B*1502-alleelin kantajia. Nämä potilaat tulisi testata HLA-B*1502-alleelin suhteen ennen karbamatsepiinihoidon tai muiden samansukuisten vaikuttavien aineiden käytön aloittamista, mikäli mahdollista. Jos tällaista etnistä syntyperää oleva potilas todetaan testissä HLA-B*1502-alleelin kantajaksi, eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöä voidaan harkita, jos hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Koska tätä alleeliä esiintyy myös muissa aasialaisissa väestöryhmissä (esim. yli 15 % Filippiineillä ja Malesiassa), riskiryhmille tehtävää HLA-B*1502-alleelin geenitestausta voidaan harkita.

HLA-A*3101-alleeli - eurooppalaista syntyperää olevilla ja japanilaisilla väestöryhmillä

Jotkut tiedot viittaavat siihen, että HLA-A*3101-alleeliin liittyy eurooppalaista syntyperää olevilla ja japanilaisilla väestöryhmillä karbamatsepiinista aiheutuvien haittavaikutusten, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS), toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN), lääkkeeseen liittyvän eosinofiilisen ihottuman systeemioireineen (drug related eosinophilia with systemic symptoms, DRESS) tai vaikeusasteeltaan lievemmän äkillisesti yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) ja makulopapulaarisen ihottuman, suurentunut riski. HLA-A*3101-alleelin esiintymistiheys vaihtelee laajasti eri etnistä syntyperää olevissa väestöryhmissä. HLA-A*3101-alleelin esiintymistiheys on eurooppalaista syntyperää olevassa väestössä 2–5 % ja japanilaisessa väestössä noin 10 %.

HLA-A*3101-alleelin kantajuus saattaa lisätä karbamatsepiinista aiheutuvien (lähinnä vaikeusasteeltaan lievempien) ihoreaktioiden riskiä 5,0 %:sta väestössä yleensä 26,0 %:iin

eurooppalaista syntyperää olevilla, kun taas sen puuttuminen saattaa pienentää riskiä 5,0 %:sta 3,8 %:iin.

Tietoa ei ole riittävästi, jotta HLA-A*3101-alleelin seulontaa voitaisiin suositella ennen hoidon aloittamista karbamatsepiinilla tai muilla sille sukua olevilla yhdisteillä.

Jos eurooppalaista tai japanilaista syntyperää olevan potilaan tiedetään olevan HLA-A*3101-alleelin kantaja, hoitoa karbamatsepiinilla tai sille sukua olevilla yhdisteillä voidaan harkita, jos hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat.

Hyponatremia

Hyponatremiaa on raportoitu esiintyneen haittavaikutuksena 1,5 %:lla Zebinix-hoitoa saaneista potilaista. Useimmiten hyponatremia on oireetonta, mutta siihen voi liittyä myös kliinisiä oireita, kuten kohtausten pahenemista, sekavuutta, tajunnantason alenemista. Hyponatremian esiintymistiheys suureni, kun eslikarbatsepiiniasetaattiannosta suurennettiin. Jos potilaalla on ennestään hyponatremiaan johtava munuaissairaus tai jos potilas saa samanaikaisesti hoitoa hyponatremiaa aiheuttavilla lääkevalmisteilla (esim. diureeteilla, desmopressiinillä, karbamatsepiinilla), seerumin natriumpitoisuus on tutkittava ennen eslikarbatsepiiniasetaattihoitoa ja sen jälkeen. Seerumin natriumpitoisuus on lisäksi määritettävä myös, jos ilmaantuu hyponatremiaan viittaavia kliinisiä merkkejä. Natriumpitoisuus on lisäksi määritettävä rutiiniluonteisesti tehtävien laboratoriotestien yhteydessä. Jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkitsevä hyponatremia, eslikarbatsepiiniasetaattihoito on keskeytettävä.

PR-aika

Eslikarbatsepiiniasetaattiin liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu PR-ajan pitenemistä. Potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos hänellä on terveydentilan muutoksia (esim. alhainen tyroksiinipitoisuus, sydämen johtumishäiriöitä) tai hän käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joiden käyttöön tiedetään liittyvän PR-ajan pitenemistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, ja annos on sovitettava kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2). Jos potilaan CL_{CR} on alle 30 ml/min, valmisteen käyttöä ei suositella, koska tiedot ovat riittämättömät.

Maksan vajaatoiminta

Koska kliinistä tietoa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vähän ja farmakokineettiset ja kliiniset tiedot vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista puuttuvat, eslikarbatsepiiniasetaattia on käytettävä varoen lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon eikä niiden käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon suositella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu tehokkaasti eslikarbatsepiiniksi, joka eliminoituu pääosin glukuronidoitumalla. Eslikarbatsepiini on *in vitro* heikko CYP3A4:n ja UDP-glukuronyylitransferaasien indusoija. Eslikarbatsepiinin todettiin indusoivan *in vivo* sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka poistuvat elimistöstä pääasiassa metaboloitumalla CYP3A4-entsyymin välityksellä (esim. simvastatiini). CYP3A4-entsyymin välityksellä pääasiassa metaboloituvien lääkevalmisteiden annosta saattaa siksi olla tarpeen suurentaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti eslikarbatsepiiniasetaatin kanssa. Eslikarbatsepiini saattaa indusoida *in vivo* sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka eliminoituvat pääasiassa konjugoitumalla UDP-glukuronyylitransferaasien kautta. Kun Zebinix-hoitoa aloitetaan tai lopetetaan tai sen annosta

muutetaan, uuden entsyymiaktiivisuustason saavuttaminen saattaa viedä 2–3 viikkoa. Tällainen viive on huomioitava, kun Zebinix-tabletteja käytetään juuri ennen sellaisia lääkevalmisteita tai yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa, joiden annosta on muutettava Zebinix-tablettien samanaikaisen käytön yhteydessä. Eslikarbatsepiinilla on CYP2C19-entsyymien toimintaa estäviä ominaisuuksia. Yhteisvaikutuksia saattaa siten esiintyä, jos suuria eslikarbatsepiiniasetaattiannoksia annetaan samanaikaisesti pääasiassa CYP2C19-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa (esim. fenytoiini).

Yhteisvaikutukset muiden epilepsialääkkeiden kanssa

Karbamatsepiini

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa annettiin samanaikaisesti 800 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannos kerran päivässä ja 400 mg:n karbamatsepiiniannos kaksi kertaa päivässä, mikä pienensi altistusta eslikarbatsepiinin aktiiviselle metaboliitille keskimäärin 32 % todennäköisesti glukuronidaation induktion seurauksena. Altistuksen karbamatsepiinille tai sen metaboliitille karbamatsepiiniepoksidille ei havaittu muuttuneen. Eslikarbatsepiiniasetaattiannosta saattaa olla tarpeen suurentaa yksilöllisen vasteen perusteella, jos sitä käytetään samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa. Potilaille tehdyistä tutkimuksista saadut tulokset osoittivat, että samanaikainen karbamatsepiinihoito lisäsi seuraavien haittavaikutusten riskiä: diplopia, epänormaali koordinaatio ja heitehuimaus. Eräiden muiden samanaikaisesta karbamatsepiini- ja eslikarbatsepiiniasetaattihoidosta aiheutuvien haittavaikutusten riskin lisääntymistä ei voida poissulkea.

Fenytoiini

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikainen antaminen fenytoiinin kanssa johti aktiiviselle metaboliitille, eslikarbatsepiinille, altistumisen pienenemiseen keskimäärin 31–33 %, mikä johtui todennäköisimmin glukuronidaation induktiosta, sekä fenytoiinille altistumisen suurenemiseen keskimäärin 31–35 %, mikä johtui todennäköisimmin CYP2C19-entsyymien estymisestä. Eslikarbatsepiiniasetaattiannosta saattaa olla tarpeen suurentaa ja fenytoiiniannosta pienentää yksilöllisen vasteen mukaan.

Lamotrigiini

Glukuronidaatio on sekä eslikarbatsepiinin että lamotrigiinin pääasiallinen metaboliareitti, joten yhteisvaikutuksia voidaan siksi odottaa esiintyvän. Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että eslikarbatsepiiniasetaattiannos 1200 mg kerran vuorokaudessa aiheutti keskimäärin vähäisen farmakokineettisen yhteisvaikutuksen eslikarbatsepiiniasetaatin ja lamotrigiinin välillä (lamotrigiini-altistus pieneni 15 %) eikä annoksen muuttaminen ole siksi tarpeen. Tämä vaikutus saattaa kuitenkin olla yksilöiden välillä esiintyvän vaihtelun vuoksi joillekin henkilöille kliinisesti merkitsevä.

Topiramaatti

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikainen anto topiramaatin kanssa ei johtanut merkitseviin muutoksiin altistuksessa eslikarbatsepiinille, mutta altistus topiramaatille pieneni 18 %, mikä aiheutui todennäköisimmin topiramaatin hyötyosuuden pienenemisestä. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Valproaatti ja levetirasetaami

Aikuisille epilepsiapotilaille tehdyn vaiheen III tutkimuksen populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että valproaatin tai levetirasetaamin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut altistukseen eslikarbatsepiinille, mutta tätä ei ole varmistettu tavanomaisilla yhteisvaikutustutkimuksilla.

Okskarbatsepiini

Eslikarbatsepiiniasetaatin samanaikaista käyttöä okskarbatsepiinin kanssa ei suositella, sillä se voi johtaa liialliseen altistumiseen aktiivisille metaboliiteille.

Muut lääkevalmisteet

Ehkäisytabletit

Eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa antamisen yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäville naispotilaille osoitettiin pienentävän levonorgestreelin systeemistä altistusta 37 % ja etinyyliestradiolin systeemistä altistusta 42 %, mikä johtuu todennäköisesti CYP3A4:n induktiosta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on siksi käytettävä riittävää ehkäisyä Zebinix-hoidon aikana sekä hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron loppuun saakka (ks. kohta 4.6).

Simvastatiini

Terveille koehenkilöille tehty tutkimus osoitti, että systeeminen altistus simvastatiinille pieneni 50 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti kerran päivässä annettavan 800 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen kanssa. Tämä aiheutui todennäköisesti CYP3A4-entsyymin induktiosta. Simvastatiiniannosta voi olla tarpeen suurentaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti eslikarbatsepiiniasetaatin kanssa.

Rosuvastatiini

Terveiden koehenkilöiden systeeminen altistus pieneni keskimäärin 36–39 % samanaikaisessa käytössä kerran päivässä annettavan 1200 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen kanssa. Tämän altistuksen pienenemisen mekanismia ei tunneta, mutta se saattaa johtua rosuvastatiinin kuljettajaproteiinin aktiivisuuden häiriintymisestä yksinään tai yhdessä sen metabolian induktion kanssa. Koska altistuksen ja lääkkeen aktiivisuuden välinen yhteys on epäselvä, hoitovastetta (esim. kolesteroliarvoja) suositellaan seuraamaan.

Varfariini

Eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisen antamisen varfariinin kanssa osoitettiin aiheuttavan pienen (23 %), mutta tilastollisesti merkitsevän, pienenemisen altistuksessa S-varfariinille. Vaikutuksia R-varfariinin farmakokinetiikkaan tai hyytymiseen ei esiintynyt. Yksilöiden välillä esiintyvän vaihtelun vuoksi INR-arvon seurantaan on kuitenkin kiinnitettävä erityistä huomiota ensimmäisten viikkojen ajan sen jälkeen, kun samanaikainen hoito varfariinilla ja eslikarbatsepiiniasetaatilla on aloitettu tai lopetettu.

Digoksiini

Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa ei havaittu vaikuttavan digoksiinin farmakokinetiikkaan, mikä viittaa siihen, ettei eslikarbatsepiiniasetaatti vaikuta kuljettajana toimivaan P-glykoproteiiniin.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

Koska eslikarbatsepiiniasetaatti on rakenteellisesti sukua trisyklisille masennuslääkkeille, yhteisvaikutus eslikarbatsepiiniasetaatin ja MAO:n estäjien välillä on teoriassa mahdollinen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Yleistä epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvästä riskistä

On osoitettu, että epilepsiaa sairastavien äitien jälkeläisillä esiintyy epämuodostumia kaksin- tai kolminkertaisesti väestössä yleensä vallitsevaan 3 %:n esiintyvyyteen verrattuna. Yleisimmin raportoituja epämuodostumia ovat huulihalkio, sydämen ja verisuoniston epämuodostumat sekä hermostoputken viat. Useista epilepsialääkkeistä koostuvaan hoitoon saattaa liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan, joten on tärkeää käyttää monoterapiaa aina silloin kun se on mahdollista. Erikoislääkäriin on annettava neuvoja naisille, jotka todennäköisesti tulevat raskaaksi tai jotka ovat hedelmällisessä iässä. Epilepsialääkityksen tarve on tarkistettava, jos nainen suunnittelee raskautta. Epilepsialääkitystä ei saa lopettaa äkillisesti, koska se saattaa johtaa kouristuskohotauksiin, joilla voi olla vakavia seurauksia sekä äidille että lapselle.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja ehkäisy

Eslikarbatsepiiniasetaatilla on haitallisia yhteisvaikutuksia ehkäisytablettien kanssa. Sen vuoksi hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron loppuun saakka on käytettävä muuta tehokasta ja turvallista raskauden ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. Hedelmällisyys). Jos eslikarbatsepiiniasetaattia saava nainen tulee raskaaksi tai suunnittelee lapsen hankkimista, Zebinix-tablettien käyttöä on arvioitava tarkoin uudelleen. Pienintä tehokasta annosta ja monoterapiaa on käytettävä aina kun mahdollista vähintään kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana. Potilaalle on annettava tietoa mahdollisesti suurentuneesta epämuodostumariskistä sekä mahdollisuus ennen syntymää tehtävään seulontaan.

Seuranta ja ehkäisy

Epilepsialääkkeet saattavat edistää foolihappopuutosta, joka saattaa olla sikiön poikkeavuuksia edistävä tekijä. Foolihappolisää suositellaan käyttämään ennen raskautta ja sen aikana. Koska foolihappolisän tehoa ei ole osoitettu, spesifinen syntymää edeltävä diagnoosi voidaan tehdä vaikka nainen käyttäisi foolihappolisää.

Vastasyntynyt lapsi

Epilepsialääkkeiden on raportoitu aiheuttaneen vastasyntyneelle vuotohäiriöitä. Raskauden muutaman viimeisen viikon aikana suositellaan varotoimenä käyttämään K1-vitamiinia verenvuotoja ehkäisevänä toimenpiteenä ja antamaan sitä myös vastasyntyneelle lapselle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö eslikarbatsepiiniasetaatti ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu, että eslikarbatsepiini erittyy rintamaitoon. Koska imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, rintaruokinta on lopetettava eslikarbatsepiiniasetaattihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyyden heikentymistä eslikarbatsepiiniasetaattihoidon jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zebinix-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Osalla potilaista saattaa esiintyä heitehuimausta, uneliaisuutta tai näköhäiriöitä etenkin hoidon aloittamisen yhteydessä. Potilaille on siksi kerrottava, että ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn edellyttämät fyysiset ja henkiset kyvyt saattavat heikentyä ja että heitä kehoitetaan välttämään näitä toimia kunnes on osoitettu, ettei hoito vaikuta heidän kykynsä suoriutua niistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa (joissa valmistetta annettiin liitännäishoitona ja monoterapiana) 2 434 potilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia, sai eslikarbatsepiiniasetaattia (1 983 aikuispotilasta ja 451 lapsipotilasta), ja 51 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja niitä esiintyi pääasiassa ensimmäisten eslikarbatsepiiniasetaattihoitoviikkojen aikana.

Zebinix-valmisteen yhteydessä todetut riskit ovat pääasiassa luokkavaikutuksena esiintyviä annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin liitännäishoitona, ja aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa eslikarbatsepiiniasetaattia verrattiin karbamatsepiinia säädellysti vapauttavaan valmisteeseen, yleisimmät havaitut haittavaikutukset olivat heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky ja pahoinvointi. Useimpia haittavaikutuksia raportoitiin missä tahansa hoitoryhmässä esiintyneen alle 3 %:lla potilaista.

Zebinix-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikea-asteisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) sekä yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty eslikarbatsepiiniasetaattiin liitetyt haittavaikutukset. Tiedot on saatu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta.

Haittavaikutusten esittämisessä on käytetty seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Hoidon aikana ilmenneet Zebinix-valmisteeseen liitetyt haittavaikutukset. Tiedot on saatu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta.

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Tuntematon |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|
| Veri ja imukudos | | | Anemia | Trombosytopenia, leukopenia |
| Immuuni-järjestelmä | | | Yliherkkyys | |
| Umpieritys | | | Hypotyreoosi | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Hyponatremia, ruokahaluttomuus | Elektrolyyttitasapainon häiriö, nestehukka, hypokloremia | |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus | Psykoottinen häiriö, apatia, masennus, hermostuneisuus, kiihtyneisyys, ärtyisyys, tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö, sekavuustila, mielialan heilahtelut, itkuisuus, psykomotorinen hitaus, ahdistuneisuus | |

| | | | | |
|---|---------------------------|--|--|---------------|
| Hermosto | Heitehuimaus, uneliaisuus | Päänsärky, keskittymiskyvyn häiriöt, vapina, ataksia, tasapainovaikeus | Koordinaatiovaikeudet, muistin heikkeneminen, muistinmenetys, liikauniisuus, sedaatio, afasia, dysestesia, dystonia, letargia, parosmia, pikkuaivo-oireyhtymä, kouristukset, perifeerinen neuropatia, nystagmus, puhehäiriöt, dysartria, kirvelyn tunne, poikkeavat tuntoaistimukset, migreeni | |
| Silmät | | Kahtena näkeminen, näön sumeneminen | Näön heikkeneminen, oskillopsia, binokulaarinen silmien liikehäiriö, silmien verekkyyys | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kiertohuimaus (vertigo) | Huonokuuloisuus, tinnitus | |
| Sydän | | | Sydämentykytys, bradykardia | |
| Verisuonisto | | | Hypertensio (myös hypertensiivinen kriisi), hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastuminen, ääreisosien kylmyys | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Nenäverenvuoto, rintakipu | |
| Ruoansulatuselimistö | | Pahoinvointi, oksentelu, ripuli | Ummetus, dyspepsia, gastriitti, vatsakipu, suun kuivuminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, vatsan pingottuneisuus, ientulehdus, veriulosteet, hammassärky | Pankreatiitti |
| Maksa ja sappi | | | Maksan toimintahäiriöt | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Iho ja ihonalainen kudος | | Ihottuma | Alopesia, ihon kuivuminen, liikahikoilu, eryteema, ihohäiriö, kutina, allerginen ihottuma | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), angioedeema, nokkosihottuma |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Lihassärky, luometabolian häiriö, lihasheikkous, raajakipu | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Virtsatieinfektio | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Uupumus, kävelyn häiriöt, voimattomuus | Huonovointisuus, vilunväristykset, perifeerinen turvotus | |
| Tutkimukset | | | Verenpaineen aleneminen, painon lasku, verenpaineen nousu, veren natriumpitoisuuden pieneneminen, veren kloridipitoisuuden pieneneminen, osteokalsiinipitoisuuden suureneminen, hematokriittiarvon pieneneminen, hemoglobiiniarvojen pieneneminen, transaminaasiarvojen suureneminen | |
| Vammat ja myrkytykset | | | Lääkeainemyrkytys, kaatumiset, palovamma | |

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Silmät ja hermosto

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin, kun potilaat saivat lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa samanaikaisesti karbamatsepiinia ja eslikarbatsepiiniasetaattia: kahtena näkeminen (11,4 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 2,4 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista), koordinaatiokyvyn poikkeavuuksia (6,7 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 2,7 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista) ja heitehuimausta (30,0 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 11,5 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista) ks. kohta 4.5.

PR-aika

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöön liittyy PR-ajan pitenemistä. PR-ajan pitenemiseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. eteis-kammiokatkoksia, pyörtymisiä, bradykardiaa) saattaa esiintyä.

Lääkeaineluokkaan liittyvät haittavaikutukset

Harvinaisia haittavaikutuksia, kuten luuydinlammaa, anafylaktisia reaktioita, SLE-tautia (systeminen lupus erythematosus) tai vakavia sydämen rytmihäiriöitä ei esiintynyt eslikarbatsepiiniasetaatilla toteutetuissa epilepsiaohjelman lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Niitä on kuitenkin raportoitu okskarbatsepiinin käytön yhteydessä. Sen vuoksi niiden ilmaantumista eslikarbatsepiiniasetaatti-hoidon jälkeen ei voida sulkea pois.

Pitkäaikaista lääkehoitoa rakenteeltaan samankaltaisilla epilepsialäkkeillä karbamatsepiinilla ja okskarbatsepiinilla saaneilla potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden pienenemistä, osteopeniaa, osteoporoosia ja murtumia. Luumetaboliaan vaikuttavaa mekanismia ei tunneta.

Pediatriiset potilaat

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistui 2–18-vuotiaita paikallisalkuista epilepsiaa sairastavia potilaita (238 potilasta sai eslikarbatsepiiniasetaattia ja 189 lumelääkettä), eslikarbatsepiinillä hoidetuista potilaista 35,7 prosentilla ja lumelääkkeellä hoidetuista potilaista 19 prosentilla ilmeni haittavaikutuksia. Yleisimmät haittavaikutukset eslikarbatsepiiniasetaatilla hoidetuilla potilailla olivat diplopia (5,0 %), uneliaisuus (8,0 %) ja oksentelu (4,6 %).

Eslikarbatsepiiniasetaatin haittavaikutusprofiili on yleisesti samanlainen kaikissa ikäryhmissä. 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä yleisimmät sellaiset haittavaikutukset, joita havaittiin eslikarbatsepiiniasetaattia saaneista potilaista useammalla kuin kahdella potilaalla, olivat diplopia (9,5 %), uneliaisuus (7,4 %), heitehuimaus (6,3 %), kouristukset (6,3 %) ja pahoinvointi (3,2 %) ja 12–18-vuotiaiden ikäryhmässä vastaavasti unettomuus (7,4 %), oksentelu (4,2 %), diplopia (3,2 %) ja uupumus (3,2 %). Zebinix-valmisteen turvallisuutta 6-vuotiailla ja sitä nuoremmilla lapsilla ei ole vielä varmistettu.

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuusprofiili oli yleisesti samanlainen aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, paitsi agitaation (yleinen, 1,3 %) ja vatsakivun (yleinen, 2,1 %) osalta. Nämä olivat lapsilla yleisempiä kuin aikuisilla. Heitehuimaus, uneliaisuus, kierto- ja kiertohuimaus, astenia, kävelyhäiriö, vapina, tasapainohäiriö, näön hämärtyminen, ripuli ja ihottuma olivat aikuisilla yleisimpiä kuin lapsilla. Hyponatremiaa raportoitiin esiintyneen vain aikuispotilailla. Allergista ihottumaa (melko harvinainen, 0,8 %) raportoitiin esiintyneen vain lapsipotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tahattoman eslikarbatsepiiniasetaatti-yliannoksen yhteydessä on havaittu keskushermoston oireita, kuten kiertohuimausta (vertigo), kävelyn epävakautta ja hemiparalyysia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa annetaan tarpeen mukaan. Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit voidaan tarvittaessa poistaa elimistöstä tehokkaasti hemodialyysin avulla (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, karboksamidijohdokset, ATC-koodi: N03AF04

Vaikutusmekanismi

Eslikarbatsepiiniasetaatin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* viittaavat kuitenkin siihen, että sekä eslikarbatsepiiniasetaatti että sen metaboliitit vakauttavat jänniteohjattujen natriumkanavien inaktivoitunutta tilaa ja estävät niiden palautumista aktivoituneeseen tilaan, ja estävät siten yllä niiden toistuvaa neuroniyrsytystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eslikarbatsepiiniasetaatti ja sen vaikuttavat metaboliitit estivät kouristusten kehittymistä ei-klinisissä malleissa, jotka ennustavat kouristuksia ehkäisevää tehoa ihmiseen. Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakologinen vaikutus ilmaantuu ihmisessä pääasiassa vaikuttavan metaboliitin, eslikarbatsepiinin, välityksellä.

Kliininen teho

Aikuispotilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin teho liitännäishoidossa on osoitettu neljässä vaiheen III kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa oli 1 703 partiaalista epilepsiaa sairastavaa aikuispotilasta, joiden epilepsia ei reagoinut hoitoon 1–3 samanaikaisesti annettuna epilepsialäkkeellä. Okskarbatsepiinin ja felbamaatin samanaikainen käyttö ei ollut näissä tutkimuksissa sallittua. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 400 mg (vain tutkimuksissa 301 ja 302), 800 mg ja 1200 mg kerran vuorokaudessa. Eslikarbatsepiiniasetaatti annoksilla 800 mg kerran vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa vähensi kohtaustiheyttä merkittävästi tehokkaammin kuin lumelääke 12 viikon mittaisen ylläpitojakson ajan. Niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla kohtausten esiintyvyys väheni $\geq 50\%$ (1 581 analysoitua tutkittavaa), oli lumelääkkeellä 19,3 %, eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 400 mg/vrk 20,8 %, eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 800 mg/vrk 30,5 % ja eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 1200 mg/vrk 35,3 % vaiheen III tutkimuksissa.

Eslikarbatsepiiniasetaatin teho monoterapiassa on osoitettu kaksoissokkoutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella (säädellysti karbamatsepiinia vapauttava valmiste) kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 815 äskettäin diagnosoitua aikuispotilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 800 mg, 1200 mg ja 1600 mg kerran vuorokaudessa. Aktiivisen vertailuvalmisteen (säädellysti karbamatsepiinia vapauttava valmiste) annokset olivat 200 mg, 400 mg ja 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Kaikki tutkittavat satunnaistettiin saamaan pienintä annosta; annosta nostettiin seuraavalle tasolle vain, jos tutkittavalla ilmeni epilepsia-kohtaus. 815 satunnaistetusta potilaasta 401 potilasta sai eslikarbatsepiiniasetaattia kerran vuorokaudessa [271 potilasta (67,6 %) jatkoi annoksella 800 mg, 70 potilasta (17,5 %) jatkoi annoksella 1200 mg ja 60 potilaan (15,0 %) annos oli 1600 mg]. Ensisijaisessa tehoanalyysissä, jossa hoidon lopettaneet katsottiin ei vastetta saaneiksi, eslikarbatsepiiniasetaattiryhmän tutkittavista 71,1 % ja säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa valmistetta saaneista tutkittavista 75,6 % katsottiin kohtauksettomiksi 26 viikkoa kestäneen arviointijakson aikana (keskimääräinen riskiero -4,28 %, 95 %:n luottamusväli: [-10,30; 1,74]). 26 viikkoa kestäneen arviointijakson aikana havaittu hoitovaste säilyi yli vuoden kestäneessä hoidossa 64,7 %:lla niistä eslikarbatsepiiniasetaattia saaneista tutkittavista ja 70,3 %:lla niistä säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa valmistetta saaneista tutkittavista, jotka katsottiin kohtauksettomiksi (keskimääräinen riskiero -5,46 %, 95 %:n luottamusväli: [-11,88; 0,97]). Tapahtumaan kuluneeseen aikaan perustuneessa hoidon epäonnistumisen (kohtausriski) analyysissä (Kaplan-Meierin analyysi ja Coxin regressio) kohtausriskin Kaplan-Meierin estimaatit olivat arviointijakson lopussa karbamatsepiinilla 0,06 ja eslikarbatsepiiniasetaatilla 0,12, ja yhden vuoden

kuluttua riski oli suurentunut edelleen niin, että arvot olivat karbamatsepiinilla 0,11 ja eslikarbatsepiiniasetaatilla 0,19 ($p = 0,0002$).

Haittavaikutusten tai tehon puutteen vuoksi tapahtuvan tutkimuksen keskeyttämisen todennäköisyys yhden vuoden kohdalla oli eslikarbatsepiiniasetaatin osalta 0,26 ja karbamatsepiinia vapauttavaa valmisteen osalta 0,21.

Eslikarbatsepiiniasetaatin tehoa monoterapiaan siirtymisessä arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 365 aikuispotilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 1200 mg ja 1600 mg kerran vuorokaudessa. Kohtauksettomien potilaiden osuudet koko 10 viikkoa kestäneen monoterapiajakson aikana olivat toisessa tutkimuksessa 7,6 % (1600 mg) ja 8,3 % (1200 mg) ja toisessa 10,0 % (1600 mg) ja 7,4 % (1200 mg).

Iäkkäät potilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden liitännäishoitona paikallisalkuisten kohtausten hoitoon arvioitiin yhdessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa 72 iäkkäällä (≥ 65 -vuotiaalla) potilaalla 26 viikon ajan. Tulokset osoittavat, että haittavaikutusten esiintyvyys tässä potilasjoukossa (65,3 %) on samankaltainen kuin kaksoissokkoutettuihin epilepsiatutkimuksiin mukaan otetussa väestössä yleensä (66,8 %). Yleisimmät haittavaikutukset olivat heitehuimaus (12,5 %:lla tutkittavista), uneliaisuus (9,7 %), uupumus, kouristukset ja hyponatremia (kutakin 8,3 %), nenän ja nielun tulehdus (6,9 %) sekä ylähengitystieinfektiot (5,6 %). Tutkimuksen aloittaneista 72 tutkittavasta 50 tutkittavaa eli 69,4 % pysyi tutkimuksessa mukana 26 viikkoa kestäneen hoitajakson päättymiseen saakka (ks. kohta 4.2 koskien valmisteen käyttöä iäkkäiden potilaiden hoitoon). Eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä monoterapiana iäkkäille potilaille on vain vähän tietoa. Monoterapiatutkimuksissa eslikarbatsepiiniasetaattia on annettu vain muutamalle ($N = 27$) yli 65-vuotiaalle potilaalle.

Pediatriset potilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin tehoa ja turvallisuutta lasten liitännäishoitona paikallisalkuisen epilepsia-kohtausten hoitoon arvioitiin yhdessä vaiheen II tutkimuksessa 6–16-vuotiailla lapsilla ($N=123$) ja yhdessä vaiheen III tutkimuksessa 2–18-vuotiailla lapsilla ($N=304$). Molemmat tutkimukset olivat kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja ja niiden ylläpitohoito kesti 8 viikkoa (tutkimus 208) ja 12 viikkoa (tutkimus 305). Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla, joiden suuruus oli 20 ja 30 mg/kg/vrk, ja suurin annettu määrä oli 1 200 mg/vrk. Tavoiteannos oli 30 mg/kg/vrk tutkimuksessa 208 ja 20 mg/kg/vrk tutkimuksessa 305. Annoksia voitiin säätää siedettävyyden ja hoitovasteen perusteella.

Vaiheen II tutkimuksessa toissijaisena tavoitteena oli tehon arviointi. Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot standardoitujen epilepsia-kohtausten esiintyvyydessä laskivat lähtötilanteesta ylläpitojaksolle merkitsevästi ($p < 0,001$) enemmän käytettäessä eslikarbatsepiiniasetaattia (ero -34,8 %) kuin käytettäessä lumelääkettä (ero -13,8 %). Eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 42 potilasta (50,6 %) kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli 10 potilasta (25,0 %) (standardoitujen epilepsia-kohtausten esiintyvyys väheni ≥ 50 %); tämä ryhmien välinen ero oli merkitsevä ($p = 0,009$).

Vaiheen III tutkimuksessa pienimmän neliösumman (LS) keskiarvojen laskujen ero standardoitujen epilepsia-kohtausten esiintyvyydessä karbatsepiiniasetaattia käytettäessä (ero -18,1 % lähtötilanteesta) poikkesi lumelääkkeen vastaavasta luvusta (ero -8,6 % lähtötilanteesta), mutta ei tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,2490$). Eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 41 potilasta (30,6 %) verrattuna lumelääkeryhmän 40 potilaaseen (31,0 %) (≥ 50 % lasku standardoitujen epilepsia-kohtausten esiintyvyydessä), mikä johti ei-merkitsevään eroon ($p = 0,9017$). Suoritettiin vaiheen III tutkimuksen *post-hoc*-alaryhmäanalyysijä ikäryhmittäin ja yli 6-vuotiaiden osalta, samoin kuin annoksen mukaan. Yli 6-vuotiaiden lasten joukosta eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 36 potilasta (35,0 %) verrattuna lumelääkeryhmän 29 potilaaseen (30,2 %) ($p = 0,4759$) ja pienimmän neliösumman (LS) keskiarvojen lasku standardoitujen kohtausten esiintyvyydessä oli

suurempi eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (-24,4 % vs. -10,5 %); tämä 13,9 prosentin ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,1040$). Tutkimuksessa 305 kaikkiaan 39 %:lla potilaista annos titrattiin ylöspäin suurimpaan mahdolliseen annokseen (30 mg/kg/vrk). Näiden joukosta, kun 6-vuotiaat ja sitä nuoremmat potilaat suljetaan pois, hoitoon vastasi eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä 14 potilasta (48,3 %) ja lumeryhmässä 11 potilasta (30,6 %) ($p = 0,1514$). Vaikka näiden *post-hoc*-alaryhmäanalyysien luotettavuus on vähäinen, tiedot viittaavat tehon ikä- ja annosriippuvaiseen suurenemiseen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zebinix-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien paikallisalkuisten epilepsia-kohtausten hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu lähes kokonaan eslikarbatsepiiniksi. Plasman eslikarbatsepiiniasetaattipitoisuus jää tavallisesti määritysrajan alapuolelle, kun valmiste annetaan suun kautta. Eslikarbatsepiinin C_{max} -arvo saavutetaan 2–3 tuntia annoksen annon jälkeen (t_{max}). Hyötyosuuden voidaan olettaa olevan suuri, koska virtsassa havaittu metaboliittimäärä vastasi yli 90 % eslikarbatsepiiniasetaattiannoksesta.

Jakautuminen

Eslikarbatsepiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on suhteellisen vähäistä (alle 40 %) ja pitoisuudesta riippumatonta. Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, etteivät varfariini, diatsepaami, digoksiini, fenytoiini ja tolbutamidi vaikuta merkitsevästi sitoutumiseen plasman proteiineihin. Eslikarbatsepiini ei vaikuttanut merkitsevästi varfariinin, diatsepaamin, digoksiinin, fenytoiinin ja tolbutamidin sitoutumiseen.

Biotransformaatio

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu elimistössä nopeasti ja tehokkaasti hydrolyyttisen ensikierron metabolian kautta tärkeimmäksi aktiiviseksi metaboliitiksi, eslikarbatsepiiniksi. Plasmassa esiintyvien pitoisuuksien vakaa tila saavutetaan 4–5 vuorokauden kuluttua kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen, mikä on yhdenmukainen sen noin 20–24 tunnin efektiivisen puoliintumisaajan kanssa. Terveille koehenkilöille ja aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä tutkimuksissa eslikarbatsepiinin näennäinen puoliintumisaika oli terveissä koehenkilöissä 10–20 tuntia ja aikuisissa epilepsiapotilaissa 13–20 tuntia. Plasmassa esiintyvät vähäisemmät metaboliitit ovat R-likarbatsepiini ja okskarbatsepiini, joiden on osoitettu olevan aktiivisia, sekä eslikarbatsepiiniasetaatin glukuronihappoknjugaatit, eslikarbatsepiini, R-likarbatsepiini ja okskarbatsepiini.

Eslikarbatsepiiniasetaatti ei vaikuta sen omaan metaboliaan tai puhdistumaan.

Eslikarbatsepiini on heikko CYP3A4:n indusori ja sillä on CYP2C19:ää estäviä ominaisuuksia (kuten kohdassa 4.5 on esitetty).

Ihmisen tuoreilla maksasoluilla tehdyissä eslikarbatsepiinitutkimuksissa havaittiin UGT1A1-välitteisen glukuronidaation vähäistä induktiota.

Eliminaatio

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit eliminoituvat systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta muuttumattomana lääkeaineena ja glukuronidikonjugaatteina.

Eslikarbatsepiini ja sen glukuronidit vastaavat yhteensä yli 90 % virtsaan erittyvästä koko metaboliittimäärästä, josta noin kaksi kolmasosaa on muuttumattomana lääkeaineena ja yksi kolmasosa glukuronidikonjugaattina.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikka on sekä terveissä koehenkilöissä että potilaissa lineaarinen ja suhteessa annokseen annosvälillä 400–1200 mg.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokineettiset ominaisuudet ovat edellä kuvatun kaltaiset iäkkäissä potilaissa, jos kreatiniinipuhdistuma on yli 60 ml/min (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit eliminoituvat systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta. Lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille tehty tutkimus osoitti, että puhdistuma on riippuvainen munuaisten toiminnasta. Zebinix-annoksen muuttamista hoidon aikana suositellaan, jos potilaan (yli 6-vuotiaan lapsen tai aikuispotilaan) kreatiniinipuhdistuma on <60 ml/min (ks. kohta 4.2).

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöä 2–6-vuotiaille lapsille ei suositella. Tämän ikäisten lasten elimistö ei vielä pysty poistamaan sitä tarpeeksi hyvin.

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit voidaan poistaa plasmasta hemodialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa ja metaboliaa tutkittiin terveille koehenkilöille ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville suun kautta toistuvasti annettujen annosten jälkeen. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ei vaikuttanut eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaan. Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 4.2). Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien elimistössä ei ole tutkittu.

Sukupuoli

Terveille koehenkilöille ja potilaille tehdyt tutkimukset osoittivat, ettei sukupuoli vaikuta eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Samoin kuin aikuisilla eslikarbatsepiiniasetaatti muuttuu suuressa määrin eslikarbatsepiiniksi. Eslikarbatsepiiniasetaatin pitoisuudet plasmassa jäävät yleensä suun kautta annon jälkeen kvantitointirajan alle. Eslikarbatsepiinin C_{max} saavutetaan 2-3 tunnin kuluessa annoksesta (t_{max}). Lapsen painolla osoitettiin olevan vaikutusta jakautumistilavuuteen ja puhdistumaan. Lisäksi painosta riippumattomasti iän roolia ei voitu sulkea pois eslikarbatsepiiniasetaatin suhteen etenkin nuorimmalla ikäryhmällä (2–6-vuotiaat).

6-vuotiaat ja sitä nuoremmat lapset

Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että 2–6-vuotiaiden lasten ryhmässä annosten on oltava suuruudeltaan 27,5 mg/kg/vrk ja vastaavasti 40 mg/kg/vrk, jotta niillä saavutettaisiin yli 6-vuotiaiden lasten terapeuttisia annoksia 20 ja 30 mg/kg/vrk vastaavat altistukset.

Yli 6-vuotiaat lapset

Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että keskenään vertailukelpoiset eslikarbatsepiinialtistukset havaitaan yli 6-vuotiailla lapsilla kerran päivässä annetuilla eslikarbatsepiiniannoksilla 20 ja 30 mg/kg/vrk ja aikuisilla vastaavasti annoksilla 800 ja 1200 mg (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa havaitut haittavaikutukset ilmenivät altistuksilla, jotka ovat huomattavasti pienempiä kuin kliiniset altistukset eslikarbatsepiinille (eslikarbatsepiiniasetaatin pääasiallinen ja farmakologisesti aktiivinen metaboliitti). Verrannolliseen altistukseen perustuvia turvallisuusmarginaaleja ei siksi ole tutkittu.

Rotilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa havaittiin näyttöä munuaistoksisuudesta, mutta sitä ei havaittu hiirillä tai koirilla tehdyissä tutkimuksissa, mikä on yhdenmukaista tällä lajilla esiintyvän spontaanin kroonisen etenevän nefropatian pahenemisen kanssa.

Hiirillä ja rotilla toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta mittaavissa tutkimuksissa havaittiin maksan sentrilobulaarista hypertrofiaa, ja hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa maksakasvainten esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen. Nämä havainnot sopivat maksan mikrosomaalisten entsyymien induktioon, jota on havaittu myös eslikarbatsepiiniasetaattia saavissa potilaissa.

Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset

Nuorilla koirilla toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa toksisuusprofiili oli vertailukelpoinen täysikasvuisilla eläimillä havaitun profiilin kanssa. 10 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin suuria annoksia naaraille, havaittiin luukudoksen mineraalipitoisuuden laskua ja luustoalueen ja/tai luuntiheyden pienenemistä lannerangassa ja/tai reisiluussa altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin eslikarbatsepiinin kliininen altistus lapsilla.

Eslikarbatsepiiniasetaatilla tehdyt geenitoksisuutta koskevat tutkimukset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Naarasrotilla havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä. Hiirillä tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa todettiin alkioiden kiinnittymisen ja ja elävien sikiöiden määrän vähenemistä, mikä saattaa myös viitata siihen, että lääkeaine vaikuttaisi naaraiden hedelmällisyyteen, tosin keltarauhasten määrää ei tutkittu. Eslikarbatsepiiniasetaatti ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaneilla, mutta aiheutti luustopoikkeavuuksia hiirellä. Hiirillä, rotilla ja kaneilla tehdyissä sikiötoksisuustutkimuksissa havaittiin luutumisen viivästymistä, sikiöiden pienikokoisuutta ja luusto- ja sisäelinten pieniä poikkeavuuksia emolle toksisilla annoksilla. F1-sukupolven sukupuolisessa kehityksessä havaittiin viivästymistä hiirillä ja rotilla tehdyissä peri-/postnataalisissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni K29/32
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/ alumiiniläpipainopakkaukset, jotka on pakattu 20 tai 60 tablettia sisältäviin kartonkirasioihin.

Lapsiturvallisella polypropeenisulkimella varustetuissa HDPE-purkeissa, jotka on pakattu kartonkirasiaan. Pakkaus sisältää 60 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/021-023

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. huhtikuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. tammikuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 400 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 400 mg eslikarbatsepiiniasetaatia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 'ESL 400' ja toisella puolella on jakouurre. Tabletin halkaisija on 11 mm. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zebinix on tarkoitettu

- monoterapiaksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) epilepsia-kohtausten hoitoon aikuisille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia
- liitännäishoidoksi yli 6 vuoden ikäisten lasten, nuorten ja aikuisten paikallisalkuisten sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien epilepsia-kohtausten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Zebinixiä voidaan käyttää monoterapiana tai se voidaan liittää nykyiseen epilepsiahoitoon. Suositeltu aloitusannos on 400 mg kerran vuorokaudessa, ja sitä suurennetaan annokseen 800 mg kerran vuorokaudessa viikon tai kahden jälkeen. Annos voidaan suurentaa yksilöllisen vasteen mukaan annokseen 1200 mg kerran vuorokaudessa. Joillekin monoterapiaa saaville potilaille voi olla hyötyä annoksesta 1600 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, jos munuaistoiminta on normaali. 1600 mg:n annoksen käytöstä monoterapiana iäkkäille potilaille on hyvin vähän tietoa, joten kyseistä annosta ei suositella tälle potilasryhmälle.

Munuaisten vajaatoiminta

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla (yli 6-vuotiaalla lapsella tai aikuispotilaalla) on munuaisten vajaatoimintaa, ja annos on sovittava kreatiniinipuhdistuman (CL_{CR}) mukaan seuraavasti:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annosta ei tarvitse muuttaa

- CL_{CR} 30–60 ml/min: aloitusannos 200 mg (tai 5 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) kerran päivässä tai 400 mg (tai 10 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) joka toinen päivä kahden viikon ajan, minkä jälkeen vuorokausiannos 400 mg (tai 10 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) kerran päivässä. Annosta voidaan kuitenkin suurentaa yksilöllisen vasteen mukaan.
- CL_{CR} < 30 ml/min: käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella, koska tietoa ei ole riittävästi.

Maksan vajaatoiminta

Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annosta ei tarvitse muuttaa.

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2) eikä sen käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon siksi suositella.

Pediatriset potilaat

Yli 6-vuotiaat lapset

Suosittelut aloitusannos on 10 mg/kg/vrk kerran päivässä. Annosta suurennetaan yksilöllisen vasteen mukaan viikottain tai joka toinen viikko kerralla 10 mg/kg/vrk korkeintaan annokseen 30 mg/kg/vrk. Suurin sallittu annos on 1 200 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

Lapset, joiden paino ≥ 60 kg

Lapsille, joiden paino on 60 kg tai enemmän, annetaan sama annos kuin aikuisille.

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuutta ja tehoa 6-vuotiaiden ja sitä nuorempien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Zebinix voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Siirtyminen lääke muodosta toiseen

Koska vertailukelpoisia tietoja tabletti- ja suspensioformulaatioiden hyötyosuuksista ei ole saatavissa, potilaiden lääkityksen vaihtaminen yhdestä formulaatiosta toiseen on tehtävä varovaisuutta noudattaen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille karboksamidijohdoksille (esim. karbamatsepiinille, okskarbatsepiinille) tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu esiintyneen itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä.

Eslikarbatsepiiniasetaatin aiheuttaman riskin kasvun mekanismia ei tunneta eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois. Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai käyttäytymistä esiintyy.

Hermoston häiriöt

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöön on liittynyt joitakin keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta ja uneliaisuutta, mikä saattaa lisätä tapaturmaisten vammojen esiintyvyyttä.

Muut varoitukset ja varotoimet

Zebinix-valmisteen käyttö suositellaan lopettamaan vähitellen, jotta kohtaustiheyden lisääntymisen mahdollisuus voidaan minimoida.

Ihoreaktiot

Epilepsiapotilaille tehdyissä valmisteen käyttöä lisälääkityksenä selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa 1,2 %:lle kaikista Zebinix-hoitoa saaneista potilaista kehittyi haittavaikutuksena ihottumaa. Zebinix-valmistetta käyttäneillä potilailla on raportoitu nokkosihottumaa ja angioedeemaa. Yliherkkyyden tai anafylaktisen reaktion yhteydessä esiintyvään angioedeemaan liittyvä kurkunpään turvotus voi johtaa kuolemaan. Jos potilaalle kehittyy yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita, eslikarbatsepiiniasetaattihoito on lopetettava heti ja aloitettava vaihtoehtoinen hoito. Zebinix-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikea-asteisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (Stevens–Johnson syndrome, SJS) tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (toxic epidermal necrolysis, TEN) sekä yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Potilaille on lääkkeen määräämisen yhteydessä kerrottava ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on seurattava tarkoin ihoreaktioiden havaitsemiseksi. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Zebinix-hoito pitää lopettaa heti ja aloittaa vaihtoehtoinen hoito (jos tarkoituksenmukaista). Jos potilaalle on kehittynyt tällaisia reaktioita, hänelle ei saa enää milloinkaan aloittaa Zebinix-hoitoa uudelleen.

HLA-B*1502-alleeli - han-kiinalaista, thaimaalaista tai muuta aasialaista syntyperää olevilla potilasryhmillä

HLA-B*1502-alleelilla on osoitettu olevan vahva yhteys vaikea-asteisen ihoreaktion, Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS), kehittymisen riskiin karbamatsepiinihoidon yhteydessä han-kiinalaista tai thaimaalaista syntyperää olevilla potilailla. Eslikarbatsepiiniasetaatin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin karbamatsepiinin, joten on mahdollista, että HLA-B*1502-alleelin kantajilla on Stevens–Johnsonin oireyhtymän kehittymisen riski myös eslikarbatsepiiniasetaattihoitoon jälkeen. Noin 10 % han-kiinalaista tai thaimaalaista syntyperää olevasta väestöstä on HLA-B*1502-alleelin kantajia. Nämä potilaat tulisi testata HLA-B*1502-alleelin suhteen ennen karbamatsepiinihoidon tai muiden samansukuisten vaikuttavien aineiden käytön aloittamista, mikäli mahdollista. Jos tällaista etnistä syntyperää oleva potilas todetaan testissä HLA-B*1502-alleelin kantajaksi, eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöä voidaan harkita, jos hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Koska tätä alleeliä esiintyy myös muissa aasialaisissa väestöryhmissä (esim. yli 15 % Filippiineillä ja Malesiassa), riskiryhmille tehtävää HLA-B*1502-alleelin geenitestausta voidaan harkita.

HLA-A*3101-alleeli - eurooppalaista syntyperää olevilla ja japanilaisilla väestöryhmillä

Jotkut tiedot viittaavat siihen, että HLA-A*3101-alleeliin liittyy eurooppalaista syntyperää olevilla ja japanilaisilla väestöryhmillä karbamatsepiinista aiheutuvien haittavaikutusten, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS), toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN), lääkkeeseen liittyvän eosinofiilisen ihottuman systeemioireineen (drug related eosinophilia with systemic symptoms, DRESS) tai vaikeusasteeltaan lievemmän äkillisesti yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) ja makulopapulaarisen ihottuman, suurentunut riski. HLA-A*3101-alleelin esiintymistiheys vaihtelee laajasti eri etnistä syntyperää olevissa väestöryhmissä. HLA-A*3101-alleelin esiintymistiheys on eurooppalaista syntyperää olevassa väestössä 2–5 % ja japanilaisessa väestössä noin 10 %.

HLA-A*3101-alleelin kantajuus saattaa lisätä karbamatsepiinista aiheutuvien (lähinnä vaikeusasteeltaan lievempien) ihoreaktioiden riskiä 5,0 %:sta väestössä yleensä 26,0 %:iin

eurooppalaista syntyperää olevilla, kun taas sen puuttuminen saattaa pienentää riskiä 5,0 %:sta 3,8 %:iin.

Tietoa ei ole riittävästi, jotta HLA-A*3101-alleelin seulontaa voitaisiin suositella ennen hoidon aloittamista karbamatsepiinilla tai muilla sille sukua olevilla yhdisteillä.

Jos eurooppalaista tai japanilaista syntyperää olevan potilaan tiedetään olevan HLA-A*3101-alleelin kantaja, hoitoa karbamatsepiinilla tai sille sukua olevilla yhdisteillä voidaan harkita, jos hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat.

Hyponatremia

Hyponatremiaa on raportoitu esiintyneen haittavaikutuksena 1,5 %:lla Zebinix-hoitoa saaneista potilaista. Useimmiten hyponatremia on oireetonta, mutta siihen voi liittyä myös kliinisiä oireita, kuten kohtausten pahenemista, sekavuutta, tajunnantason alenemista. Hyponatremian esiintymistiheys suureni, kun eslikarbatsepiiniasetaattiannosta suurennettiin. Jos potilaalla on ennestään hyponatremiaan johtava munuaissairaus tai jos potilas saa samanaikaisesti hoitoa hyponatremiaa aiheuttavilla lääkevalmisteilla (esim. diureeteilla, desmopressiinillä, karbamatsepiinilla), seerumin natriumpitoisuus on tutkittava ennen eslikarbatsepiiniasetaattihoitoa ja sen jälkeen. Seerumin natriumpitoisuus on lisäksi määritettävä myös, jos ilmaantuu hyponatremiaan viittaavia kliinisiä merkkejä. Natriumpitoisuus on lisäksi määritettävä rutiiniluonteisesti tehtävien laboratoriotestien yhteydessä. Jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkitsevä hyponatremia, eslikarbatsepiiniasetaattihoito on keskeytettävä.

PR-aika

Eslikarbatsepiiniasetaattiin liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu PR-ajan pitenemistä. Potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos hänellä on terveydentilan muutoksia (esim. alhainen tyroksiinipitoisuus, sydämen johtumishäiriöitä) tai hän käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joiden käyttöön tiedetään liittyvän PR-ajan pitenemistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, ja annos on sovitettava kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2). Jos potilaan CL_{CR} on alle 30 ml/min, valmisteen käyttöä ei suositella, koska tiedot ovat riittämättömät.

Maksan vajaatoiminta

Koska kliinistä tietoa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vähän ja farmakokineettiset ja kliiniset tiedot vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista puuttuvat, eslikarbatsepiiniasetaattia on käytettävä varoen lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon eikä niiden käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon suositella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu tehokkaasti eslikarbatsepiiniksi, joka eliminoituu pääosin glukuronidoitumalla. Eslikarbatsepiini on *in vitro* heikko CYP3A4:n ja UDP-glukuronyylitransferaasien indusoija. Eslikarbatsepiinin todettiin indusoivan *in vivo* sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka poistuvat elimistöstä pääasiassa metaboloitumalla CYP3A4-entsyymin välityksellä (esim. simvastatiini). CYP3A4-entsyymin välityksellä pääasiassa metaboloituvien lääkevalmisteiden annosta saattaa siksi olla tarpeen suurentaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti eslikarbatsepiiniasetaatin kanssa. Eslikarbatsepiini saattaa indusoida *in vivo* sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka eliminoituvat pääasiassa konjugoitumalla UDP-glukuronyylitransferaasien kautta. Kun Zebinix-hoitoa aloitetaan tai lopetetaan tai sen annosta

muutetaan, uuden entsyymiaktiivisuustason saavuttaminen saattaa viedä 2–3 viikkoa. Tällainen viive on huomioitava, kun Zebinix-tabletteja käytetään juuri ennen sellaisia lääkevalmisteita tai yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa, joiden annosta on muutettava Zebinix-tablettien samanaikaisen käytön yhteydessä. Eslikarbatsepiinilla on CYP2C19-entsyymien toimintaa estäviä ominaisuuksia. Yhteisvaikutuksia saattaa siten esiintyä, jos suuria eslikarbatsepiiniasetaattiannoksia annetaan samanaikaisesti pääasiassa CYP2C19-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa (esim. fenytoiini).

Yhteisvaikutukset muiden epilepsialääkkeiden kanssa

Karbamatsepiini

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa annettiin samanaikaisesti 800 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannos kerran päivässä ja 400 mg:n karbamatsepiiniannos kaksi kertaa päivässä, mikä pienensi altistusta eslikarbatsepiinin aktiiviselle metaboliitille keskimäärin 32 % todennäköisesti glukuronidaation induktion seurauksena. Altistuksen karbamatsepiinille tai sen metaboliitille karbamatsepiiniepoksidille ei havaittu muuttuneen. Eslikarbatsepiiniasetaattiannosta saattaa olla tarpeen suurentaa yksilöllisen vasteen perusteella, jos sitä käytetään samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa. Potilaille tehdyistä tutkimuksista saadut tulokset osoittivat, että samanaikainen karbamatsepiinihoito lisäsi seuraavien haittavaikutusten riskiä: diplopia, epänormaali koordinaatio ja heitehuimaus. Eräiden muiden samanaikaisesta karbamatsepiini- ja eslikarbatsepiiniasetaattihoidosta aiheutuvien haittavaikutusten riskin lisääntymistä ei voida poissulkea.

Fenytoiini

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikainen antaminen fenytoiinin kanssa johti aktiiviselle metaboliitille, eslikarbatsepiinille, altistumisen pienenemiseen keskimäärin 31–33 %, mikä johtui todennäköisimmin glukuronidaation induktiosta, sekä fenytoiinille altistumisen suurenemiseen keskimäärin 31–35 %, mikä johtui todennäköisimmin CYP2C19-entsyymien estymisestä. Eslikarbatsepiiniasetaattiannosta saattaa olla tarpeen suurentaa ja fenytoiiniannosta pienentää yksilöllisen vasteen mukaan.

Lamotrigiini

Glukuronidaatio on sekä eslikarbatsepiinin että lamotrigiinin pääasiallinen metaboliareitti, joten yhteisvaikutuksia voidaan siksi odottaa esiintyvän. Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että eslikarbatsepiiniasetaattiannos 1200 mg kerran vuorokaudessa aiheutti keskimäärin vähäisen farmakokineettisen yhteisvaikutuksen eslikarbatsepiiniasetaatin ja lamotrigiinin välillä (lamotrigiini-altistus pieneni 15 %) eikä annoksen muuttaminen ole siksi tarpeen. Tämä vaikutus saattaa kuitenkin olla yksilöiden välillä esiintyvän vaihtelun vuoksi joillekin henkilöille kliinisesti merkitsevä.

Topiramaatti

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikainen anto topiramaatin kanssa ei johtanut merkitseviin muutoksiin altistuksessa eslikarbatsepiinille, mutta altistus topiramaatille pieneni 18 %, mikä aiheutui todennäköisimmin topiramaatin hyötyosuuden pienenemisestä. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Valproaatti ja levetirasetaami

Aikuisille epilepsiapotilaille tehdyn vaiheen III tutkimuksen populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että valproaatin tai levetirasetaamin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut altistukseen eslikarbatsepiinille, mutta tätä ei ole varmistettu tavanomaisilla yhteisvaikutustutkimuksilla.

Okskarbatsepiini

Eslikarbatsepiiniasetaatin samanaikaista käyttöä okskarbatsepiinin kanssa ei suositella, sillä se voi johtaa liialliseen altistumiseen aktiivisille metaboliiteille.

Muut lääkevalmisteet

Ehkäisytabletit

Eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa antamisen yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäville naispotilaille osoitettiin pienentävän levonorgestreelin systeemistä altistusta 37 % ja etinyyliestradiolin systeemistä altistusta 42 %, mikä johtuu todennäköisesti CYP3A4:n induktiosta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on siksi käytettävä riittävää ehkäisyä Zebinix-hoidon aikana sekä hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron loppuun saakka (ks. kohta 4.6).

Simvastatiini

Terveille koehenkilöille tehty tutkimus osoitti, että systeeminen altistus simvastatiinille pieneni 50 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti kerran päivässä annettavan 800 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen kanssa. Tämä aiheutui todennäköisesti CYP3A4-entsyymin induktiosta. Simvastatiiniannosta voi olla tarpeen suurentaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti eslikarbatsepiiniasetaatin kanssa.

Rosuvastatiini

Terveiden koehenkilöiden systeeminen altistus pieneni keskimäärin 36–39 % samanaikaisessa käytössä kerran päivässä annettavan 1200 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen kanssa. Tämän altistuksen pienenemisen mekanismia ei tunneta, mutta se saattaa johtua rosuvastatiinin kuljettajaproteiinin aktiivisuuden häiriintymisestä yksinään tai yhdessä sen metabolian induktion kanssa. Koska altistuksen ja lääkkeen aktiivisuuden välinen yhteys on epäselvä, hoitovastetta (esim. kolesteroliarvoja) suositellaan seuraamaan.

Varfariini

Eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisen antamisen varfariinin kanssa osoitettiin aiheuttavan pienen (23 %), mutta tilastollisesti merkitsevän, pienenemisen altistuksessa S-varfariinille. Vaikutuksia R-varfariinin farmakokinetiikkaan tai hyytymiseen ei esiintynyt. Yksilöiden välillä esiintyvän vaihtelun vuoksi INR-arvon seurantaan on kuitenkin kiinnitettävä erityistä huomiota ensimmäisten viikkojen ajan sen jälkeen, kun samanaikainen hoito varfariinilla ja eslikarbatsepiiniasetaatilla on aloitettu tai lopetettu.

Digoksiini

Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa ei havaittu vaikuttavan digoksiinin farmakokinetiikkaan, mikä viittaa siihen, ettei eslikarbatsepiiniasetaatti vaikuta kuljettajana toimivaan P-glykoproteiiniin.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

Koska eslikarbatsepiiniasetaatti on rakenteellisesti sukua trisyklisille masennuslääkkeille, yhteisvaikutus eslikarbatsepiiniasetaatin ja MAO:n estäjien välillä on teoriassa mahdollinen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Yleistä epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvästä riskistä

On osoitettu, että epilepsiaa sairastavien äitien jälkeläisillä esiintyy epämuodostumia kaksin- tai kolminkertaisesti väestössä yleensä vallitsevaan 3 %:n esiintyvyyteen verrattuna. Yleisimmin raportoituja epämuodostumia ovat huulihalkio, sydämen ja verisuoniston epämuodostumat sekä hermostoputken viat. Useista epilepsialääkkeistä koostuvaan hoitoon saattaa liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan, joten on tärkeää käyttää monoterapiaa aina silloin kun se on mahdollista. Erikoislääkärin on annettava neuvoja naisille, jotka todennäköisesti tulevat raskaaksi tai jotka ovat hedelmällisessä iässä. Epilepsialääkityksen tarve on tarkistettava, jos nainen suunnittelee raskautta. Epilepsialääkitystä ei saa lopettaa äkillisesti, koska se saattaa johtaa kouristuskohtauksiin, joilla voi olla vakavia seurauksia sekä äidille että lapselle.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja ehkäisy

Eslikarbatsepiiniasetaatilla on haitallisia yhteisvaikutuksia ehkäisytablettien kanssa. Sen vuoksi hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron loppuun saakka on käytettävä muuta tehokasta ja turvallista raskauden ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. Hedelmällisyys). Jos eslikarbatsepiiniasetaattia saava nainen tulee raskaaksi tai suunnittelee lapsen hankkimista, Zebinix-tablettien käyttöä on arvioitava tarkoin uudelleen. Pienintä tehokasta annosta ja monoterapiaa on käytettävä aina kun mahdollista vähintään kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana. Potilaalle on annettava tietoa mahdollisesti suurentuneesta epämuodostumariskistä sekä mahdollisuus ennen syntymää tehtävään seulontaan.

Seuranta ja ehkäisy

Epilepsialääkkeet saattavat edistää foolihappopuutosta, joka saattaa olla sikiön poikkeavuuksia edistävä tekijä. Foolihappolisää suositellaan käyttämään ennen raskautta ja sen aikana. Koska foolihappolisän tehoa ei ole osoitettu, spesifinen syntymää edeltävä diagnoosi voidaan tehdä vaikka nainen käyttäisi foolihappolisää.

Vastasyntynyt lapsi

Epilepsialääkkeiden on raportoitu aiheuttaneen vastasyntyneelle vuotohäiriöitä. Raskauden muutaman viimeisen viikon aikana suositellaan varotoimenä käyttämään K1-vitamiinia verenvuotoja ehkäisevänä toimenpiteenä ja antamaan sitä myös vastasyntyneelle lapselle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö eslikarbatsepiiniasetaatti ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu, että eslikarbatsepiini erittyy rintamaitoon. Koska imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, rintaruokinta on lopetettava eslikarbatsepiiniasetaattihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyyden heikentymistä eslikarbatsepiiniasetaattihoidon jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zebinix-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Osalla potilaista saattaa esiintyä heitehuimausta, uneliaisuutta tai näköhäiriöitä etenkin hoidon aloittamisen yhteydessä. Potilaille on siksi kerrottava, että ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn edellyttämät fyysiset ja henkiset kyvyt saattavat heikentyä ja että heitä kehoitetaan välttämään näitä toimia kunnes on osoitettu, ettei hoito vaikuta heidän kykynsä suoriutua niistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa (joissa valmistetta annettiin liitännäishoitona ja monoterapiana) 2 434 potilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia, sai eslikarbatsepiiniasetaattia (1 983 aikuispotilasta ja 451 lapsipotilasta), ja 51 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja niitä esiintyi pääasiassa ensimmäisten eslikarbatsepiiniasetaattihoitoviikkojen aikana.

Zebinix-valmisteen yhteydessä todetut riskit ovat pääasiassa luokkavaikutuksena esiintyviä annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa

kliinisissä tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin liittänoishoitona, ja aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa eslikarbatsepiiniasetaattia verrattiin karbamatsepiinia säädellösty vapauttavaan valmisteeseen, yleisimmät havaitut haittavaikutukset olivat heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky ja pahoinvointi. Useimpia haittavaikutuksia raportoitiin missä tahansa hoitoryhmässä esiintyneen alle 3 %:lla potilaista.

Zebinix-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikea-asteisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) sekä yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty eslikarbatsepiiniasetaattiin liitetyt haittavaikutukset. Tiedot on saatu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta.

Haittavaikutusten esittämisessä on käytetty seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Hoidon aikana ilmenneet Zebinix-valmisteeseen liitetyt haittavaikutukset. Tiedot on saatu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta.

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Tuntematon |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|
| Veri ja imukudos | | | Anemia | Trombosytopenia, leukopenia |
| Immuuni-järjestelmä | | | Yliherkkyys | |
| Umpieritys | | | Hypotyreoosi | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Hyponatremia, ruokahaluttomuus | Elektrolyyttitasapain on häiriö, nestehukka, hypokloremia | |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus | Psykoottinen häiriö, apatia, masennus, hermostuneisuus, kiihtyneisyys, ärtyisyys, tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö, sekavuustila, mielialan heilahtelut, itkuisuus, psykomotorinen hitaus, ahdistuneisuus | |

| | | | | |
|---|---------------------------|--|---|---------------|
| Hermosto | Heitehuimaus, uneliaisuus | Päänsärky, keskittymiskyvyn häiriöt, vapina, ataksia, tasapainovaikeus | Koordinaatiovaikeudet, muistin heikkeneminen, muistinmenetys, liikaunisuus, sedaatio, afasia, dysestesia, dystonia, letargia, parosmia, pikkuaivo-oireyhtymä, kouristukset, perifeerinen neuropatia, nystagmus, puhehäiriöt, dysartria, kirvelyn tunne, poikkeavat tuntoaistimukset, migreeni | |
| Silmät | | Kahtena näkeminen, näön sumeneminen | Näön heikkeneminen, oskillopsia, binokulaarinen silmien liikehäiriö, silmien verekkyyys | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kiertohuimaus (vertigo) | Huonokuuloisuus, tinnitus | |
| Sydän | | | Sydämentykytys, bradykardia | |
| Verisuonisto | | | Hypertensio (myös hypertensiivinen kriisi), hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastuminen, ääreisosien kylmyys | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Nenäverenvuoto, rintakipu | |
| Ruoansulatuselimistö | | Pahoinvointi, oksentelu, ripuli | Ummetus, dyspepsia, gastriitti, vatsakipu, suun kuivuminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, vatsan pingottuneisuus, ientulehdus, veriulosteet, hammassärky | Pankreatiitti |
| Maksa ja sappi | | | Maksan toimintahäiriöt | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Iho ja ihonalainen kudος | | Ihottuma | Alopesia, ihon kuivuminen, liikahikoilu, eryteema, ihohäiriö, kutina, allerginen ihottuma | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), angioedeema, nokkosihottuma |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Lihassärky, luometabolian häiriö, lihasheikkous, raajakipu | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Virtsatieinfektio | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Uupumus, kävelyn häiriöt, voimattomuus | Huonovointisuus, vilunväristykset, perifeerinen turvotus | |
| Tutkimukset | | | Verenpaineen aleneminen, painon lasku, verenpaineen nousu, veren natriumpitoisuuden pieneneminen, veren kloridipitoisuuden pieneneminen, osteokalsiinipitoisuuden suureneminen, hematokriittiarvon pieneneminen, hemoglobiiniarvojen pieneneminen, transaminaasiarvojen suureneminen | |
| Vammat ja myrkytykset | | | Lääkeainemyrkytys, kaatumiset, palovamma | |

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Silmät ja hermosto

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin, kun potilaat saivat lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa samanaikaisesti karbamatsepiinia ja eslikarbatsepiiniasetaattia: kahtena näkeminen (11,4 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 2,4 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista), koordinaatiokyvyn poikkeavuuksia (6,7 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 2,7 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista) ja heitehuimausta (30,0 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 11,5 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista) ks. kohta 4.5.

PR-aika

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöön liittyy PR-ajan pitenemistä. PR-ajan pitenemiseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. eteis-kammiokatkoksia, pyörtymisiä, bradykardiaa) saattaa esiintyä.

Lääkeaineluokkaan liittyvät haittavaikutukset

Harvinaisia haittavaikutuksia, kuten luuydinlammaa, anafylaktisia reaktioita, SLE-tautia (systeminen lupus erythematosus) tai vakavia sydämen rytmihäiriöitä ei esiintynyt eslikarbatsepiiniasetaatilla toteutetuissa epilepsiaohjelman lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Niitä on kuitenkin raportoitu okskarbatsepiinin käytön yhteydessä. Sen vuoksi niiden ilmaantumista eslikarbatsepiiniasetaatti-hoidon jälkeen ei voida sulkea pois.

Pitkäaikaista lääkehoitoa rakenteeltaan samankaltaisilla epilepsialääkkeillä karbamatsepiinilla ja okskarbatsepiinilla saaneilla potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden pienenemistä, osteopeniaa, osteoporoosia ja murtumia. Luumetaboliaan vaikuttavaa mekanismia ei tunneta.

Pediatriset potilaat

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistui 2–18-vuotiaita paikallisalkuista epilepsiaa sairastavia potilaita (238 potilasta sai eslikarbatsepiiniasetaattia ja 189 lumelääkettä), eslikarbatsepiinillä hoidetuista potilaista 35,7 prosentilla ja lumelääkkeellä hoidetuista potilaista 19 prosentilla ilmeni haittavaikutuksia. Yleisimmät haittavaikutukset eslikarbatsepiiniasetaatilla hoidetuilla potilailla olivat diplopia (5,0 %), uneliaisuus (8,0 %) ja oksentelu (4,6 %).

Eslikarbatsepiiniasetaatin haittavaikutusprofiili on yleisesti samanlainen kaikissa ikäryhmissä. 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä yleisimmät sellaiset haittavaikutukset, joita havaittiin eslikarbatsepiiniasetaattia saaneista potilaista useammalla kuin kahdella potilaalla, olivat diplopia (9,5 %), uneliaisuus (7,4 %), heitehuimaus (6,3 %), kouristukset (6,3 %) ja pahoinvointi (3,2 %) ja 12–18-vuotiaiden ikäryhmässä vastaavasti unettomuus (7,4 %), oksentelu (4,2 %), diplopia (3,2 %) ja uupumus (3,2 %). Zebinix-valmisteen turvallisuutta 6-vuotiailla ja sitä nuoremmilla lapsilla ei ole vielä varmistettu.

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuusprofiili oli yleisesti samanlainen aikuisilla ja pediatrisilla potilailla, paitsi agitaation (yleinen, 1,3 %) ja vatsakivun (yleinen, 2,1 %) osalta. Nämä olivat lapsilla yleisempiä kuin aikuisilla. Heitehuimaus, uneliaisuus, kierto- ja kiertohuimaus, astenia, kävelyhäiriö, vapina, tasapainohäiriö, näön hämärtyminen, ripuli ja ihottuma olivat aikuisilla yleisimpiä kuin lapsilla. Hyponatremiaa raportoitiin esiintyneen vain aikuispotilailla. Allergista ihottumaa (melko harvinainen, 0,8 %) raportoitiin esiintyneen vain lapsipotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tahattoman eslikarbatsepiiniasetaatti-yliannoksen yhteydessä on havaittu keskushermoston oireita, kuten kiertohuimausta (vertigo), kävelyn epävakautta ja hemiparalyysia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa annetaan tarpeen mukaan. Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit voidaan tarvittaessa poistaa elimistöstä tehokkaasti hemodialyysin avulla (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, karboksamidijohdokset, ATC-koodi: N03AF04

Vaikutusmekanismi

Eslikarbatsepiiniasetaatin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* viittaavat kuitenkin siihen, että sekä eslikarbatsepiiniasetaatti että sen metaboliitit vakauttavat jänniteohjattujen natriumkanavien inaktivoitunutta tilaa ja estävät niiden palautumista aktivoituneeseen tilaan, ja estävät siten yllä niiden toistuvaa neuroniarärsytystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eslikarbatsepiiniasetaatti ja sen vaikuttavat metaboliitit estivät kouristusten kehittymistä ei-kliinisissä malleissa, jotka ennustavat kouristuksia ehkäisevää tehoa ihmiseen. Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakologinen vaikutus ilmaantuu ihmisessä pääasiassa vaikuttavan metaboliitin, eslikarbatsepiinin, välityksellä.

Kliininen teho

Aikuispotilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin teho liittämissä hoidossa on osoitettu neljässä vaiheen III kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa oli 1 703 partiaalista epilepsiaa sairastavaa aikuispotilasta, joiden epilepsia ei reagoinut hoitoon 1–3 samanaikaisesti annettuna epilepsialäkkeellä. Okskarbatsepiinin ja felbamaatin samanaikainen käyttö ei ollut näissä tutkimuksissa sallittua. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 400 mg (vain tutkimuksissa 301 ja 302), 800 mg ja 1200 mg kerran vuorokaudessa. Eslikarbatsepiiniasetaatti annoksilla 800 mg kerran vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa vähensi kohtaustiheyttä merkittävästi tehokkaammin kuin lumelääke 12 viikon mittaisen ylläpitojakson ajan. Niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla kohtausten esiintyvyys väheni $\geq 50\%$ (1 581 analysoitua tutkittavaa), oli lumeläkkeellä 19,3 %, eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 400 mg/vrk 20,8 %, eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 800 mg/vrk 30,5 % ja eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 1200 mg/vrk 35,3 % vaiheen III tutkimuksissa.

Eslikarbatsepiiniasetaatin teho monoterapiassa on osoitettu kaksoissokkoutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella (säädellysti karbamatsepiinia vapauttava valmiste) kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 815 äskettäin diagnosoitua aikuispotilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 800 mg, 1200 mg ja 1600 mg kerran vuorokaudessa. Aktiivisen vertailuvalmisteen (säädellysti karbamatsepiinia vapauttava valmiste) annokset olivat 200 mg, 400 mg ja 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Kaikki tutkittavat satunnaistettiin samaan pienintä annosta; annosta nostettiin seuraavalle tasolle vain, jos tutkittavalla ilmeni epilepsia-kohtaus. 815 satunnaistetusta potilaasta 401 potilasta sai eslikarbatsepiiniasetaattia kerran vuorokaudessa [271 potilasta (67,6 %) jatkoi annoksella 800 mg, 70 potilasta (17,5 %) jatkoi annoksella 1200 mg ja 60 potilaan (15,0 %) annos oli 1600 mg]. Ensisijaisessa tehoanalyysissä, jossa hoidon lopettaneet katsottiin ei vastetta saaneiksi, eslikarbatsepiiniasetaattiryhmän tutkittavista 71,1 % ja säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa valmistetta saaneista tutkittavista 75,6 % katsottiin kohtauksettomiksi 26 viikkoa kestäneen arviointijakson aikana (keskimääräinen riskiero -4,28 %, 95 %:n luottamusväli: [-10,30; 1,74]). 26 viikkoa kestäneen arviointijakson aikana havaittu hoitovaste säilyi yli vuoden kestäneessä hoidossa 64,7 %:lla niistä eslikarbatsepiiniasetaattia saaneista tutkittavista ja 70,3 %:lla niistä säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa valmistetta saaneista tutkittavista, jotka katsottiin kohtauksettomiksi (keskimääräinen riskiero -5,46 %, 95 %:n luottamusväli: [-11,88; 0,97]). Tapahtumaan kuluneeseen aikaan perustuneessa hoidon epäonnistumisen (kohtausriski) analyysissä (Kaplan-Meierin analyysi ja Coxin regressio) kohtausriskin Kaplan-Meierin estimaatit olivat arviointijakson lopussa karbamatsepiinilla 0,06 ja eslikarbatsepiiniasetaatilla 0,12, ja yhden vuoden kuluttua riski oli suurentunut edelleen niin, että arvot olivat karbamatsepiinilla 0,11 ja eslikarbatsepiiniasetaatilla 0,19 ($p = 0,0002$).

Haittavaikutusten tai tehon puutteen vuoksi tapahtuvan tutkimuksen keskeyttämisen todennäköisyys yhden vuoden kohdalla oli eslikarbatsepiiniasetaatin osalta 0,26 ja karbamatsepiinia vapauttavaa valmisteen osalta 0,21.

Eslikarbatsepiiniasetaatin tehoa monoterapiaan siirtymisessä arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 365 aikuispotilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 1200 mg ja 1600 mg kerran vuorokaudessa. Kohtauksettomien potilaiden osuudet koko 10 viikkoa kestäneen monoterapiajakson aikana olivat toisessa tutkimuksessa 7,6 % (1600 mg) ja 8,3 % (1200 mg) ja toisessa 10,0 % (1600 mg) ja 7,4 % (1200 mg).

Iäkkäät potilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden liitännäishoitona paikallisalkuisten kohtauksen hoitoon arvioitiin yhdessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa 72 iäkkäällä (≥ 65 -vuotiaalla) potilaalla 26 viikon ajan. Tulokset osoittavat, että haittavaikutusten esiintyvyys tässä potilasjoukossa (65,3 %) on samankaltainen kuin kaksoissokkoutettuihin epilepsiatutkimuksiin mukaan otetussa väestössä yleensä (66,8 %). Yleisimmät haittavaikutukset olivat heitehuimaus (12,5 %:lla tutkittavista), uneliaisuus (9,7 %), uupumus, kouristukset ja hyponatremia (kutakin 8,3 %), nenän ja nielun tulehdus (6,9 %) sekä ylähengitystieinfektiot (5,6 %). Tutkimuksen aloittaneista 72 tutkittavasta 50 tutkittavaa eli 69,4 % pysyi tutkimuksessa mukana 26 viikkoa kestäneen hoitajakson päättymiseen saakka (ks. kohta 4.2 koskien valmisteen käyttöä iäkkäiden potilaiden hoitoon). Eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä monoterapiana iäkkäille potilaille on vain vähän tietoa. Monoterapiatutkimuksissa eslikarbatsepiiniasetaattia on annettu vain muutamalle (N = 27) yli 65-vuotiaalle potilaalle.

Pediatriset potilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin tehoa ja turvallisuutta lasten liitännäishoitona paikallisalkuisen epilepsia-kohtauksen hoitoon arvioitiin yhdessä vaiheen II tutkimuksessa 6–16-vuotiailla lapsilla (N=123) ja yhdessä vaiheen III tutkimuksessa 2–18-vuotiailla lapsilla (N=304). Molemmat tutkimukset olivat kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja ja niiden ylläpitohoito kesti 8 viikkoa (tutkimus 208) ja 12 viikkoa (tutkimus 305). Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla, joiden suuruus oli 20 ja 30 mg/kg/vrk, ja suurin annettu määrä oli 1 200 mg/vrk. Tavoiteannos oli 30 mg/kg/vrk tutkimuksessa 208 ja 20 mg/kg/vrk tutkimuksessa 305. Annoksia voitiin säätää siedettävyyden ja hoitovasteen perusteella.

Vaiheen II tutkimuksessa toissijaisena tavoitteena oli tehon arviointi. Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot standardoitujen epilepsia-kohtauksen esiintyvyydessä laskivat lähtötilanteesta ylläpitojaksolle merkitsevästi ($p < 0,001$) enemmän käytettäessä eslikarbatsepiiniasetaattia (ero -34,8 %) kuin käytettäessä lumelääkettä (ero -13,8 %). Eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 42 potilasta (50,6 %) kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli 10 potilasta (25,0 %) (standardoitujen epilepsia-kohtauksen esiintyvyys väheni ≥ 50 %); tämä ryhmien välinen ero oli merkitsevä ($p = 0,009$).

Vaiheen III tutkimuksessa pienimmän neliösumman (LS) keskiarvojen laskujen ero standardoitujen epilepsia-kohtauksen esiintyvyydessä karbatsepiiniasetaattia käytettäessä (ero -18,1 % lähtötilanteesta) poikkesi lumelääkkeen vastaavasta luvusta (ero -8,6 % lähtötilanteesta), mutta ei tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,2490$). Eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 41 potilasta (30,6 %) verrattuna lumelääkeryhmän 40 potilaaseen (31,0 %) (≥ 50 % lasku standardoitujen epilepsia-kohtauksen esiintyvyydessä), mikä johti ei-merkitsevään eroon ($p = 0,9017$). Suoritettiin vaiheen III tutkimuksen *post-hoc*-alaryhmäanalyysejä ikäryhmittäin ja yli 6-vuotiaiden osalta, samoin kuin annoksen mukaan. Yli 6-vuotiaiden lasten joukosta eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 36 potilasta (35,0 %) verrattuna lumelääkeryhmän 29 potilaaseen (30,2 %) ($p = 0,4759$) ja pienimmän neliösumman (LS) keskiarvojen lasku standardoitujen kohtauksen esiintyvyydessä oli suurempi eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (-24,4 % vs. -10,5 %); tämä 13,9 prosentin ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,1040$). Tutkimuksessa 305 kaikkiaan 39 %:lla potilaista annos titrattiin ylöspäin suurimpaan mahdolliseen annokseen (30 mg/kg/vrk). Näiden joukosta, kun 6-vuotiaat ja sitä nuoremmat potilaat suljetaan pois, hoitoon

vastasi eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä 14 potilasta (48,3 %) ja lumeryhmässä 11 potilasta (30,6 %) ($p = 0,1514$). Vaikka näiden *post-hoc*-alaryhmäanalyysien luotettavuus on vähäinen, tiedot viittaavat tehon ikä- ja annosriippuvaiseen suurenemiseen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Zebinix-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien paikallisalkuisten epilepsiahoitojen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu lähes kokonaan eslikarbatsepiiniksi. Plasman eslikarbatsepiiniasetaattipitoisuus jää tavallisesti määritysrajan alapuolelle, kun valmiste annetaan suun kautta. Eslikarbatsepiinin C_{max} -arvo saavutetaan 2–3 tuntia annoksenannon jälkeen (t_{max}). Hyötyosuuden voidaan olettaa olevan suuri, koska virtsassa havaittu metaboliittimäärä vastasi yli 90 % eslikarbatsepiiniasetaattiannoksesta.

Jakautuminen

Eslikarbatsepiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on suhteellisen vähäistä (alle 40 %) ja pitoisuudesta riippumatonta. Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, etteivät varfariini, diatsepaami, digoksiini, fenytoiini ja tolbutamidi vaikuta merkittävästi sitoutumiseen plasman proteiineihin. Eslikarbatsepiini ei vaikuttanut merkittävästi varfariinin, diatsepaamin, digoksiinin, fenytoiinin ja tolbutamidin sitoutumiseen.

Biotransformaatio

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu elimistössä nopeasti ja tehokkaasti hydrolyyttisen ensikierron metabolian kautta tärkeimmäksi aktiiviseksi metaboliitiksi, eslikarbatsepiiniksi. Plasmassa esiintyvien pitoisuuksien vakaa tila saavutetaan 4–5 vuorokauden kuluttua kerran vuorokaudessa tapahtuneen annoksen jälkeen, mikä on yhdenmukainen sen noin 20–24 tunnin efektiivisen puoliintumisaajan kanssa. Terveille koehenkilöille ja aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä tutkimuksissa eslikarbatsepiinin näennäinen puoliintumisaika oli terveissä koehenkilöissä 10–20 tuntia ja aikuisissa epilepsiapotilaissa 13–20 tuntia. Plasmassa esiintyvät vähäisemmät metaboliitit ovat R-likarbatsepiini ja okskarbatsepiini, joiden on osoitettu olevan aktiivisia, sekä eslikarbatsepiiniasetaatin glukuronihappokongaatit, eslikarbatsepiini, R-likarbatsepiini ja okskarbatsepiini.

Eslikarbatsepiiniasetaatti ei vaikuta sen omaan metaboliaan tai puhdistumaan.

Eslikarbatsepiini on heikko CYP3A4:n indusori ja sillä on CYP2C19:ää estäviä ominaisuuksia (kuten kohdassa 4.5 on esitetty).

Ihmisen tuoreilla maksasoluilla tehdyissä eslikarbatsepiinitutkimuksissa havaittiin UGT1A1-välitteisen glukuronidaation vähäistä induktiota.

Eliminaatio

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit eliminoituvat systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta muuttumattomana lääkeaineena ja glukuronidikongaatteina. Eslikarbatsepiini ja sen glukuronidit vastaavat yhteensä yli 90 % virtsaan erittyvästä koko metaboliittimäärästä, josta noin kaksi kolmasosaa on muuttumattomana lääkeaineena ja yksi kolmasosa glukuronidikongaattina.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikka on sekä terveissä koehenkilöissä että potilaissa lineaarinen ja suhteessa annokseen annosvälillä 400–1200 mg.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokineettiset ominaisuudet ovat edellä kuvatun kaltaiset iäkkäissä potilaissa, jos kreatiniinipuhdistuma on yli 60 ml/min (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit eliminoituvat systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta. Lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille tehty tutkimus osoitti, että puhdistuma on riippuvainen munuaisten toiminnasta. Zebinix-annoksen muuttamista hoidon aikana suositellaan, jos potilaan (yli 6-vuotiaan lapsen tai aikuispotilaan) kreatiniinipuhdistuma on <60 ml/min (ks. kohta 4.2).

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöä 2–6-vuotiaille lapsille ei suositella. Tämän ikäisten lasten elimistö ei vielä pysty poistamaan sitä tarpeeksi hyvin.

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit voidaan poistaa plasmasta hemodialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa ja metaboliaa tutkittiin terveille koehenkilöille ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville suun kautta toistuvasti annettujen annosten jälkeen. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ei vaikuttanut eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaan. Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 4.2).

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien elimistössä ei ole tutkittu.

Sukupuoli

Terveille koehenkilöille ja potilaille tehdyt tutkimukset osoittivat, ettei sukupuoli vaikuta eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Samoin kuin aikuisilla eslikarbatsepiiniasetaatti muuttuu suuressa määrin eslikarbatsepiiniksi. Eslikarbatsepiiniasetaatin pitoisuudet plasmassa jäävät yleensä suun kautta annon jälkeen kvantitointirajan alle. Eslikarbatsepiinin C_{max} saavutetaan 2-3 tunnin kuluessa annoksesta (t_{max}). Lapsen painolla osoitettiin olevan vaikutusta jakautumistilavuuteen ja puhdistumaan. Lisäksi painosta riippumaton iän roolia ei voitu sulkea pois eslikarbatsepiiniasetaatin suhteen etenkin nuorimmalla ikäryhmällä (2–6-vuotiaat).

6-vuotiaat ja sitä nuoremmat lapset

Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että 2–6-vuotiaiden lasten ryhmässä annosten on oltava suuruudeltaan 27,5 mg/kg/vrk ja vastaavasti 40 mg/kg/vrk, jotta niillä saavutettaisiin yli 6-vuotiaiden lasten terapeuttisia annoksia 20 ja 30 mg/kg/vrk vastaavat altistukset.

Yli 6-vuotiaat lapset

Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että keskenään vertailukelpoiset eslikarbatsepiinialtistukset havaitaan yli 6-vuotiailla lapsilla kerran päivässä annetuilla eslikarbatsepiiniannoksilla 20 ja 30 mg/kg/vrk ja aikuisilla vastaavasti annoksilla 800 ja 1200 mg (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa havaitut haittavaikutukset ilmenivät altistuksilla, jotka ovat huomattavasti pienempiä kuin kliiniset altistukset eslikarbatsepiinille (eslikarbatsepiiniasetaatin pääasiallinen ja farmakologisesti aktiivinen metaboliitti). Verrannolliseen altistukseen perustuvia turvallisuusmarginaaleja ei siksi ole tutkittu.

Rotilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuutta selvittävässä tutkimuksissa havaittiin näyttöä munuaistoksisuudesta, mutta sitä ei havaittu hiirillä tai koirilla tehdyissä tutkimuksissa, mikä on yhdenmukaista tällä lajilla esiintyvän spontaanin kroonisen etenevän nefropatian pahenemisen kanssa.

Hiirillä ja rotilla toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta mittaavissa tutkimuksissa havaittiin maksan sentrilobulaarista hypertrofiaa, ja hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa maksakasvainten esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen. Nämä havainnot sopivat maksan mikrosomaalisten entsyymien induktioon, jota on havaittu myös eslikarbatsepiiniasetaattia saavissa potilaissa.

Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset

Nuorilla koirilla toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa toksisuusprofiili oli vertailukelpoinen täysikasvaisilla eläimillä havaitun profiilin kanssa. 10 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin suuria annoksia naaraille, havaittiin luukudoksen mineraalipitoisuuden laskua ja luustoalueen ja/tai luuntiheyden pienenemistä lannerangassa ja/tai reisiluussa altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin eslikarbatsepiinin kliininen altistus lapsilla.

Eslikarbatsepiiniasetaatilla tehdyt geenitoksisuutta koskevat tutkimukset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Naarasrotilla havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä. Hiirillä tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa todettiin alkioiden kiinnittymisen ja ja elävien sikiöiden määrän vähenemistä, mikä saattaa myös viitata siihen, että lääkeaine vaikuttaisi naaraiden hedelmällisyyteen, tosin keltarauhasten määrää ei tutkittu. Eslikarbatsepiiniasetaatti ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaneilla, mutta aiheutti luustopoikkeavuuksia hiirellä. Hiirillä, rotilla ja kaneilla tehdyissä sikiötoksisuustutkimuksissa havaittiin luutumisen viivästymistä, sikiöiden pienikokoisuutta ja luusto- ja sisäelinten pieniä poikkeavuuksia emolle toksisilla annoksilla. F1-sukupolven sukupuolisessa kehityksessä havaittiin viivästymistä hiirillä ja rotilla tehdyissä peri-/postnataalisissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni K29/32
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini- tai PVC/alumiiniläpipainopakkaukset, jotka on pakattu 7, 14 tai 28 tablettia sisältäviin kartonkirasioihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/001-006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. huhtikuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. tammikuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 600 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 600 mg eslikarbatsepiiniasetaatia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pitkänomainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 'ESL 600' ja toisella puolella on jakourre. Tabletin pituus on 17,3 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zebinix on tarkoitettu

- monoterapiaksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) epilepsia-kohtausten hoitoon aikuisille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia
- liittämissä hoidoksi yli 6 vuoden ikäisten lasten, nuorten ja aikuisten paikallisalkuisten sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien epilepsia-kohtausten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Zebinixiä voidaan käyttää monoterapiana tai se voidaan liittää nykyiseen epilepsiahoitoon. Suositeltu aloitusannos on 400 mg kerran vuorokaudessa, ja sitä suurennetaan annokseen 800 mg kerran vuorokaudessa viikon tai kahden jälkeen. Annos voidaan suurentaa yksilöllisen vasteen mukaan annokseen 1200 mg kerran vuorokaudessa. Joillekin monoterapiassa saaville potilaille voi olla hyötyä annoksesta 1600 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, jos munuaistoiminta on normaali. 1600 mg:n annoksen käytöstä monoterapiana iäkkäille potilaille on hyvin vähän tietoa, joten kyseistä annosta ei suositella tälle potilasryhmälle.

Munuaisten vajaatoiminta

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla (yli 6-vuotiaalla lapsella tai aikuispotilaalla) on munuaisten vajaatoimintaa, ja annos on sovitettava kreatiniinipuhdistuman (CL_{CR}) mukaan seuraavasti:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annosta ei tarvitse muuttaa

- CL_{CR} 30–60 ml/min: aloitusannos 200 mg (tai 5 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) kerran päivässä tai 400 mg (tai 10 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) joka toinen päivä kahden viikon ajan, minkä jälkeen vuorokausiannos 400 mg (tai 10 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) kerran päivässä. Annosta voidaan kuitenkin suurentaa yksilöllisen vasteen mukaan.
- CL_{CR} < 30 ml/min: käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella, koska tietoa ei ole riittävästi.

Maksan vajaatoiminta

Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annosta ei tarvitse muuttaa.

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2) eikä sen käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon siksi suositella.

Pediatriset potilaat

Yli 6-vuotiaat lapset

Suosittelu aloitusannos on 10 mg/kg/vrk kerran päivässä. Annosta suurennetaan yksilöllisen vasteen mukaan viikottain tai joka toinen viikko kerralla 10 mg/kg/vrk korkeintaan annokseen 30 mg/kg/vrk. Suurin sallittu annos on 1 200 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

Lapset, joiden paino ≥ 60 kg

Lapsille, joiden paino on 60 kg tai enemmän, annetaan sama annos kuin aikuisille.

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuutta ja tehoa 6-vuotiaiden ja sitä nuorempien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Zebinix voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Siirtyminen lääkemuodosta toiseen

Koska vertailukelpoisia tietoja tabletti- ja suspensioformulaatioiden hyötyosuuksista ei ole saatavissa, potilaiden lääkityksen vaihtaminen yhdestä formulaatiosta toiseen on tehtävä varovaisuutta noudattaen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille karboksamidijohdoksille (esim. karbamatsepiinille, okskarbatsepiinille) tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu esiintyneen itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä.

Eslikarbatsepiiniasetaatin aiheuttaman riskin kasvun mekanismia ei tunneta eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois. Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai käyttäytymistä esiintyy.

Hermoston häiriöt

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöön on liittynyt joitakin keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta ja uneliaisuutta, mikä saattaa lisätä tapaturmaisten vammojen esiintyvyyttä.

Muut varoitukset ja varotoimet

Zebinix-valmisteen käyttö suositellaan lopettamaan vähitellen, jotta kohtaustiheyden lisääntymisen mahdollisuus voidaan minimoida.

Ihoreaktiot

Epilepsiapotilaille tehdyissä valmisteen käyttöä lisälääkityksenä selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa 1,2 %:lle kaikista Zebinix-hoitoa saaneista potilaista kehittyi haittavaikutuksena ihottumaa. Zebinix-valmistetta käyttäneillä potilailla on raportoitu nokkosihottumaa ja angioedeemaa. Yliherkkyyden tai anafylaktisen reaktion yhteydessä esiintyvään angioedeemaan liittyvä kurkunpään turvotus voi johtaa kuolemaan. Jos potilaalle kehittyy yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita, eslikarbatsepiiniasetaattihoito on lopetettava heti ja aloitettava vaihtoehtoinen hoito. Zebinix-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikea-asteisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (Stevens–Johnson syndrome, SJS) tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (toxic epidermal necrolysis, TEN) sekä yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Potilaille on lääkkeen määräämisen yhteydessä kerrottava ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on seurattava tarkoin ihoreaktioiden havaitsemiseksi. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Zebinix-hoito pitää lopettaa heti ja aloittaa vaihtoehtoinen hoito (jos tarkoituksenmukaista). Jos potilaalle on kehittynyt tällaisia reaktioita, hänelle ei saa enää milloinkaan aloittaa Zebinix-hoitoa uudelleen.

HLA-B*1502-alleeli - han-kiinalaista, thaimaalaista tai muuta aasialaista syntyperää olevilla potilasryhmillä

HLA-B*1502-alleelilla on osoitettu olevan vahva yhteys vaikea-asteisen ihoreaktion, Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS), kehittymisen riskiin karbamatsepiinihoidon yhteydessä han-kiinalaista tai thaimaalaista syntyperää olevilla potilailla. Eslikarbatsepiiniasetaatin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin karbamatsepiinin, joten on mahdollista, että HLA-B*1502-alleelin kantajilla on Stevens–Johnsonin oireyhtymän kehittymisen riski myös eslikarbatsepiiniasetaattihoitoon jälkeen. Noin 10 % han-kiinalaista tai thaimaalaista syntyperää olevasta väestöstä on HLA-B*1502-alleelin kantajia. Nämä potilaat tulisi testata HLA-B*1502-alleelin suhteen ennen karbamatsepiinihoidon tai muiden samansukuisten vaikuttavien aineiden käytön aloittamista, mikäli mahdollista. Jos tällaista etnistä syntyperää oleva potilas todetaan testissä HLA-B*1502-alleelin kantajaksi, eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöä voidaan harkita, jos hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Koska tätä alleeliä esiintyy myös muissa aasialaisissa väestöryhmissä (esim. yli 15 % Filippiineillä ja Malesiassa), riskiryhmille tehtävää HLA-B*1502-alleelin geenitestausta voidaan harkita.

HLA-A*3101-alleeli - eurooppalaista syntyperää olevilla ja japanilaisilla väestöryhmillä

Jotkut tiedot viittaavat siihen, että HLA-A*3101-alleeliin liittyy eurooppalaista syntyperää olevilla ja japanilaisilla väestöryhmillä karbamatsepiinista aiheutuvien haittavaikutusten, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS), toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN), lääkkeeseen liittyvän eosinofiilisen ihottuman systeemioireineen (drug related eosinophilia with systemic symptoms, DRESS) tai vaikeusasteeltaan lievemmän äkillisesti yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) ja makulopapulaarisen ihottuman, suurentunut riski. HLA-A*3101-alleelin esiintymistiheys vaihtelee laajasti eri etnistä syntyperää olevissa väestöryhmissä. HLA-A*3101-alleelin esiintymistiheys on eurooppalaista syntyperää olevassa väestössä 2–5 % ja japanilaisessa väestössä noin 10 %.

HLA-A*3101-alleelin kantajuus saattaa lisätä karbamatsepiinista aiheutuvien (lähinnä vaikeusasteeltaan lievempien) ihoreaktioiden riskiä 5,0 %:sta väestössä yleensä 26,0 %:iin

eurooppalaista syntyperää olevilla, kun taas sen puuttuminen saattaa pienentää riskiä 5,0 %:sta 3,8 %:iin.

Tietoa ei ole riittävästi, jotta HLA-A*3101-alleelin seulontaa voitaisiin suositella ennen hoidon aloittamista karbamatsepiinilla tai muilla sille sukua olevilla yhdisteillä.

Jos eurooppalaista tai japanilaista syntyperää olevan potilaan tiedetään olevan HLA-A*3101-alleelin kantaja, hoitoa karbamatsepiinilla tai sille sukua olevilla yhdisteillä voidaan harkita, jos hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat.

Hyponatremia

Hyponatremiaa on raportoitu esiintyneen haittavaikutuksena 1,5 %:lla Zebinix-hoitoa saaneista potilaista. Useimmiten hyponatremia on oireetonta, mutta siihen voi liittyä myös kliinisiä oireita, kuten kohtausten pahenemista, sekavuutta, tajunnantason alenemista. Hyponatremian esiintymistiheys suureni, kun eslikarbatsepiiniasetaattiannosta suurennettiin. Jos potilaalla on ennestään hyponatremiaan johtava munuaissairaus tai jos potilas saa samanaikaisesti hoitoa hyponatremiaa aiheuttavilla lääkevalmisteilla (esim. diureeteilla, desmopressiinillä, karbamatsepiinilla), seerumin natriumpitoisuus on tutkittava ennen eslikarbatsepiiniasetaattihoitoa ja sen jälkeen. Seerumin natriumpitoisuus on lisäksi määritettävä myös, jos ilmaantuu hyponatremiaan viittaavia kliinisiä merkkejä. Natriumpitoisuus on lisäksi määritettävä rutiiniluonteisesti tehtävien laboratoriotutkimusten yhteydessä. Jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkitsevä hyponatremia, eslikarbatsepiiniasetaattihoito on keskeytettävä.

PR-aika

Eslikarbatsepiiniasetaattiin liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu PR-ajan pitenemistä. Potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos hänellä on terveydentilan muutoksia (esim. alhainen tyroksiinipitoisuus, sydämen johtumishäiriöitä) tai hän käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joiden käyttöön tiedetään liittyvän PR-ajan pitenemistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, ja annos on sovitettava kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2). Jos potilaan CL_{CR} on alle 30 ml/min, valmisteen käyttöä ei suositella, koska tiedot ovat riittämättömät.

Maksan vajaatoiminta

Koska kliinistä tietoa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vähän ja farmakokineettiset ja kliiniset tiedot vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista puuttuvat, eslikarbatsepiiniasetaattia on käytettävä varoen lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon eikä niiden käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon suositella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu tehokkaasti eslikarbatsepiiniksi, joka eliminoituu pääosin glukuronidoitumalla. Eslikarbatsepiini on *in vitro* heikko CYP3A4:n ja UDP-glukuronyylitransferaasien indusoija. Eslikarbatsepiinin todettiin indusoivan *in vivo* sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka poistuvat elimistöstä pääasiassa metaboloitumalla CYP3A4-entsyymin välityksellä (esim. simvastatiini). CYP3A4-entsyymin välityksellä pääasiassa metaboloituvien lääkevalmisteiden annosta saattaa siksi olla tarpeen suurentaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti eslikarbatsepiiniasetaatin kanssa. Eslikarbatsepiini saattaa indusoida *in vivo* sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka eliminoituvat pääasiassa konjugoitumalla UDP-glukuronyylitransferaasien kautta. Kun Zebinix-hoitoa aloitetaan tai lopetetaan tai sen annosta

muutetaan, uuden entsyymiaktiivisuustason saavuttaminen saattaa viedä 2–3 viikkoa. Tällainen viive on huomioitava, kun Zebinix-tabletteja käytetään juuri ennen sellaisia lääkevalmisteita tai yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa, joiden annosta on muutettava Zebinix-tablettien samanaikaisen käytön yhteydessä. Eslikarbatsepiinilla on CYP2C19-entsyymin toimintaa estäviä ominaisuuksia. Yhteisvaikutuksia saattaa siten esiintyä, jos suuria eslikarbatsepiiniasetaattiannoksia annetaan samanaikaisesti pääasiassa CYP2C19-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa (esim. fenytoiini).

Yhteisvaikutukset muiden epilepsialääkkeiden kanssa

Karbamatsepiini

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa annettiin samanaikaisesti 800 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannos kerran päivässä ja 400 mg:n karbamatsepiiniannos kaksi kertaa päivässä, mikä pienensi altistusta eslikarbatsepiinin aktiiviselle metaboliitille keskimäärin 32 % todennäköisesti glukuronidaation induktion seurauksena. Altistuksen karbamatsepiinille tai sen metaboliitille karbamatsepiiniepoksidille ei havaittu muuttuneen. Eslikarbatsepiiniasetaattiannosta saattaa olla tarpeen suurentaa yksilöllisen vasteen perusteella, jos sitä käytetään samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa. Potilaille tehdyistä tutkimuksista saadut tulokset osoittivat, että samanaikainen karbamatsepiinihoito lisäsi seuraavien haittavaikutusten riskiä: diplopia, epänormaali koordinaatio ja heitehuimaus. Eräiden muiden samanaikaisesta karbamatsepiini- ja eslikarbatsepiiniasetaattihoidosta aiheutuvien haittavaikutusten riskin lisääntymistä ei voida poissulkea.

Fenytoiini

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikainen antaminen fenytoiinin kanssa johti aktiiviselle metaboliitille, eslikarbatsepiinille, altistumisen pienenemiseen keskimäärin 31–33 %, mikä johtui todennäköisimmin glukuronidaation induktiosta, sekä fenytoiinille altistumisen suurenemiseen keskimäärin 31–35 %, mikä johtui todennäköisimmin CYP2C19-entsyymin estymisestä. Eslikarbatsepiiniasetaattiannosta saattaa olla tarpeen suurentaa ja fenytoiiniannosta pienentää yksilöllisen vasteen mukaan.

Lamotrigiini

Glukuronidaatio on sekä eslikarbatsepiinin että lamotrigiinin pääasiallinen metaboliareitti, joten yhteisvaikutuksia voidaan siksi odottaa esiintyvän. Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että eslikarbatsepiiniasetaattiannos 1200 mg kerran vuorokaudessa aiheutti keskimäärin vähäisen farmakokineettisen yhteisvaikutuksen eslikarbatsepiiniasetaatin ja lamotrigiinin välillä (lamotrigiini-altistus pieneni 15 %) eikä annoksen muuttaminen ole siksi tarpeen. Tämä vaikutus saattaa kuitenkin olla yksilöiden välillä esiintyvän vaihtelun vuoksi joillekin henkilöille kliinisesti merkitsevä.

Topiramaatti

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikainen anto topiramaatin kanssa ei johtanut merkitseviin muutoksiin altistuksessa eslikarbatsepiinille, mutta altistus topiramaatille pieneni 18 %, mikä aiheutui todennäköisimmin topiramaatin hyötyosuuden pienenemisestä. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Valproaatti ja levetirasetaami

Aikuisille epilepsiapotilaille tehdyn vaiheen III tutkimuksen populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että valproaatin tai levetirasetaamin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut altistukseen eslikarbatsepiinille, mutta tätä ei ole varmistettu tavanomaisilla yhteisvaikutustutkimuksilla.

Okskarbatsepiini

Eslikarbatsepiiniasetaatin samanaikaista käyttöä okskarbatsepiinin kanssa ei suositella, sillä se voi johtaa liialliseen altistumiseen aktiivisille metaboliiteille.

Muut lääkevalmisteet

Ehkäisytabletit

Eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa antamisen yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäville naispotilaille osoitettiin pienentävän levonorgestreelin systeemistä altistusta 37 % ja etinyyliestradiolin systeemistä altistusta 42 %, mikä johtuu todennäköisesti CYP3A4:n induktiosta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on siksi käytettävä riittävää ehkäisyä Zebinix-hoidon aikana sekä hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron loppuun saakka (ks. kohta 4.6).

Simvastatiini

Terveille koehenkilöille tehty tutkimus osoitti, että systeeminen altistus simvastatiinille pieneni 50 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti kerran päivässä annettavan 800 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen kanssa. Tämä aiheutui todennäköisesti CYP3A4-entsyymin induktiosta. Simvastatiiniannosta voi olla tarpeen suurentaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti eslikarbatsepiiniasetaatin kanssa.

Rosuvastatiini

Terveiden koehenkilöiden systeeminen altistus pieneni keskimäärin 36–39 % samanaikaisessa käytössä kerran päivässä annettavan 1200 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen kanssa. Tämän altistuksen pienenemisen mekanismia ei tunneta, mutta se saattaa johtua rosuvastatiinin kuljettajaproteiinin aktiivisuuden häiriintymisestä yksinään tai yhdessä sen metabolian induktion kanssa. Koska altistuksen ja lääkkeen aktiivisuuden välinen yhteys on epäselvä, hoitovastetta (esim. kolesteroliarvoja) suositellaan seuraamaan.

Varfariini

Eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisen antamisen varfariinin kanssa osoitettiin aiheuttavan pienen (23 %), mutta tilastollisesti merkitsevän, pienenemisen altistuksessa S-varfariinille. Vaikutuksia R-varfariinin farmakokinetiikkaan tai hyytymiseen ei esiintynyt. Yksilöiden välillä esiintyvän vaihtelun vuoksi INR-arvon seurantaan on kuitenkin kiinnitettävä erityistä huomiota ensimmäisten viikkojen ajan sen jälkeen, kun samanaikainen hoito varfariinilla ja eslikarbatsepiiniasetaatilla on aloitettu tai lopetettu.

Digoksiini

Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa ei havaittu vaikuttavan digoksiinin farmakokinetiikkaan, mikä viittaa siihen, ettei eslikarbatsepiiniasetaatti vaikuta kuljettajana toimivaan P-glykoproteiiniin.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

Koska eslikarbatsepiiniasetaatti on rakenteellisesti sukua trisyklisille masennuslääkkeille, yhteisvaikutus eslikarbatsepiiniasetaatin ja MAO:n estäjien välillä on teoriassa mahdollinen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Yleistä epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvästä riskistä

On osoitettu, että epilepsiaa sairastavien äitien jälkeläisillä esiintyy epämuodostumia kaksin- tai kolminkertaisesti väestössä yleensä vallitsevaan 3 %:n esiintyvyyteen verrattuna. Yleisimmin raportoituja epämuodostumia ovat huulihalkio, sydämen ja verisuoniston epämuodostumat sekä hermostoputken viat. Useista epilepsialääkkeistä koostuvaan hoitoon saattaa liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan, joten on tärkeää käyttää monoterapiaa aina silloin kun se on mahdollista. Erikoislääkärin on annettava neuvoja naisille, jotka todennäköisesti tulevat raskaaksi tai jotka ovat hedelmällisessä iässä. Epilepsialääkityksen tarve on tarkistettava, jos nainen suunnittelee raskautta. Epilepsialääkitystä ei saa lopettaa äkillisesti, koska se saattaa johtaa kouristuskohtauksiin, joilla voi olla vakavia seurauksia sekä äidille että lapselle.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja ehkäisy

Eslikarbatsepiiniasetaatilla on haitallisia yhteisvaikutuksia ehkäisytablettien kanssa. Sen vuoksi hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron loppuun saakka on käytettävä muuta tehokasta ja turvallista raskauden ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. Hedelmällisyys). Jos eslikarbatsepiiniasetaattia saava nainen tulee raskaaksi tai suunnittelee lapsen hankkimista, Zebinix-tablettien käyttöä on arvioitava tarkoin uudelleen. Pienintä tehokasta annosta ja monoterapiaa on käytettävä aina kun mahdollista vähintään kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana. Potilaalle on annettava tietoa mahdollisesti suurentuneesta epämuodostumariskistä sekä mahdollisuus ennen syntymää tehtävään seulontaan.

Seuranta ja ehkäisy

Epilepsialääkkeet saattavat edistää foolihappopuutosta, joka saattaa olla sikiön poikkeavuuksia edistävä tekijä. Foolihappolisää suositellaan käyttämään ennen raskautta ja sen aikana. Koska foolihappolisän tehoa ei ole osoitettu, spesifinen syntymää edeltävä diagnoosi voidaan tehdä vaikka nainen käyttäisi foolihappolisää.

Vastasyntynyt lapsi

Epilepsialääkkeiden on raportoitu aiheuttaneen vastasyntyneelle vuotohäiriöitä. Raskauden muutaman viimeisen viikon aikana suositellaan varotoimenä käyttämään K1-vitamiinia verenvuotoja ehkäisevänä toimenpiteenä ja antamaan sitä myös vastasyntyneelle lapselle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö eslikarbatsepiiniasetaatti ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu, että eslikarbatsepiini erittyy rintamaitoon. Koska imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, rintaruokinta on lopetettava eslikarbatsepiiniasetaattihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyyden heikentymistä eslikarbatsepiiniasetaattihoidon jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zebinix-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Osalla potilaista saattaa esiintyä heitehuimausta, uneliaisuutta tai näköhäiriöitä etenkin hoidon aloittamisen yhteydessä. Potilaille on siksi kerrottava, että ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn edellyttämät fyysiset ja henkiset kyvyt saattavat heikentyä ja että heitä kehoitetaan välttämään näitä toimia kunnes on osoitettu, ettei hoito vaikuta heidän kykyynsä suoriutua niistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa (joissa valmistetta annettiin liitännäishoitona ja monoterapiana) 2 434 potilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia, sai eslikarbatsepiiniasetaattia (1 983 aikuispotilasta ja 451 lapsipotilasta), ja 51 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja niitä esiintyi pääasiassa ensimmäisten eslikarbatsepiiniasetaattihoitoviikkojen aikana.

Zebinix-valmisteen yhteydessä todetut riskit ovat pääasiassa luokkavaikutuksena esiintyviä annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin liittänohoitona, ja aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa eslikarbatsepiiniasetaattia verrattiin karbamatsepiiniä säädellisesti vapauttavaan valmisteeseen, yleisimmät havaitut haittavaikutukset olivat heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky ja pahoinvointi. Useimpia haittavaikutuksia raportoitiin missä tahansa hoitoryhmässä esiintyneen alle 3 %:lla potilaista.

Zebinix-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikea-asteisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) sekä yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty eslikarbatsepiiniasetaattiin liitetyt haittavaikutukset. Tiedot on saatu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta.

Haittavaikutusten esittämisessä on käytetty seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Hoidon aikana ilmenneet Zebinix-valmisteeseen liitetyt haittavaikutukset. Tiedot on saatu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta.

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Tuntematon |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|
| Veri ja imukudos | | | Anemia | Trombosytopenia, leukopenia |
| Immuuni-järjestelmä | | | Yliherkkyys | |
| Umpieritys | | | Hypotyreoosi | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Hyponatremia, ruokahaluttomuus | Elektrolyyttitasapainon häiriö, nestehukka, hypokloremia | |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus | Psykoottinen häiriö, apatia, masennus, hermostuneisuus, kiihtyneisyys, ärtyisyys, tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö, sekavuustila, mielialan heilahtelut, itkuisuus, psykomotorinen hitaus, ahdistuneisuus | |

| | | | | |
|---|---------------------------|--|---|---------------|
| Hermosto | Heitehuimaus, uneliaisuus | Päänsärky, keskittymiskyvyn häiriöt, vapina, ataksia, tasapainovaikeus | Koordinaatiovaikeudet, muistin heikkeneminen, muistinmenetys, liikaunisuus, sedaatio, afasia, dysestesia, dystonia, letargia, parosmia, pikkuaivo-oireyhtymä, kouristukset, perifeerinen neuropatia, nystagmus, puhehäiriöt, dysartria, kirvelyn tunne, poikkeavat tuntoaistimukset, migreeni | |
| Silmät | | Kahtena näkeminen, näön sumeneminen | Näön heikkeneminen, oskillopsia, binokulaarinen silmien liikehäiriö, silmien verekyys | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kiertohuimaus (vertigo) | Huonokuuloisuus, tinnitus | |
| Sydän | | | Sydämentykytys, bradykardia | |
| Verisuonisto | | | Hypertensio (myös hypertensiivinen kriisi), hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastuminen, ääreisosien kylmyys | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Nenäverenvuoto, rintakipu | |
| Ruoansulatuselimistö | | Pahoinvointi, oksentelu, ripuli | Ummetus, dyspepsia, gastriitti, vatsakipu, suun kuivuminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, vatsan pingottuneisuus, ientulehdus, veriulosteet, hammassärky | Pankreatiitti |
| Maksa ja sappi | | | Maksan toimintahäiriöt | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Iho ja ihonalainen kudος | | Ihottuma | Alopesia, ihon kuivuminen, liikahikoilu, eryteema, ihohäiriö, kutina, allerginen ihottuma | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), angioedeema, nokkosihottuma |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Lihassärky, luometabolian häiriö, lihasheikkous, raajakipu | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Virtsatieinfektio | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Uupumus, kävelyn häiriöt, voimattomuus | Huonovointisuus, vilunväristykset, perifeerinen turvotus | |
| Tutkimukset | | | Verenpaineen aleneminen, painon lasku, verenpaineen nousu, veren natriumpitoisuuden pieneneminen, veren kloridipitoisuuden pieneneminen, osteokalsiinipitoisuuden suureneminen, hematokriittiarvon pieneneminen, hemoglobiiniarvojen pieneneminen, transaminaasiarvojen suureneminen | |
| Vammat ja myrkytykset | | | Lääkeainemyrkytys, kaatumiset, palovamma | |

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Silmät ja hermosto

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin, kun potilaat saivat lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa samanaikaisesti karbamatsepiinia ja eslikarbatsepiiniasetaattia: kahtena näkeminen (11,4 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 2,4 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista), koordinaatiokyvyn poikkeavuuksia (6,7 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 2,7 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista) ja heitehuimausta (30,0 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 11,5 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista) ks. kohta 4.5.

PR-aika

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöön liittyy PR-ajan pitenemistä. PR-ajan pitenemiseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. eteis-kammiokatkoksia, pyörtyymiä, bradykardiaa) saattaa esiintyä.

Lääkeaineluokkaan liittyvät haittavaikutukset

Harvinaisia haittavaikutuksia, kuten luuydinlammaa, anafylaktisia reaktioita, SLE-tautia (systeminen lupus erythematosus) tai vakavia sydämen rytmihäiriöitä ei esiintynyt eslikarbatsepiiniasetaatilla toteutetuissa epilepsiaohjelman lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Niitä on kuitenkin raportoitu okskarbatsepiinin käytön yhteydessä. Sen vuoksi niiden ilmaantumista eslikarbatsepiiniasetaatti-hoidon jälkeen ei voida sulkea pois.

Pitkäaikaista lääkehoitoa rakenteeltaan samankaltaisilla epilepsialääkkeillä karbamatsapiinilla ja okskarbatsepiinilla saaneilla potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden pienenemistä, osteopeniaa, osteoporoosia ja murtumia. Luumetaboliaan vaikuttavaa mekanismia ei tunneta.

Pediatriset potilaat

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistui 2–18-vuotiaita paikallisalkuista epilepsiaa sairastavia potilaita (238 potilasta sai eslikarbatsepiiniasetaattia ja 189 lumelääkettä), eslikarbatsepiinillä hoidetuista potilaista 35,7 prosentilla ja lumelääkkeellä hoidetuista potilaista 19 prosentilla ilmeni haittavaikutuksia. Yleisimmät haittavaikutukset eslikarbatsepiiniasetaatilla hoidetuilla potilailla olivat diplopia (5,0 %), uneliaisuus (8,0 %) ja oksentelu (4,6 %).

Eslikarbatsepiiniasetaatin haittavaikutusprofiili on yleisesti samanlainen kaikissa ikäryhmissä. 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä yleisimmät sellaiset haittavaikutukset, joita havaittiin eslikarbatsepiiniasetaattia saaneista potilaista useammalla kuin kahdella potilaalla, olivat diplopia (9,5 %), uneliaisuus (7,4 %), heitehuimaus (6,3 %), kouristukset (6,3 %) ja pahoinvointi (3,2 %) ja 12–18-vuotiaiden ikäryhmässä vastaavasti unettomuus (7,4 %), oksentelu (4,2 %), diplopia (3,2 %) ja uupumus (3,2 %). Zebinix-valmisteen turvallisuutta 6-vuotiailla ja sitä nuoremmilla lapsilla ei ole vielä varmistettu.

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuusprofiili oli yleisesti samanlainen aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, paitsi agitaation (yleinen, 1,3 %) ja vatsakivun (yleinen, 2,1 %) osalta. Nämä olivat lapsilla yleisempiä kuin aikuisilla. Heitehuimaus, uneliaisuus, kierto- ja kiertohuimaus, astenia, kävelyhäiriö, vapina, tasapainohäiriö, näön hämärtyminen, ripuli ja ihottuma olivat aikuisilla yleisimpiä kuin lapsilla. Hyponatremiaa raportoitiin esiintyneen vain aikuispotilailla. Allergista ihottumaa (melko harvinainen, 0,8 %) raportoitiin esiintyneen vain lapsipotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tahattoman eslikarbatsepiiniasetaatti-yliannoksen yhteydessä on havaittu keskushermoston oireita, kuten kiertohuimausta (vertigo), kävelyn epävakautta ja hemiparalyysia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa annetaan tarpeen mukaan. Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit voidaan tarvittaessa poistaa elimistöstä tehokkaasti hemodialyysin avulla (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, karboksamidijohdokset, ATC-koodi: N03AF04

Vaikutusmekanismi

Eslikarbatsepiiniasetaatin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* viittaavat kuitenkin siihen, että sekä eslikarbatsepiiniasetaatti että sen metaboliitit vakauttavat jänniteohjattujen natriumkanavien inaktivoitunutta tilaa ja estävät niiden palautumista aktivoituneeseen tilaan, ja estävät siten yllä niiden toistuvaa neuroniarärsytystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eslikarbatsepiiniasetaatti ja sen vaikuttavat metaboliitit estivät kouristusten kehittymistä ei-kliinisissä malleissa, jotka ennustavat kouristuksia ehkäisevää tehoa ihmiseen. Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakologinen vaikutus ilmaantuu ihmisessä pääasiassa vaikuttavan metaboliitin, eslikarbatsepiinin, välityksellä.

Kliininen teho

Aikuispotilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin teho liitännäishoidossa on osoitettu neljässä vaiheen III kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa oli 1 703 partiaalista epilepsiaa sairastavaa aikuispotilasta, joiden epilepsia ei reagoinut hoitoon 1–3 samanaikaisesti annettuna epilepsialäkkeellä. Okskarbatsepiinin ja felbamaatin samanaikainen käyttö ei ollut näissä tutkimuksissa sallittua. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 400 mg (vain tutkimuksissa 301 ja 302), 800 mg ja 1200 mg kerran vuorokaudessa. Eslikarbatsepiiniasetaatti annoksilla 800 mg kerran vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa vähensi kohtaustiheyttä merkittävästi tehokkaammin kuin lumelääke 12 viikon mittaisen ylläpitojakson ajan. Niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla kohtausten esiintyvyys väheni $\geq 50\%$ (1 581 analysoitua tutkittavaa), oli lumelääkkeellä 19,3 %, eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 400 mg/vrk 20,8 %, eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 800 mg/vrk 30,5 % ja eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 1200 mg/vrk 35,3 % vaiheen III tutkimuksissa.

Eslikarbatsepiiniasetaatin teho monoterapiassa on osoitettu kaksoissokkoutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella (säädellysti karbamatsepiinia vapauttava valmiste) kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 815 äskettäin diagnosoitua aikuispotilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 800 mg, 1200 mg ja 1600 mg kerran vuorokaudessa. Aktiivisen vertailuvalmisteen (säädellysti karbamatsepiinia vapauttava valmiste) annokset olivat 200 mg, 400 mg ja 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Kaikki tutkittavat satunnaistettiin samaan pienintä annosta; annosta nostettiin seuraavalle tasolle vain, jos tutkittavalla ilmeni epilepsia-kohtaus. 815 satunnaistetusta potilaasta 401 potilasta sai eslikarbatsepiiniasetaattia kerran vuorokaudessa [271 potilasta (67,6 %) jatkoi annoksella 800 mg, 70 potilasta (17,5 %) jatkoi annoksella 1200 mg ja 60 potilaan (15,0 %) annos oli 1600 mg]. Ensisijaisessa tehoanalyysissä, jossa hoidon lopettaneet katsottiin ei vastetta saaneiksi, eslikarbatsepiiniasetaattiryhmän tutkittavista 71,1 % ja säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa valmistetta saaneista tutkittavista 75,6 % katsottiin kohtauksettomiksi 26 viikkoa kestäneen arviointijakson aikana (keskimääräinen riskiero -4,28 %, 95 %:n luottamusväli: [-10,30; 1,74]). 26 viikkoa kestäneen arviointijakson aikana havaittu hoitovaste säilyi yli vuoden kestäneessä hoidossa 64,7 %:lla niistä eslikarbatsepiiniasetaattia saaneista tutkittavista ja 70,3 %:lla niistä säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa valmistetta saaneista tutkittavista, jotka katsottiin kohtauksettomiksi (keskimääräinen riskiero -5,46 %, 95 %:n luottamusväli: [-11,88; 0,97]). Tapahtumaan kuluneeseen aikaan perustuneessa hoidon epäonnistumisen (kohtausriski) analyysissä (Kaplan-Meierin analyysi ja Coxin regressio) kohtausriskin Kaplan-Meierin estimaatit olivat arviointijakson lopussa karbamatsepiinilla 0,06 ja eslikarbatsepiiniasetaatilla 0,12, ja yhden vuoden kuluttua riski oli suurentunut edelleen niin, että arvot olivat karbamatsepiinilla 0,11 ja eslikarbatsepiiniasetaatilla 0,19 ($p = 0,0002$).

Haittavaikutusten tai tehon puutteen vuoksi tapahtuvan tutkimuksen keskeyttämisen todennäköisyys yhden vuoden kohdalla oli eslikarbatsepiiniasetaatin osalta 0,26 ja karbamatsepiinia vapauttavaa valmisteen osalta 0,21.

Eslikarbatsepiiniasetaatin tehoa monoterapiaan siirtymisessä arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 365 aikuispotilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 1200 mg ja 1600 mg kerran vuorokaudessa. Kohtauksettomien potilaiden osuudet koko 10 viikkoa kestäneen monoterapiajakson aikana olivat toisessa tutkimuksessa 7,6 % (1600 mg) ja 8,3 % (1200 mg) ja toisessa 10,0 % (1600 mg) ja 7,4 % (1200 mg).

Iäkkäät potilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden liitännäishoitona paikallisalkuisten kohtausten hoitoon arvioitiin yhdessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa 72 iäkkäällä (≥ 65 -vuotiaalla) potilaalla 26 viikon ajan. Tulokset osoittavat, että haittavaikutusten esiintyvyys tässä potilasjoukossa (65,3 %) on samankaltainen kuin kaksoissokkoutettuihin epilepsiatutkimuksiin mukaan otetussa väestössä yleensä (66,8 %). Yleisimmät haittavaikutukset olivat heitehuimaus (12,5 %:lla tutkittavista), uneliaisuus (9,7 %), uupumus, kouristukset ja hyponatremia (kutakin 8,3 %), nenän ja nielun tulehdus (6,9 %) sekä ylähengitystieinfektiot (5,6 %). Tutkimuksen aloittaneista 72 tutkittavasta 50 tutkittavaa eli 69,4 % pysyi tutkimuksessa mukana 26 viikkoa kestäneen hoitajakson päättymiseen saakka (ks. kohta 4.2 koskien valmisteen käyttöä iäkkäiden potilaiden hoitoon). Eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä monoterapiana iäkkäille potilaille on vain vähän tietoa. Monoterapiatutkimuksissa eslikarbatsepiiniasetaattia on annettu vain muutamalle (N = 27) yli 65-vuotiaalle potilaalle.

Pediatriset potilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin tehoa ja turvallisuutta lasten liitännäishoitona paikallisalkuisen epilepsia-kohtausten hoitoon arvioitiin yhdessä vaiheen II tutkimuksessa 6–16-vuotiailla lapsilla (N=123) ja yhdessä vaiheen III tutkimuksessa 2–18-vuotiailla lapsilla (N=304). Molemmat tutkimukset olivat kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja ja niiden ylläpitohoito kesti 8 viikkoa (tutkimus 208) ja 12 viikkoa (tutkimus 305). Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla, joiden suuruus oli 20 ja 30 mg/kg/vrk, ja suurin annettu määrä oli 1 200 mg/vrk. Tavoiteannos oli 30 mg/kg/vrk tutkimuksessa 208 ja 20 mg/kg/vrk tutkimuksessa 305. Annoksia voitiin säätää siedettävyyden ja hoitovasteen perusteella.

Vaiheen II tutkimuksessa toissijaisena tavoitteena oli tehon arviointi. Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot standardoitujen epilepsia-kohtausten esiintyvyydessä laskivat lähtötilanteesta ylläpitojaksolle merkitsevästi ($p < 0,001$) enemmän käytettäessä eslikarbatsepiiniasetaattia (ero -34,8 %) kuin käytettäessä lumelääkettä (ero -13,8 %). Eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 42 potilasta (50,6 %) kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli 10 potilasta (25,0 %) (standardoitujen epilepsia-kohtausten esiintyvyys väheni ≥ 50 %); tämä ryhmien välinen ero oli merkitsevä ($p = 0,009$).

Vaiheen III tutkimuksessa pienimmän neliösumman (LS) keskiarvojen laskujen ero standardoitujen epilepsia-kohtausten esiintyvyydessä karbatsepiiniasetaattia käytettäessä (ero -18,1 % lähtötilanteesta) poikkesi lumelääkkeen vastaavasta luvusta (ero -8,6 % lähtötilanteesta), mutta ei tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,2490$). Eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 41 potilasta (30,6 %) verrattuna lumelääkeryhmän 40 potilaaseen (31,0 %) (≥ 50 % lasku standardoitujen epilepsia-kohtausten esiintyvyydessä), mikä johti ei-merkitsevään eroon ($p = 0,9017$). Suoritettiin vaiheen III tutkimuksen *post-hoc*-alaryhmäanalyysejä ikäryhmittäin ja yli 6-vuotiaiden osalta, samoin kuin annoksen mukaan. Yli 6-vuotiaiden lasten joukosta eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 36 potilasta (35,0 %) verrattuna lumelääkeryhmän 29 potilaaseen (30,2 %) ($p = 0,4759$) ja pienimmän neliösumman (LS) keskiarvojen lasku standardoitujen kohtausten esiintyvyydessä oli suurempi eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (-24,4 % vs. -10,5 %); tämä 13,9 prosentin ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,1040$). Tutkimuksessa 305 kaikkiaan 39 %:lla potilaista annos titrattiin ylöspäin suurimpaan mahdolliseen annokseen (30 mg/kg/vrk). Näiden joukosta, kun 6-vuotiaat ja sitä nuoremmat potilaat suljetaan pois, hoitoon

vastasi eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä 14 potilasta (48,3 %) ja lumeryhmässä 11 potilasta (30,6 %) ($p = 0,1514$). Vaikka näiden *post-hoc*-alaryhmäanalyysien luotettavuus on vähäinen, tiedot viittaavat tehon ikä- ja annosriippuvaiseen suurenemiseen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Zebinix-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien paikallisalkuisten epilepsiahoitojen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu lähes kokonaan eslikarbatsepiiniksi. Plasman eslikarbatsepiiniasetaattipitoisuus jää tavallisesti määritysrajan alapuolelle, kun valmiste annetaan suun kautta. Eslikarbatsepiinin C_{max} -arvo saavutetaan 2–3 tuntia annoksenannon jälkeen (t_{max}). Hyötyosuuden voidaan olettaa olevan suuri, koska virtsassa havaittu metaboliittimäärä vastasi yli 90 % eslikarbatsepiiniasetaattiannoksesta.

Jakautuminen

Eslikarbatsepiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on suhteellisen vähäistä (alle 40 %) ja pitoisuudesta riippumatonta. Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, etteivät varfariini, diatsepaami, digoksiini, fenytoiini ja tolbutamidi vaikuta merkittävästi sitoutumiseen plasman proteiineihin. Eslikarbatsepiini ei vaikuttanut merkittävästi varfariinin, diatsepaamin, digoksiinin, fenytoiinin ja tolbutamidin sitoutumiseen.

Biotransformaatio

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu elimistössä nopeasti ja tehokkaasti hydrolyyttisen ensikierron metabolian kautta tärkeimmäksi aktiiviseksi metaboliitiksi, eslikarbatsepiiniksi. Plasmassa esiintyvien pitoisuuksien vakaa tila saavutetaan 4–5 vuorokauden kuluttua kerran vuorokaudessa tapahtuneen annoksen jälkeen, mikä on yhdenmukainen sen noin 20–24 tunnin efektiivisen puoliintumisajan kanssa. Terveille koehenkilöille ja aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä tutkimuksissa eslikarbatsepiinin näennäinen puoliintumisaika oli terveissä koehenkilöissä 10–20 tuntia ja aikuisissa epilepsiapotilaissa 13–20 tuntia. Plasmassa esiintyvät vähäisemmät metaboliitit ovat R-likarbatsepiini ja okskarbatsepiini, joiden on osoitettu olevan aktiivisia, sekä eslikarbatsepiiniasetaatin glukuronihappokongaatit, eslikarbatsepiini, R-likarbatsepiini ja okskarbatsepiini.

Eslikarbatsepiiniasetaatti ei vaikuta sen omaan metaboliaan tai puhdistumaan.

Eslikarbatsepiini on heikko CYP3A4:n indusori ja sillä on CYP2C19:ää estäviä ominaisuuksia (kuten kohdassa 4.5 on esitetty).

Ihmisen tuoreilla maksasoluilla tehdyissä eslikarbatsepiinitutkimuksissa havaittiin UGT1A1-välitteisen glukuronidaation vähäistä induktiota.

Eliminaatio

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit eliminoituvat systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta muuttumattomana lääkeaineena ja glukuronidikonjugaatteina. Eslikarbatsepiini ja sen glukuronidit vastaavat yhteensä yli 90 % virtsaan erittyvästä koko metaboliittimäärästä, josta noin kaksi kolmasosaa on muuttumattomana lääkeaineena ja yksi kolmasosa glukuronidikonjugaattina.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikka on sekä terveissä koehenkilöissä että potilaissa lineaarinen ja suhteessa annokseen annosvälillä 400–1200 mg.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokineettiset ominaisuudet ovat edellä kuvatun kaltaiset iäkkäissä potilaissa, jos kreatiniinipuhdistuma on yli 60 ml/min (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit eliminoituvat systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta. Lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille tehty tutkimus osoitti, että puhdistuma on riippuvainen munuaisten toiminnasta. Zebinix-annoksen muuttamista hoidon aikana suositellaan, jos potilaan (yli 6-vuotiaan lapsen tai aikuispotilaan) kreatiniinipuhdistuma on <60 ml/min (ks. kohta 4.2).

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöä 2–6-vuotiaille lapsille ei suositella. Tämän ikäisten lasten elimistö ei vielä pysty poistamaan sitä tarpeeksi hyvin.

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit voidaan poistaa plasmasta hemodialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa ja metaboliaa tutkittiin terveille koehenkilöille ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville suun kautta toistuvasti annettujen annosten jälkeen. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ei vaikuttanut eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaan. Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 4.2).

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien elimistössä ei ole tutkittu.

Sukupuoli

Terveille koehenkilöille ja potilaille tehdyt tutkimukset osoittivat, ettei sukupuoli vaikuta eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Samoin kuin aikuisilla eslikarbatsepiiniasetaatti muuttuu suuressa määrin eslikarbatsepiiniksi. Eslikarbatsepiiniasetaatin pitoisuudet plasmassa jäävät yleensä suun kautta annon jälkeen kvantitointirajan alle. Eslikarbatsepiinin C_{max} saavutetaan 2-3 tunnin kuluessa annoksesta (t_{max}). Lapsen painolla osoitettiin olevan vaikutusta jakautumistilavuuteen ja puhdistumaan. Lisäksi painosta riippumaton iän roolia ei voitu sulkea pois eslikarbatsepiiniasetaatin suhteen etenkin nuorimmalla ikäryhmällä (2–6-vuotiaat).

6-vuotiaat ja sitä nuoremmat lapset

Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että 2–6-vuotiaiden lasten ryhmässä annosten on oltava suuruudeltaan 27,5 mg/kg/vrk ja vastaavasti 40 mg/kg/vrk, jotta niillä saavutettaisiin yli 6-vuotiaiden lasten terapeuttisia annoksia 20 ja 30 mg/kg/vrk vastaavat altistukset.

Yli 6-vuotiaat lapset

Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että keskenään vertailukelpoiset eslikarbatsepiinialtistukset havaitaan yli 6-vuotiailla lapsilla kerran päivässä annetuilla eslikarbatsepiiniannoksilla 20 ja 30 mg/kg/vrk ja aikuisilla vastaavasti annoksilla 800 ja 1200 mg (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa havaitut haittavaikutukset ilmenivät altistuksilla, jotka ovat huomattavasti pienempiä kuin kliiniset altistukset eslikarbatsepiinille (eslikarbatsepiiniasetaatin pääasiallinen ja farmakologisesti aktiivinen metaboliitti). Verrannolliseen altistukseen perustuvia turvallisuusmarginaaleja ei siksi ole tutkittu.

Rotilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa havaittiin näyttöä munuaistoksisuudesta, mutta sitä ei havaittu hiirillä tai koirilla tehdyissä tutkimuksissa, mikä on yhdenmukaista tällä lajilla esiintyvän spontaanin kroonisen etenevän nefropatian pahenemisen kanssa.

Hiirillä ja rotilla toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta mittaavissa tutkimuksissa havaittiin maksan sentrilobulaarista hypertrofiaa, ja hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa maksakasvainten esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen. Nämä havainnot sopivat maksan mikrosomaalisten entsyymien induktioon, jota on havaittu myös eslikarbatsepiiniasetaattia saavissa potilaissa.

Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset

Nuorilla koirilla toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa toksisuusprofiili oli vertailukelpoinen täysikasvuisilla eläimillä havaitun profiilin kanssa. 10 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin suuria annoksia naaraille, havaittiin luukudoksen mineraalipitoisuuden laskua ja luustoalueen ja/tai luuntiheyden pienenemistä lannerangassa ja/tai reisiluussa altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin eslikarbatsepiinin kliininen altistus lapsilla.

Eslikarbatsepiiniasetaatilla tehdyt geenitoksisuutta koskevat tutkimukset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Naarasrotilla havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä. Hiirillä tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa todettiin alkioden kiinnittymisen ja ja elävien sikiöiden määrän vähenemistä, mikä saattaa myös viitata siihen, että lääkeaine vaikuttaisi naaraiden hedelmällisyyteen, tosin keltarauhasten määrää ei tutkittu. Eslikarbatsepiiniasetaatti ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaneilla, mutta aiheutti luustopoikkeavuuksia hiirellä. Hiirillä, rotilla ja kaneilla tehdyissä sikiötoksisuustutkimuksissa havaittiin luutumisen viivästymistä, sikiöiden pienikokoisuutta ja luusto- ja sisäelinten pieniä poikkeavuuksia emolle toksisilla annoksilla. F1-sukupolven sukupuolisessa kehityksessä havaittiin viivästymistä hiirillä ja rotilla tehdyissä peri-/postnataalisissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni K29/32
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini- tai PVC/ alumiiniläpipainopakkaukset, jotka on pakattu 30 tai 60 tablettia sisältäviin kartonkirasioihin.

Lapsiturvallisella polypropeenisulkimella varustetuissa HDPE-purkeissa, jotka on pakattu kartonkirasiaan. Pakkaus sisältää 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/007-011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. huhtikuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. tammikuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 800 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 800 mg eslikarbatsepiiniasetaatia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pitkänomainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 'ELS 800' ja toisella puolella on jakourre. Tabletin pituus on 19 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zebinix on tarkoitettu

- monoterapiaksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) epilepsia-kohtausten hoitoon aikuisille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia
- liittäen hoidoksi yli 6 vuoden ikäisten lasten, nuorten ja aikuisten paikallisalkuisten sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien epilepsia-kohtausten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Zebinixiä voidaan käyttää monoterapiana tai se voidaan liittää nykyiseen epilepsiahoitoon. Suositeltu aloitusannos on 400 mg kerran vuorokaudessa, ja sitä suurennetaan annokseen 800 mg kerran vuorokaudessa viikon tai kahden jälkeen. Annos voidaan suurentaa yksilöllisen vasteen mukaan annokseen 1200 mg kerran vuorokaudessa. Joillekin monoterapijaa saaville potilaille voi olla hyötyä annoksesta 1600 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, jos munuaistoiminta on normaali. 1600 mg:n annoksen käytöstä monoterapiana iäkkäille potilaille on hyvin vähän tietoa, joten kyseistä annosta ei suositella tälle potilasryhmälle.

Munuaisten vajaatoiminta

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla (yli 6-vuotiaalla lapsella tai aikuispotilaalla) on munuaisten vajaatoimintaa, ja annos on sovitettava kreatiniinipuhdistuman (CL_{CR}) mukaan seuraavasti:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annosta ei tarvitse muuttaa

- CL_{CR} 30–60 ml/min: aloitusannos 200 mg (tai 5 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) kerran päivässä tai 400 mg (tai 10 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) joka toinen päivä kahden viikon ajan, minkä jälkeen vuorokausiannos 400 mg (tai 10 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) kerran päivässä. Annosta voidaan kuitenkin suurentaa yksilöllisen vasteen mukaan.
- CL_{CR} < 30 ml/min: käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella, koska tietoa ei ole riittävästi.

Maksan vajaatoiminta

Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annosta ei tarvitse muuttaa.

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2) eikä sen käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon siksi suositella.

Pediatriset potilaat

Yli 6-vuotiaat lapset

Suosittelun aloitusannos on 10 mg/kg/vrk kerran päivässä. Annosta suurennetaan yksilöllisen vasteen mukaan viikottain tai joka toinen viikko kerralla 10 mg/kg/vrk korkeintaan annokseen 30 mg/kg/vrk. Suurin sallittu annos on 1 200 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

Lapset, joiden paino ≥ 60 kg

Lapsille, joiden paino on 60 kg tai enemmän, annetaan sama annos kuin aikuisille.

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuutta ja tehoa 6-vuotiaiden ja sitä nuorempien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Zebinix voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Siirtyminen lääke muodosta toiseen

Koska vertailukelpoisia tietoja tabletti- ja suspensioformulaatioiden hyötyosuuksista ei ole saatavissa, potilaiden lääkityksen vaihtaminen yhdestä formulaatiosta toiseen on tehtävä varovaisuutta noudattaen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille karboksamidijohdoksille (esim. karbamatsepiinille, okskarbatsepiinille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu esiintyneen itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä.

Eslikarbatsepiiniasetaatin aiheuttaman riskin kasvun mekanismia ei tunneta eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois. Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai käyttäytymistä esiintyy.

Hermoston häiriöt

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöön on liittynyt joitakin keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta ja uneliaisuutta, mikä saattaa lisätä tapaturmaisten vammojen esiintyvyyttä.

Muut varoitukset ja varotoimet

Zebinix-valmisteen käyttö suositellaan lopettamaan vähitellen, jotta kohtaustiheyden lisääntymisen mahdollisuus voidaan minimoida.

Ihoreaktiot

Epilepsiapotilaille tehdyissä valmisteen käyttöä lisälääkityksenä selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa 1,2 %:lle kaikista Zebinix-hoitoa saaneista potilaista kehittyi haittavaikutuksena ihottumaa. Zebinix-valmistetta käyttäneillä potilailla on raportoitu nokkosihottumaa ja angioedeemaa. Yliherkkyyden tai anafylaktisen reaktion yhteydessä esiintyvään angioedeemaan liittyvä kurkunpään turvotus voi johtaa kuolemaan. Jos potilaalle kehittyy yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita, eslikarbatsepiiniasetaattihoito on lopetettava heti ja aloitettava vaihtoehtoinen hoito. Zebinix-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikea-asteisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (Stevens–Johnson syndrome, SJS) tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (toxic epidermal necrolysis, TEN) sekä yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Potilaille on lääkkeen määräämisen yhteydessä kerrottava ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on seurattava tarkoin ihoreaktioiden havaitsemiseksi. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Zebinix-hoito pitää lopettaa heti ja aloittaa vaihtoehtoinen hoito (jos tarkoituksenmukaista). Jos potilaalle on kehittynyt tällaisia reaktioita, hänelle ei saa enää milloinkaan aloittaa Zebinix-hoitoa uudelleen.

HLA-B*1502-alleeli - han-kiinalaista, thaimaalaista tai muuta aasialaista syntyperää olevilla potilasryhmillä

HLA-B*1502-alleelilla on osoitettu olevan vahva yhteys vaikea-asteisen ihoreaktion, Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS), kehittymisen riskiin karbamatsepiinihoidon yhteydessä han-kiinalaista tai thaimaalaista syntyperää olevilla potilailla. Eslikarbatsepiiniasetaatin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin karbamatsepiinin, joten on mahdollista, että HLA-B*1502-alleelin kantajilla on Stevens–Johnsonin oireyhtymän kehittymisen riski myös eslikarbatsepiiniasetaattihoitoon jälkeen. Noin 10 % han-kiinalaista tai thaimaalaista syntyperää olevasta väestöstä on HLA-B*1502-alleelin kantajia. Nämä potilaat tulisi testata HLA-B*1502-alleelin suhteen ennen karbamatsepiinihoidon tai muiden samansukuisten vaikuttavien aineiden käytön aloittamista, mikäli mahdollista. Jos tällaista etnistä syntyperää oleva potilas todetaan testissä HLA-B*1502-alleelin kantajaksi, eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöä voidaan harkita, jos hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Koska tätä alleeliä esiintyy myös muissa aasialaisissa väestöryhmissä (esim. yli 15 % Filippiineillä ja Malesiassa), riskiryhmille tehtävää HLA-B*1502-alleelin geenitestausta voidaan harkita.

HLA-A*3101-alleeli - eurooppalaista syntyperää olevilla ja japanilaisilla väestöryhmillä

Jotkut tiedot viittaavat siihen, että HLA-A*3101-alleeliin liittyy eurooppalaista syntyperää olevilla ja japanilaisilla väestöryhmillä karbamatsepiinista aiheutuvien haittavaikutusten, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS), toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN), lääkkeeseen liittyvän eosinofiilisen ihottuman systeemioireineen (drug related eosinophilia with systemic symptoms, DRESS) tai vaikeusasteeltaan lievemmän äkillisesti yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) ja makulopapulaarisen ihottuman, suurentunut riski. HLA-A*3101-alleelin esiintymistiheys vaihtelee laajasti eri etnistä syntyperää olevissa väestöryhmissä. HLA-A*3101-alleelin esiintymistiheys on eurooppalaista syntyperää olevassa väestössä 2–5 % ja japanilaisessa väestössä noin 10 %.

HLA-A*3101-alleelin kantajuus saattaa lisätä karbamatsepiinista aiheutuvien (lähinnä vaikeusasteeltaan lievempien) ihoreaktioiden riskiä 5,0 %:sta väestössä yleensä 26,0 %:iin

eurooppalaista syntyperää olevilla, kun taas sen puuttuminen saattaa pienentää riskiä 5,0 %:sta 3,8 %:iin.

Tietoa ei ole riittävästi, jotta HLA-A*3101-alleelin seulontaa voitaisiin suositella ennen hoidon aloittamista karbamatsepiinilla tai muilla sille sukua olevilla yhdisteillä.

Jos eurooppalaista tai japanilaista syntyperää olevan potilaan tiedetään olevan HLA-A*3101-alleelin kantaja, hoitoa karbamatsepiinilla tai sille sukua olevilla yhdisteillä voidaan harkita, jos hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat.

Hyponatremia

Hyponatremiaa on raportoitu esiintyneen haittavaikutuksena 1,5 %:lla Zebinix-hoitoa saaneista potilaista. Useimmiten hyponatremia on oireetonta, mutta siihen voi liittyä myös kliinisiä oireita, kuten kohtausten pahenemista, sekavuutta, tajunnantason alenemista. Hyponatremian esiintymistiheys suureni, kun eslikarbatsepiiniasetaattiannosta suurennettiin. Jos potilaalla on ennestään hyponatremiaan johtava munuaissairaus tai jos potilas saa samanaikaisesti hoitoa hyponatremiaa aiheuttavilla lääkevalmisteilla (esim. diureeteilla, desmopressiinillä, karbamatsepiinilla), seerumin natriumpitoisuus on tutkittava ennen eslikarbatsepiiniasetaattihoitoa ja sen jälkeen. Seerumin natriumpitoisuus on lisäksi määritettävä myös, jos ilmaantuu hyponatremiaan viittaavia kliinisiä merkkejä. Natriumpitoisuus on lisäksi määritettävä rutiiniluonteisesti tehtävien laboratoriotestien yhteydessä. Jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkitsevä hyponatremia, eslikarbatsepiiniasetaattihoito on keskeytettävä.

PR-aika

Eslikarbatsepiiniasetaattiin liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu PR-ajan pitenemistä. Potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos hänellä on terveydentilan muutoksia (esim. alhainen tyroksiinipitoisuus, sydämen johtumishäiriöitä) tai hän käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joiden käyttöön tiedetään liittyvän PR-ajan pitenemistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, ja annos on sovitettava kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2). Jos potilaan CL_{CR} on alle 30 ml/min, valmisteen käyttöä ei suositella, koska tiedot ovat riittämättömät.

Maksan vajaatoiminta

Koska kliinistä tietoa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vähän ja farmakokineettiset ja kliiniset tiedot vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista puuttuvat, eslikarbatsepiiniasetaattia on käytettävä varoen lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon eikä niiden käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon suositella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu tehokkaasti eslikarbatsepiiniksi, joka eliminoituu pääosin glukuronidoitumalla. Eslikarbatsepiini on *in vitro* heikko CYP3A4:n ja UDP-glukuronyylitransferaasien indusoija. Eslikarbatsepiinin todettiin indusoivan *in vivo* sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka poistuvat elimistöstä pääasiassa metaboloitumalla CYP3A4-entsyymin välityksellä (esim. simvastatiini). CYP3A4-entsyymin välityksellä pääasiassa metaboloituvien lääkevalmisteiden annosta saattaa siksi olla tarpeen suurentaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti eslikarbatsepiiniasetaatin kanssa. Eslikarbatsepiini saattaa indusoida *in vivo* sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka eliminoituvat pääasiassa konjugoitumalla UDP-glukuronyylitransferaasien kautta. Kun Zebinix-hoitoa aloitetaan tai lopetetaan tai sen annosta

muutetaan, uuden entsyymiaktiivisuustason saavuttaminen saattaa viedä 2–3 viikkoa. Tällainen viive on huomioitava, kun Zebinix-tabletteja käytetään juuri ennen sellaisia lääkevalmisteita tai yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa, joiden annosta on muutettava Zebinix-tablettien samanaikaisen käytön yhteydessä. Eslikarbatsepiinilla on CYP2C19-entsyymien toimintaa estäviä ominaisuuksia. Yhteisvaikutuksia saattaa siten esiintyä, jos suuria eslikarbatsepiiniasetaattiannoksia annetaan samanaikaisesti pääasiassa CYP2C19-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa (esim. fenytoiini).

Yhteisvaikutukset muiden epilepsialääkkeiden kanssa

Karbamatsepiini

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa annettiin samanaikaisesti 800 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannos kerran päivässä ja 400 mg:n karbamatsepiiniannos kaksi kertaa päivässä, mikä pienensi altistusta eslikarbatsepiinin aktiiviselle metaboliitille keskimäärin 32 % todennäköisesti glukuronidaation induktion seurauksena. Altistuksen karbamatsepiinille tai sen metaboliitille karbamatsepiiniepoksidille ei havaittu muuttuneen. Eslikarbatsepiiniasetaattiannosta saattaa olla tarpeen suurentaa yksilöllisen vasteen perusteella, jos sitä käytetään samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa. Potilaille tehdyistä tutkimuksista saadut tulokset osoittivat, että samanaikainen karbamatsepiinihoito lisäsi seuraavien haittavaikutusten riskiä: diplopia, epänormaali koordinaatio ja heitehuimaus. Eräiden muiden samanaikaisesta karbamatsepiini- ja eslikarbatsepiiniasetaattihoidosta aiheutuvien haittavaikutusten riskin lisääntymistä ei voida poissulkea.

Fenytoiini

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikainen antaminen fenytoiinin kanssa johti aktiiviselle metaboliitille, eslikarbatsepiinille, altistumisen pienenemiseen keskimäärin 31–33 %, mikä johtui todennäköisimmin glukuronidaation induktiosta, sekä fenytoiinille altistumisen suurenemiseen keskimäärin 31–35 %, mikä johtui todennäköisimmin CYP2C19-entsyymien estymisestä. Eslikarbatsepiiniasetaattiannosta saattaa olla tarpeen suurentaa ja fenytoiiniannosta pienentää yksilöllisen vasteen mukaan.

Lamotrigiini

Glukuronidaatio on sekä eslikarbatsepiinin että lamotrigiinin pääasiallinen metaboliareitti, joten yhteisvaikutuksia voidaan siksi odottaa esiintyvän. Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että eslikarbatsepiiniasetaattiannos 1200 mg kerran vuorokaudessa aiheutti keskimäärin vähäisen farmakokineettisen yhteisvaikutuksen eslikarbatsepiiniasetaatin ja lamotrigiinin välillä (lamotrigiini-altistus pieneni 15 %) eikä annoksen muuttaminen ole siksi tarpeen. Tämä vaikutus saattaa kuitenkin olla yksilöiden välillä esiintyvän vaihtelun vuoksi joillekin henkilöille kliinisesti merkitsevä.

Topiramaatti

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikainen anto topiramaatin kanssa ei johtanut merkitseviin muutoksiin altistuksessa eslikarbatsepiinille, mutta altistus topiramaatille pieneni 18 %, mikä aiheutui todennäköisimmin topiramaatin hyötyosuuden pienenemisestä. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Valproaatti ja levetirasetaami

Aikuisille epilepsiapotilaille tehdyn vaiheen III tutkimuksen populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että valproaatin tai levetirasetaamin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut altistukseen eslikarbatsepiinille, mutta tätä ei ole varmistettu tavanomaisilla yhteisvaikutustutkimuksilla.

Okskarbatsepiini

Eslikarbatsepiiniasetaatin samanaikaista käyttöä okskarbatsepiinin kanssa ei suositella, sillä se voi johtaa liialliseen altistumiseen aktiivisille metaboliiteille.

Muut lääkevalmisteet

Ehkäisytabletit

Eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa antamisen yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäville naispotilaille osoitettiin pienentävän levonorgestreelin systeemistä altistusta 37 % ja etinyyliestradiolin systeemistä altistusta 42 %, mikä johtuu todennäköisesti CYP3A4:n induktiosta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on siksi käytettävä riittävää ehkäisyä Zebinix-hoidon aikana sekä hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron loppuun saakka (ks. kohta 4.6).

Simvastatiini

Terveille koehenkilöille tehty tutkimus osoitti, että systeeminen altistus simvastatiinille pieneni 50 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti kerran päivässä annettavan 800 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen kanssa. Tämä aiheutui todennäköisesti CYP3A4-entsyymin induktiosta. Simvastatiiniannosta voi olla tarpeen suurentaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti eslikarbatsepiiniasetaatin kanssa.

Rosuvastatiini

Terveiden koehenkilöiden systeeminen altistus pieneni keskimäärin 36–39 % samanaikaisessa käytössä kerran päivässä annettavan 1200 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen kanssa. Tämän altistuksen pienenemisen mekanismia ei tunneta, mutta se saattaa johtua rosuvastatiinin kuljettajaproteiinin aktiivisuuden häiriintymisestä yksinään tai yhdessä sen metabolian induktion kanssa. Koska altistuksen ja lääkkeen aktiivisuuden välinen yhteys on epäselvä, hoitovastetta (esim. kolesteroliarvoja) suositellaan seuraamaan.

Varfariini

Eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisen antamisen varfariinin kanssa osoitettiin aiheuttavan pienen (23 %), mutta tilastollisesti merkitsevän, pienenemisen altistuksessa S-varfariinille. Vaikutuksia R-varfariinin farmakokinetiikkaan tai hyytymiseen ei esiintynyt. Yksilöiden välillä esiintyvän vaihtelun vuoksi INR-arvon seurantaan on kuitenkin kiinnitettävä erityistä huomiota ensimmäisten viikkojen ajan sen jälkeen, kun samanaikainen hoito varfariinilla ja eslikarbatsepiiniasetaatilla on aloitettu tai lopetettu.

Digoksiini

Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa ei havaittu vaikuttavan digoksiinin farmakokinetiikkaan, mikä viittaa siihen, ettei eslikarbatsepiiniasetaatti vaikuta kuljettajana toimivaan P-glykoproteiiniin.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

Koska eslikarbatsepiiniasetaatti on rakenteellisesti sukua trisyklisille masennuslääkkeille, yhteisvaikutus eslikarbatsepiiniasetaatin ja MAO:n estäjien välillä on teoriassa mahdollinen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Yleistä epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvästä riskistä

On osoitettu, että epilepsiaa sairastavien äitien jälkeläisillä esiintyy epämuodostumia kaksin- tai kolminkertaisesti väestössä yleensä vallitsevaan 3 %:n esiintyvyyteen verrattuna. Yleisimmin raportoituja epämuodostumia ovat huulihalkio, sydämen ja verisuoniston epämuodostumat sekä hermostoputken viat. Useista epilepsialääkkeistä koostuvaan hoitoon saattaa liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan, joten on tärkeää käyttää monoterapiaa aina silloin kun se on mahdollista. Erikoislääkärin on annettava neuvoja naisille, jotka todennäköisesti tulevat raskaaksi tai jotka ovat hedelmällisessä iässä. Epilepsialääkityksen tarve on tarkistettava, jos nainen suunnittelee raskautta. Epilepsialääkitystä ei saa lopettaa äkillisesti, koska se saattaa johtaa kouristuskohtauksiin, joilla voi olla vakavia seurauksia sekä äidille että lapselle.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja ehkäisy

Eslikarbatsepiiniasetaatilla on haitallisia yhteisvaikutuksia ehkäisytablettien kanssa. Sen vuoksi hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron loppuun saakka on käytettävä muuta tehokasta ja turvallista raskauden ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. Hedelmällisyys). Jos eslikarbatsepiiniasetaattia saava nainen tulee raskaaksi tai suunnittelee lapsen hankkimista, Zebinix-tablettien käyttöä on arvioitava tarkoin uudelleen. Pienintä tehokasta annosta ja monoterapiaa on käytettävä aina kun mahdollista vähintään kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana. Potilaalle on annettava tietoa mahdollisesti suurentuneesta epämuodostumariskistä sekä mahdollisuus ennen syntymää tehtävään seulontaan.

Seuranta ja ehkäisy

Epilepsialääkkeet saattavat edistää foolihappopuutosta, joka saattaa olla sikiön poikkeavuuksia edistävä tekijä. Foolihappolisää suositellaan käyttämään ennen raskautta ja sen aikana. Koska foolihappolisän tehoa ei ole osoitettu, spesifinen syntymää edeltävä diagnoosi voidaan tehdä vaikka nainen käyttäisi foolihappolisää.

Vastasyntynyt lapsi

Epilepsialääkkeiden on raportoitu aiheuttaneen vastasyntyneelle vuotohäiriöitä. Raskauden muutaman viimeisen viikon aikana suositellaan varotoimenä käyttämään K1-vitamiinia verenvuotoja ehkäisevänä toimenpiteenä ja antamaan sitä myös vastasyntyneelle lapselle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö eslikarbatsepiiniasetaatti ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu, että eslikarbatsepiini erittyy rintamaitoon. Koska imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, rintaruokinta on lopetettava eslikarbatsepiiniasetaattihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyyden heikentymistä eslikarbatsepiiniasetaattihoidon jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zebinix-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Osalla potilaista saattaa esiintyä heitehuimausta, uneliaisuutta tai näköhäiriöitä etenkin hoidon aloittamisen yhteydessä. Potilaille on siksi kerrottava, että ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn edellyttämät fyysiset ja henkiset kyvyt saattavat heikentyä ja että heitä kehoitetaan välttämään näitä toimia kunnes on osoitettu, ettei hoito vaikuta heidän kykynsä suoriutua niistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa (joissa valmistetta annettiin liitännäishoitona ja monoterapiana) 2 434 potilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia, sai eslikarbatsepiiniasetaattia (1 983 aikuispotilasta ja 451 lapsipotilasta), ja 51 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja niitä esiintyi pääasiassa ensimmäisten eslikarbatsepiiniasetaattihoitoviikkojen aikana.

Zebinix-valmisteen yhteydessä todetut riskit ovat pääasiassa luokkavaikutuksena esiintyviä annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin liitännäishoitona, ja aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa eslikarbatsepiiniasetaattia verrattiin karbamatsepiinia säädellysti vapauttavaan valmisteeseen, yleisimmät havaitut haittavaikutukset olivat heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky ja pahoinvointi. Useimpia haittavaikutuksia raportoitiin missä tahansa hoitoryhmässä esiintyneen alle 3 %:lla potilaista.

Zebinix-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikea-asteisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) sekä yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty eslikarbatsepiiniasetaattiin liitetyt haittavaikutukset. Tiedot on saatu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta.

Haittavaikutusten esittämisessä on käytetty seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Hoidon aikana ilmenneet Zebinix-valmisteeseen liitetyt haittavaikutukset. Tiedot on saatu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta.

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Tuntematon |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|
| Veri ja imukudos | | | Anemia | Trombosytopenia, leukopenia |
| Immuuni-järjestelmä | | | Yliherkkyys | |
| Umpieritys | | | Hypotyreoosi | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Hyponatremia, ruokahaluttomuus | Elektrolyyttitasapainon häiriö, nestehukka, hypokloremia | |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus | Psykoottinen häiriö, apatia, masennus, hermostuneisuus, kiihtyneisyys, ärtyisyys, tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö, sekavuustila, mielialan heilahtelut, itkuisuus, psykomotorinen hitaus, ahdistuneisuus | |

| | | | | |
|---|---------------------------|--|--|---------------|
| Hermosto | Heitehuimaus, uneliaisuus | Päänsärky, keskittymiskyvyn häiriöt, vapina, ataksia, tasapainovaikeus | Koordinaatiovaikeudet, muistin heikkeneminen, muistinmenetys, liikauniisuus, sedaatio, afasia, dysestesia, dystonia, letargia, parosmia, pikkuaivo-oireyhtymä, kouristukset, perifeerinen neuropatia, nystagmus, puhehäiriöt, dysartria, kirvelyn tunne, poikkeavat tuntoaistimukset, migreeni | |
| Silmät | | Kahtena näkeminen, näön sumeneminen | Näön heikkeneminen, oskillopsia, binokulaarinen silmien liikehäiriö, silmien verekkyyys | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kiertohuimaus (vertigo) | Huonokuuloisuus, tinnitus | |
| Sydän | | | Sydämentykytys, bradykardia | |
| Verisuonisto | | | Hypertensio(myös hypertensiivinen kriisi), hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastuminen, ääreisosien kylmyys | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Nenäverenvuoto, rintakipu | |
| Ruoansulatuselimistö | | Pahoinvointi, oksentelu, ripuli | Ummetus, dyspepsia, gastriitti, vatsakipu, suun kuivuminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, vatsan pingottuneisuus, ientulehdus, veriulosteet, hammassärky | Pankreatiitti |
| Maksa ja sappi | | | Maksan toimintahäiriöt | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Iho ja ihonalainen kudος | | Ihottuma | Alopesia, ihon kuivuminen, liihakikoilu, eryteema, ihohäiriö, kutina, allerginen ihottuma | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), angioedeema, nokkosihottuma |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Lihassärky, luometabolian häiriö, lihasheikkous, raajakipu | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Virtsatieinfektio | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Uupumus, kävelyn häiriöt, voimattomuus | Huonovointisuus, vilunväristykset, perifeerinen turvotus | |
| Tutkimukset | | | Verenpaineen aleneminen, painon lasku, verenpaineen nousu, veren natriumpitoisuuden pieneneminen, veren kloridipitoisuuden pieneneminen, osteokalsiinipitoisuuden suureneminen, hematokriittiarvon pieneneminen, hemoglobiiniarvojen pieneneminen, transaminaasiarvojen suureneminen | |
| Vammat ja myrkytykset | | | Lääkeainemyrkytys, kaatumiset, palovamma | |

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Silmät ja hermosto

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin, kun potilaat saivat lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa samanaikaisesti karbamatsepiinia ja eslikarbatsepiiniasetaattia: kahtena näkeminen (11,4 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 2,4 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista), koordinaatiokyvyn poikkeavuuksia (6,7 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 2,7 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista) ja heitehuimausta (30,0 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 11,5 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista) ks. kohta 4.5.

PR-aika

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöön liittyy PR-ajan pitenemistä. PR-ajan pitenemiseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. eteis-kammiokatkoksia, pyörtymisiä, bradykardiaa) saattaa esiintyä.

Lääkeaineluokkaan liittyvät haittavaikutukset

Harvinaisia haittavaikutuksia, kuten luuydinlammaa, anafylaktisia reaktioita, SLE-tautia (systeminen lupus erythematosus) tai vakavia sydämen rytmihäiriöitä ei esiintynyt eslikarbatsepiiniasetaatilla toteutetuissa epilepsiaohjelman lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Niitä on kuitenkin raportoitu okskarbatsepiinin käytön yhteydessä. Sen vuoksi niiden ilmaantumista eslikarbatsepiiniasetaatti-hoidon jälkeen ei voida sulkea pois.

Pitkäaikaista lääkehoitoa rakenteeltaan samankaltaisilla epilepsialääkkeillä karbamatsepiinilla ja okskarbatsepiinilla saaneilla potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden pienenemistä, osteopeniaa, osteoporoosia ja murtumia. Luumetaboliaan vaikuttavaa mekanismia ei tunneta.

Pediatriset potilaat

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistui 2–18-vuotiaita paikallisalkuista epilepsiaa sairastavia potilaita (238 potilasta sai eslikarbatsepiiniasetaattia ja 189 lumelääkettä), eslikarbatsepiinillä hoidetuista potilaista 35,7 prosentilla ja lumelääkkeellä hoidetuista potilaista 19 prosentilla ilmeni haittavaikutuksia. Yleisimmät haittavaikutukset eslikarbatsepiiniasetaatilla hoidetuilla potilailla olivat diplopia (5,0 %), uneliaisuus (8,0 %) ja oksentelu (4,6 %).

Eslikarbatsepiiniasetaatin haittavaikutusprofiili on yleisesti samanlainen kaikissa ikäryhmissä. 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä yleisimmät sellaiset haittavaikutukset, joita havaittiin eslikarbatsepiiniasetaattia saaneista potilaista useammalla kuin kahdella potilaalla, olivat diplopia (9,5 %), uneliaisuus (7,4 %), heitehuimaus (6,3 %), kouristukset (6,3 %) ja pahoinvointi (3,2 %) ja 12–18-vuotiaiden ikäryhmässä vastaavasti unettomuus (7,4 %), oksentelu (4,2 %), diplopia (3,2 %) ja uupumus (3,2 %). Zebinix-valmisteen turvallisuutta 6-vuotiailla ja sitä nuoremmilla lapsilla ei ole vielä varmistettu.

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuusprofiili oli yleisesti samanlainen aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, paitsi agitaation (yleinen, 1,3 %) ja vatsakivun (yleinen, 2,1 %) osalta. Nämä olivat lapsilla yleisempiä kuin aikuisilla. Heitehuimaus, uneliaisuus, kiertoahuimaus, astenia, kävelyhäiriö, vapina, tasapainohäiriö, näön hämärtyminen, ripuli ja ihottuma olivat aikuisilla yleisimpiä kuin lapsilla. Hyponatremiaa raportoitiin esiintyneen vain aikuispotilailla. Allergista ihottumaa (melko harvinainen, 0,8 %) raportoitiin esiintyneen vain lapsipotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tahattoman eslikarbatsepiiniasetaatti-yliannoksen yhteydessä on havaittu keskushermoston oireita, kuten kiertoahuimausta (vertigo), kävelyn epävakautta ja hemiparalyysia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa annetaan tarpeen mukaan. Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit voidaan tarvittaessa poistaa elimistöstä tehokkaasti hemodialyysin avulla (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, karboksamidijohdokset, ATC-koodi: N03AF04

Vaikutusmekanismi

Eslikarbatsepiiniasetaatin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* viittaavat kuitenkin siihen, että sekä eslikarbatsepiiniasetaatti että sen metaboliitit vakauttavat jänniteohjattujen natriumkanavien inaktivoitunutta tilaa ja estävät niiden palautumista aktivoituneeseen tilaan, ja estävät siten yllä niiden toistuvaa neuroniarärsytystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eslikarbatsepiiniasetaatti ja sen vaikuttavat metaboliitit estivät kouristusten kehittymistä ei-kliinisissä malleissa, jotka ennustavat kouristuksia ehkäisevää tehoa ihmiseen. Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakologinen vaikutus ilmaantuu ihmisessä pääasiassa vaikuttavan metaboliitin, eslikarbatsepiinin, välityksellä.

Kliininen teho

Aikuispotilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin teho liitännäishoidossa on osoitettu neljässä vaiheen III kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa oli 1 703 partiaalista epilepsiaa sairastavaa aikuispotilasta, joiden epilepsia ei reagoinut hoitoon 1–3 samanaikaisesti annettuna epilepsialäkkeellä. Okskarbatsepiinin ja felbamaatin samanaikainen käyttö ei ollut näissä tutkimuksissa sallittua. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 400 mg (vain tutkimuksissa 301 ja 302), 800 mg ja 1200 mg kerran vuorokaudessa. Eslikarbatsepiiniasetaatti annoksilla 800 mg kerran vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa vähensi kohtaustiheyttä merkittävästi tehokkaammin kuin lumelääke 12 viikon mittaisen ylläpitojakson ajan. Niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla kohtausten esiintyvyys väheni $\geq 50\%$ (1 581 analysoitua tutkittavaa), oli lumelääkkeellä 19,3 %, eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 400 mg/vrk 20,8 %, eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 800 mg/vrk 30,5 % ja eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 1200 mg/vrk 35,3 % vaiheen III tutkimuksissa.

Eslikarbatsepiiniasetaatin teho monoterapiassa on osoitettu kaksoissokkoutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella (säädellysti karbamatsepiinia vapauttava valmiste) kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 815 äskettäin diagnosoitua aikuispotilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 800 mg, 1200 mg ja 1600 mg kerran vuorokaudessa. Aktiivisen vertailuvalmisteen (säädellysti karbamatsepiinia vapauttava valmiste) annokset olivat 200 mg, 400 mg ja 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Kaikki tutkittavat satunnaistettiin samaan pienintä annosta; annosta nostettiin seuraavalle tasolle vain, jos tutkittavalla ilmeni epilepsia-kohtaus. 815 satunnaistetusta potilaasta 401 potilasta sai eslikarbatsepiiniasetaattia kerran vuorokaudessa [271 potilasta (67,6 %) jatkoi annoksella 800 mg, 70 potilasta (17,5 %) jatkoi annoksella 1200 mg ja 60 potilaan (15,0 %) annos oli 1600 mg]. Ensisijaisessa tehoanalyysissä, jossa hoidon lopettaneet katsottiin ei vastetta saaneiksi, eslikarbatsepiiniasetaattiryhmän tutkittavista 71,1 % ja säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa valmistetta saaneista tutkittavista 75,6 % katsottiin kohtauksettomiksi 26 viikkoa kestäneen arviointijakson aikana (keskimääräinen riskiero -4,28 %, 95 %:n luottamusväli: [-10,30; 1,74]). 26 viikkoa kestäneen arviointijakson aikana havaittu hoitovaste säilyi yli vuoden kestäneessä hoidossa 64,7 %:lla niistä eslikarbatsepiiniasetaattia saaneista tutkittavista ja 70,3 %:lla niistä säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa valmistetta saaneista tutkittavista, jotka katsottiin kohtauksettomiksi (keskimääräinen riskiero -5,46 %, 95 %:n luottamusväli: [-11,88; 0,97]). Tapahtumaan kuluneeseen aikaan perustuneessa hoidon epäonnistumisen (kohtausriski) analyysissä (Kaplan-Meierin analyysi ja Coxin regressio) kohtausriskin Kaplan-Meierin estimaatit olivat arviointijakson lopussa karbamatsepiinilla 0,06 ja eslikarbatsepiiniasetaatilla 0,12, ja yhden vuoden kuluttua riski oli suurentunut edelleen niin, että arvot olivat karbamatsepiinilla 0,11 ja eslikarbatsepiiniasetaatilla 0,19 ($p = 0,0002$).

Haittavaikutusten tai tehon puutteen vuoksi tapahtuvan tutkimuksen keskeyttämisen todennäköisyys yhden vuoden kohdalla oli eslikarbatsepiiniasetaatin osalta 0,26 ja karbamatsepiinia vapauttavaa valmisteen osalta 0,21.

Eslikarbatsepiiniasetaatin tehoa monoterapiaan siirtymisessä arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 365 aikuispotilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 1200 mg ja 1600 mg kerran vuorokaudessa. Kohtauksettomien potilaiden osuudet koko 10 viikkoa kestäneen monoterapiajakson aikana olivat toisessa tutkimuksessa 7,6 % (1600 mg) ja 8,3 % (1200 mg) ja toisessa 10,0 % (1600 mg) ja 7,4 % (1200 mg).

Iäkkäät potilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden liitännäishoitona paikallisalkuisten kohtauksen hoitoon arvioitiin yhdessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa 72 iäkkäällä (≥ 65 -vuotiaalla) potilaalla 26 viikon ajan. Tulokset osoittavat, että haittavaikutusten esiintyvyys tässä potilasjoukossa (65,3 %) on samankaltainen kuin kaksoissokkoutettuihin epilepsiatutkimuksiin mukaan otetussa väestössä yleensä (66,8 %). Yleisimmät haittavaikutukset olivat heitehuimaus (12,5 %:lla tutkittavista), uneliaisuus (9,7 %), uupumus, kouristukset ja hyponatremia (kutakin 8,3 %), nenän ja nielun tulehdus (6,9 %) sekä ylähengitystieinfektiot (5,6 %). Tutkimuksen aloittaneista 72 tutkittavasta 50 tutkittavaa eli 69,4 % pysyi tutkimuksessa mukana 26 viikkoa kestäneen hoitajakson päättymiseen saakka (ks. kohta 4.2 koskien valmisteen käyttöä iäkkäiden potilaiden hoitoon). Eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä monoterapiana iäkkäille potilaille on vain vähän tietoa. Monoterapiatutkimuksissa eslikarbatsepiiniasetaattia on annettu vain muutamalle (N = 27) yli 65-vuotiaalle potilaalle.

Pediatriset potilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin tehoa ja turvallisuutta lasten liitännäishoitona paikallisalkuisen epilepsia-kohtauksen hoitoon arvioitiin yhdessä vaiheen II tutkimuksessa 6–16-vuotiailla lapsilla (N=123) ja yhdessä vaiheen III tutkimuksessa 2–18-vuotiailla lapsilla (N=304). Molemmat tutkimukset olivat kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja ja niiden ylläpitohoito kesti 8 viikkoa (tutkimus 208) ja 12 viikkoa (tutkimus 305). Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla, joiden suuruus oli 20 ja 30 mg/kg/vrk, ja suurin annettu määrä oli 1 200 mg/vrk. Tavoiteannos oli 30 mg/kg/vrk tutkimuksessa 208 ja 20 mg/kg/vrk tutkimuksessa 305. Annoksia voitiin säätää siedettävyyden ja hoitovasteen perusteella.

Vaiheen II tutkimuksessa toissijaisena tavoitteena oli tehon arviointi. Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot standardoitujen epilepsia-kohtauksen esiintyvyydessä laskivat lähtötilanteesta ylläpitojaksolle merkitsevästi ($p < 0,001$) enemmän käytettäessä eslikarbatsepiiniasetaattia (ero -34,8 %) kuin käytettäessä lumelääkettä (ero -13,8 %). Eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 42 potilasta (50,6 %) kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli 10 potilasta (25,0 %) (standardoitujen epilepsia-kohtauksen esiintyvyys väheni ≥ 50 %); tämä ryhmien välinen ero oli merkitsevä ($p = 0,009$).

Vaiheen III tutkimuksessa pienimmän neliösumman (LS) keskiarvojen laskujen ero standardoitujen epilepsia-kohtauksen esiintyvyydessä karbatsepiiniasetaattia käytettäessä (ero -18,1 % lähtötilanteesta) poikkesi lumelääkkeen vastaavasta luvusta (ero -8,6 % lähtötilanteesta), mutta ei tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,2490$). Eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 41 potilasta (30,6 %) verrattuna lumelääkeryhmän 40 potilaaseen (31,0 %) (≥ 50 % lasku standardoitujen epilepsia-kohtauksen esiintyvyydessä), mikä johti ei-merkitsevään eroon ($p = 0,9017$). Suoritettiin vaiheen III tutkimuksen *post-hoc*-alaryhmäanalyysejä ikäryhmittäin ja yli 6-vuotiaiden osalta, samoin kuin annoksen mukaan. Yli 6-vuotiaiden lasten joukosta eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 36 potilasta (35,0 %) verrattuna lumelääkeryhmän 29 potilaaseen (30,2 %) ($p = 0,4759$) ja pienimmän neliösumman (LS) keskiarvojen lasku standardoitujen kohtauksen esiintyvyydessä oli suurempi eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (-24,4 % vs. -10,5 %); tämä 13,9 prosentin ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,1040$). Tutkimuksessa 305 kaikkiaan 39 %:lla potilaista annos titrattiin ylöspäin suurimpaan mahdolliseen annokseen (30 mg/kg/vrk). Näiden joukosta, kun 6-vuotiaat ja sitä nuoremmat potilaat suljetaan pois, hoitoon

vastasi eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä 14 potilasta (48,3 %) ja lumeryhmässä 11 potilasta (30,6 %) ($p = 0,1514$). Vaikka näiden *post-hoc*-alaryhmäanalyysien luotettavuus on vähäinen, tiedot viittaavat tehon ikä- ja annosriippuvaiseen suurenemiseen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Zebinix-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien paikallisalkuisten epilepsiahoitojen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu lähes kokonaan eslikarbatsepiiniksi. Plasman eslikarbatsepiiniasetaattipitoisuus jää tavallisesti määritysrajan alapuolelle, kun valmiste annetaan suun kautta. Eslikarbatsepiinin C_{max} -arvo saavutetaan 2–3 tuntia annoksenannon jälkeen (t_{max}). Hyötyosuuden voidaan olettaa olevan suuri, koska virtsassa havaittu metaboliittimäärä vastasi yli 90 % eslikarbatsepiiniasetaattiannoksesta.

Jakautuminen

Eslikarbatsepiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on suhteellisen vähäistä (alle 40 %) ja pitoisuudesta riippumatonta. Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, etteivät varfariini, diatsepaami, digoksiini, fenytoiini ja tolbutamidi vaikuta merkittävästi sitoutumiseen plasman proteiineihin. Eslikarbatsepiini ei vaikuttanut merkittävästi varfariinin, diatsepaamin, digoksiinin, fenytoiinin ja tolbutamidin sitoutumiseen.

Biotransformaatio

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu elimistössä nopeasti ja tehokkaasti hydrolyyttisen ensikierron metabolian kautta tärkeimmäksi aktiiviseksi metaboliitiksi, eslikarbatsepiiniksi. Plasmassa esiintyvien pitoisuuksien vakaa tila saavutetaan 4–5 vuorokauden kuluttua kerran vuorokaudessa tapahtuneen annoksen jälkeen, mikä on yhdenmukainen sen noin 20–24 tunnin efektiivisen puoliintumisajan kanssa. Terveille koehenkilöille ja aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä tutkimuksissa eslikarbatsepiinin näennäinen puoliintumisaika oli terveissä koehenkilöissä 10–20 tuntia ja aikuisissa epilepsiapotilaissa 13–20 tuntia. Plasmassa esiintyvät vähäisemmät metaboliitit ovat R-likarbatsepiini ja okskarbatsepiini, joiden on osoitettu olevan aktiivisia, sekä eslikarbatsepiiniasetaatin glukuronihappokongaatit, eslikarbatsepiini, R-likarbatsepiini ja okskarbatsepiini.

Eslikarbatsepiiniasetaatti ei vaikuta sen omaan metaboliaan tai puhdistumaan.

Eslikarbatsepiini on heikko CYP3A4:n indusori ja sillä on CYP2C19:ää estäviä ominaisuuksia (kuten kohdassa 4.5 on esitetty).

Ihmisen tuoreilla maksasoluilla tehdyissä eslikarbatsepiinitutkimuksissa havaittiin UGT1A1-välitteisen glukuronidaation vähäistä induktiota.

Eliminaatio

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit eliminoituvat systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta muuttumattomana lääkeaineena ja glukuronidikonjugaatteina. Eslikarbatsepiini ja sen glukuronidit vastaavat yhteensä yli 90 % virtsaan erittyvästä koko metaboliittimäärästä, josta noin kaksi kolmasosaa on muuttumattomana lääkeaineena ja yksi kolmasosa glukuronidikonjugaattina.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikka on sekä terveissä koehenkilöissä että potilaissa lineaarinen ja suhteessa annokseen annosvälillä 400–1200 mg.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokineettiset ominaisuudet ovat edellä kuvatun kaltaiset iäkkäissä potilaissa, jos kreatiniinipuhdistuma on yli 60 ml/min (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit eliminoituvat systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta. Lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille tehty tutkimus osoitti, että puhdistuma on riippuvainen munuaisten toiminnasta. Zebinix-annoksen muuttamista hoidon aikana suositellaan, jos potilaan (yli 6-vuotiaan lapsen tai aikuispotilaan) kreatiniinipuhdistuma on <60 ml/min (ks. kohta 4.2).

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöä 2–6-vuotiaille lapsille ei suositella. Tämän ikäisten lasten elimistö ei vielä pysty poistamaan sitä tarpeeksi hyvin.

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit voidaan poistaa plasmasta hemodialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa ja metaboliaa tutkittiin terveille koehenkilöille ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville suun kautta toistuvasti annettujen annosten jälkeen. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ei vaikuttanut eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaan. Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 4.2).

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien elimistössä ei ole tutkittu.

Sukupuoli

Terveille koehenkilöille ja potilaille tehdyt tutkimukset osoittivat, ettei sukupuoli vaikuta eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Samoin kuin aikuisilla eslikarbatsepiiniasetaatti muuttuu suuressa määrin eslikarbatsepiiniksi. Eslikarbatsepiiniasetaatin pitoisuudet plasmassa jäävät yleensä suun kautta annon jälkeen kvantitointirajan alle. Eslikarbatsepiinin C_{max} saavutetaan 2-3 tunnin kuluessa annoksesta (t_{max}). Lapsen painolla osoitettiin olevan vaikutusta jakautumistilavuuteen ja puhdistumaan. Lisäksi painosta riippumaton iän roolia ei voitu sulkea pois eslikarbatsepiiniasetaatin suhteen etenkin nuorimmalla ikäryhmällä (2–6-vuotiaat).

6-vuotiaat ja sitä nuoremmat lapset

Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että 2–6-vuotiaiden lasten ryhmässä annosten on oltava suuruudeltaan 27,5 mg/kg/vrk ja vastaavasti 40 mg/kg/vrk, jotta niillä saavutettaisiin yli 6-vuotiaiden lasten terapeuttisia annoksia 20 ja 30 mg/kg/vrk vastaavat altistukset.

Yli 6-vuotiaat lapset

Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että keskenään vertailukelpoiset eslikarbatsepiini-altistukset havaitaan yli 6-vuotiailla lapsilla kerran päivässä annetuilla eslikarbatsepiiniannoksilla 20 ja 30 mg/kg/vrk ja aikuisilla vastaavasti annoksilla 800 ja 1200 mg (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa havaitut haittavaikutukset ilmenivät altistuksilla, jotka ovat huomattavasti pienempiä kuin kliiniset altistukset eslikarbatsepiinille (eslikarbatsepiiniasetaatin pääasiallinen ja farmakologisesti aktiivinen metaboliitti). Verrannolliseen altistukseen perustuvia turvallisuusmarginaaleja ei siksi ole tutkittu.

Rotilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa havaittiin näyttöä munuaistoksisuudesta, mutta sitä ei havaittu hiirillä tai koirilla tehdyissä tutkimuksissa, mikä on yhdenmukaista tällä lajilla esiintyvän spontaanin kroonisen etenevän nefropatian pahenemisen kanssa.

Hiirillä ja rotilla toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta mittaavissa tutkimuksissa havaittiin maksan sentrilobulaarista hypertrofiaa, ja hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa maksakasvainten esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen. Nämä havainnot sopivat maksan mikrosomaalisten entsyymien induktioon, jota on havaittu myös eslikarbatsepiiniasetaattia saavissa potilaissa.

Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset

Nuorilla koirilla toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa toksisuusprofiili oli vertailukelpoinen täysikasvuisilla eläimillä havaitun profiilin kanssa. 10 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin suuria annoksia naaraille, havaittiin luukudoksen mineraalipitoisuuden laskua ja luustoalueen ja/tai luuntiheyden pienenemistä lannerangassa ja/tai reisiluussa altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin eslikarbatsepiinin kliininen altistus lapsilla.

Eslikarbatsepiiniasetaatilla tehdyt geenitoksisuutta koskevat tutkimukset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Naarasrotilla havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä. Hiirillä tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa todettiin alkioiden kiinnittymisen ja ja elävien sikiöiden määrän vähenemistä, mikä saattaa myös viitata siihen, että lääkeaine vaikuttaisi naaraiden hedelmällisyyteen, tosin keltarauhasten määrää ei tutkittu. Eslikarbatsepiiniasetaatti ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaneilla, mutta aiheutti luustopoikkeavuuksia hiirellä. Hiirillä, rotilla ja kaneilla tehdyissä sikiötoksisuustutkimuksissa havaittiin luutumisen viivästymistä, sikiöiden pienikokoisuutta ja luusto- ja sisäelinten pieniä poikkeavuuksia emolle toksisilla annoksilla. F1-sukupolven sukupuolisessa kehityksessä havaittiin viivästymistä hiirillä ja rotilla tehdyissä peri-/postnataalisissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni K29/32
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini- tai PVC/ alumiiniläpipainopakkaukset, jotka on pakattu 20, 30, 60 tai 90 tablettia sisältäviin kartonkirasioihin ja 180 (kaksi 90 tabletin pakkausta) tablettia sisältävissä kerrannaispakkauksissa.

Lapsiturvallisella polypropeenisulkimella varustetuissa HDPE-purkeissa, jotka on pakattu kartonkirasiaan. Pakkaus sisältää 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. huhtikuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. tammikuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 50 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraalisuspensiota sisältää 50 mg eslikarbatsepiiniasetaatia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra oraalisuspensiota sisältää 2,0 mg metyyli parahydroksibentsoaattia (E218) ja noin 0,00001 mg sulfiitteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Luonnonvalkoinen tai valkoinen suspensio

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zebinix on tarkoitettu:

- monoterapiaksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) epilepsia-kohtausten hoitoon aikuisille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia
- liitännäishoidoksi yli 6 vuoden ikäisten lasten, nuorten ja aikuisten paikallisalkuisten sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien epilepsia-kohtausten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Zebinixiä voidaan käyttää monoterapiana tai se voidaan liittää nykyiseen epilepsiahoitoon. Suositeltu aloitusannos on 400 mg kerran vuorokaudessa, ja sitä suurennetaan annokseen 800 mg kerran vuorokaudessa viikon tai kahden jälkeen. Annos voidaan suurentaa yksilöllisen vasteen mukaan annokseen 1200 mg kerran vuorokaudessa. Joillekin monoterapiaa saaville potilaille voi olla hyötyä annoksesta 1600 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, jos munuaistoiminta on normaali. 1600 mg:n annoksen käytöstä monoterapiana iäkkäille potilaille on hyvin vähän tietoa, joten kyseistä annosta ei suositella tälle potilasryhmälle.

Munuaisten vajaatoiminta

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla (yli 6-vuotiaalla lapsella tai aikuispotilaalla) on munuaisten vajaatoimintaa, ja annos on sovittava kreatiniinipuhdistuman (CL_{CR}) mukaan seuraavasti:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annosta ei tarvitse muuttaa

- CL_{CR} 30–60 ml/min: aloitusannos 200 mg (tai 5 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) kerran päivässä tai 400 mg (tai 10 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) joka toinen päivä kahden viikon ajan, minkä jälkeen vuorokausiannos 400 mg (tai 10 mg/kg yli 6-vuotiailla lapsilla) kerran päivässä. Annosta voidaan kuitenkin suurentaa yksilöllisen vasteen mukaan.
- CL_{CR} < 30 ml/min: käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella, koska tietoa ei ole riittävästi.

Maksan vajaatoiminta

Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annosta ei tarvitse muuttaa.

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2) eikä sen käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon siksi suositella.

Pediatriset potilaat

Yli 6-vuotiaat lapset

Suosittelun aloitusannos on 10 mg/kg/vrk kerran päivässä. Annosta suurennetaan yksilöllisen vasteen mukaan viikottain tai joka toinen viikko kerralla 10 mg/kg/vrk korkeintaan annokseen 30 mg/kg/vrk. Suurin sallittu annos on 1 200 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

Lapset, joiden paino ≥ 60 kg

Lapsille, joiden paino on 60 kg tai enemmän, annetaan sama annos kuin aikuisille.

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuutta ja tehoa 6-vuotiaiden ja sitä nuorempien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Zebinix voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Siirtyminen lääke muodosta toiseen

Koska vertailukelpoisia tietoja tabletti- ja suspensioformulaatioiden hyötyosuuksista ei ole saatavissa, potilaiden lääkityksen vaihtaminen yhdestä formulaatiosta toiseen on tehtävä varovaisuutta noudattaen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille karboksamidijohdoksille (esim. karbamatsepiinille, okskarbatsepiinille) tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu esiintyneen itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä.

Eslikarbatsepiiniasetaatin aiheuttaman riskin kasvun mekanismia ei tunneta eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois. Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai käyttäytymistä esiintyy.

Hermoston häiriöt

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöön on liittynyt joitakin keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta ja uneliaisuutta, mikä saattaa lisätä tapaturmaisten vammojen esiintyvyyttä.

Muut varoitukset ja varotoimet

Zebinix-valmisteen käyttö suositellaan lopettamaan vähitellen, jotta kohtaustiheyden lisääntymisen mahdollisuus voidaan minimoida.

Ihoreaktiot

Epilepsiapotilaille tehdyissä valmisteen käyttöä lisälääkityksenä selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa 1,2 %:lle kaikista Zebinix-hoitoa saaneista potilaista kehittyi haittavaikutuksena ihottumaa. Zebinix-valmistetta käyttäneillä potilailla on raportoitu nokkosihottumaa ja angioedeemaa. Yliherkkyyden tai anafylaktisen reaktion yhteydessä esiintyvään angioedeemaan liittyvä kurkunpään turvotus voi johtaa kuolemaan. Jos potilaalle kehittyy yliherkkyyteen viittaavia merkkejä tai oireita, eslikarbatsepiiniasetaattihoito on lopetettava heti ja aloitettava vaihtoehtoinen hoito. Zebinix-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikea-asteisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (Stevens–Johnson syndrome, SJS) tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (toxic epidermal necrolysis, TEN) sekä yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Potilaille on lääkkeen määräämisen yhteydessä kerrottava ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on seurattava tarkoin ihoreaktioiden havaitsemiseksi. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Zebinix-hoito pitää lopettaa heti ja aloittaa vaihtoehtoinen hoito (jos tarkoituksenmukaista). Jos potilaalle on kehittynyt tällaisia reaktioita, hänelle ei saa enää milloinkaan aloittaa Zebinix-hoitoa uudelleen.

HLA-B*1502-alleeli - han-kiinalaista, thaimaalaista tai muuta aasialaista syntyperää olevilla potilasryhmillä

HLA-B*1502-alleelilla on osoitettu olevan vahva yhteys vaikea-asteisen ihoreaktion, Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS), kehittymisen riskiin karbamatsepiinihoidon yhteydessä han-kiinalaista tai thaimaalaista syntyperää olevilla potilailla. Eslikarbatsepiiniasetaatin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin karbamatsepiinin, joten on mahdollista, että HLA-B*1502-alleelin kantajilla on Stevens–Johnsonin oireyhtymän kehittymisen riski myös eslikarbatsepiiniasetaattihoitoon jälkeen. Noin 10 % han-kiinalaista tai thaimaalaista syntyperää olevasta väestöstä on HLA-B*1502-alleelin kantajia. Nämä potilaat tulisi testata HLA-B*1502-alleelin suhteen ennen karbamatsepiinihoidon tai muiden samansukuisten vaikuttavien aineiden käytön aloittamista, mikäli mahdollista. Jos tällaista etnistä syntyperää oleva potilas todetaan testissä HLA-B*1502-alleelin kantajaksi, eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöä voidaan harkita, jos hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Koska tätä alleeliä esiintyy myös muissa aasialaisissa väestöryhmissä (esim. yli 15 % Filippiineillä ja Malesiassa), riskiryhmille tehtävää HLA-B*1502-alleelin geenitestausta voidaan harkita.

HLA-A*3101-alleeli - eurooppalaista syntyperää olevilla ja japanilaisilla väestöryhmillä

Jotkut tiedot viittaavat siihen, että HLA-A*3101-alleeliin liittyy eurooppalaista syntyperää olevilla ja japanilaisilla väestöryhmillä karbamatsepiinista aiheutuvien haittavaikutusten, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS), toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN), lääkkeeseen liittyvän eosinofiilisen ihottuman systeemioireineen (drug related eosinophilia with systemic symptoms, DRESS) tai vaikeusasteeltaan lievemmän äkillisesti yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) ja makulopapulaarisen ihottuman, suurentunut riski. HLA-A*3101-alleelin esiintymistiheys vaihtelee laajasti eri etnistä syntyperää olevissa väestöryhmissä. HLA-A*3101-alleelin esiintymistiheys on eurooppalaista syntyperää olevassa väestössä 2–5 % ja japanilaisessa väestössä noin 10 %.

HLA-A*3101-alleelin kantajuus saattaa lisätä karbamatsepiinista aiheutuvien (lähinnä vaikeusasteeltaan lievempien) ihoreaktioiden riskiä 5,0 %:sta väestössä yleensä 26,0 %:iin

eurooppalaista syntyperää olevilla, kun taas sen puuttuminen saattaa pienentää riskiä 5,0 %:sta 3,8 %:iin.

Tietoa ei ole riittävästi, jotta HLA-A*3101-alleelin seulontaa voitaisiin suositella ennen hoidon aloittamista karbamatsepiinilla tai muilla sille sukua olevilla yhdisteillä.

Jos eurooppalaista tai japanilaista syntyperää olevan potilaan tiedetään olevan HLA-A*3101-alleelin kantaja, hoitoa karbamatsepiinilla tai sille sukua olevilla yhdisteillä voidaan harkita, jos hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat.

Hyponatremia

Hyponatremiaa on raportoitu esiintyneen haittavaikutuksena 1,5 %:lla Zebinix-hoitoa saaneista potilaista. Useimmiten hyponatremia on oireetonta, mutta siihen voi liittyä myös kliinisiä oireita, kuten kohtausten pahenemista, sekavuutta, tajunnantason alenemista. Hyponatremian esiintymistiheys suureni, kun eslikarbatsepiiniasetaattiannosta suurennettiin. Jos potilaalla on ennestään hyponatremiaan johtava munuaissairaus tai jos potilas saa samanaikaisesti hoitoa hyponatremiaa aiheuttavilla lääkevalmisteilla (esim. diureeteilla, desmopressiinillä, karbamatsepiinilla), seerumin natriumpitoisuus on tutkittava ennen eslikarbatsepiiniasetaattihoitoa ja sen jälkeen. Seerumin natriumpitoisuus on lisäksi määritettävä myös, jos ilmaantuu hyponatremiaan viittaavia kliinisiä merkkejä. Natriumpitoisuus on lisäksi määritettävä rutiiniluonteisesti tehtävien laboratoriotestien yhteydessä. Jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkitsevä hyponatremia, eslikarbatsepiiniasetaattihoito on keskeytettävä.

PR-aika

Eslikarbatsepiiniasetaattiin liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu PR-ajan pitenemistä. Potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos hänellä on terveydentilan muutoksia (esim. alhainen tyroksiinipitoisuus, sydämen johtumishäiriöitä) tai hän käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joiden käyttöön tiedetään liittyvän PR-ajan pitenemistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, ja annos on sovitettava kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2). Jos potilaan CL_{CR} on alle 30 ml/min, valmisteen käyttöä ei suositella, koska tiedot ovat riittämättömät.

Maksan vajaatoiminta

Koska kliinistä tietoa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vähän ja farmakokineettiset ja kliiniset tiedot vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista puuttuvat, eslikarbatsepiiniasetaattia on käytettävä varoen lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon eikä niiden käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon suositella.

Zebinix-oraalisuspensio sisältää metyyliiparahydroksibentsoaattia (E218) ja sulfiitteja, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä) ja voivat harvoissa tapauksissa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita (aiheuttaja E218) ja bronkospasmia (aiheuttaja sulfiitit).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu tehokkaasti eslikarbatsepiiniksi, joka eliminoituu pääosin glukuronidoitumalla. Eslikarbatsepiini on *in vitro* heikko CYP3A4:n ja UDP-glukuronyylitransferaasien indusoija. Eslikarbatsepiinin todettiin indusoivan *in vivo* sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka poistuvat elimistöstä pääasiassa metaboloitumalla CYP3A4-entsyymin välityksellä (esim. simvastatiini). CYP3A4-entsyymin välityksellä pääasiassa

metaboloituvien lääkevalmisteiden annosta saattaa siksi olla tarpeen suurentaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti eslikarbatsepiiniasetaatin kanssa. Eslikarbatsepiini saattaa indusoida *in vivo* sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka eliminoituvat pääasiassa konjugoitumalla UDP-glukuronyylitransferaasien kautta. Kun Zebinix-hoitoa aloitetaan tai lopetetaan tai sen annosta muutetaan, uuden entsyymiaktiivisuustason saavuttaminen saattaa viedä 2–3 viikkoa. Tällainen viive on huomioitava, kun Zebinix-tabletteja käytetään juuri ennen sellaisia lääkevalmisteita tai yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa, joiden annosta on muutettava Zebinix-tablettien samanaikaisen käytön yhteydessä. Eslikarbatsepiinilla on CYP2C19-entsyymin toimintaa estäviä ominaisuuksia. Yhteisvaikutuksia saattaa siten esiintyä, jos suuria eslikarbatsepiiniasetaattiannoksia annetaan samanaikaisesti pääasiassa CYP2C19-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa (esim. fenytoiini).

Yhteisvaikutukset muiden epilepsialääkkeiden kanssa

Karbamatsepiini

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa annettiin samanaikaisesti 800 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannos kerran päivässä ja 400 mg:n karbamatsepiiniannos kaksi kertaa päivässä, mikä pienensi altistusta eslikarbatsepiinin aktiiviselle metaboliitille keskimäärin 32 % todennäköisesti glukuronidaation induktion seurauksena. Altistuksen karbamatsepiinille tai sen metaboliitille karbamatsepiiniepoksidille ei havaittu muuttuneen. Eslikarbatsepiiniasetaattiannosta saattaa olla tarpeen suurentaa yksilöllisen vasteen perusteella, jos sitä käytetään samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa. Potilaille tehdyistä tutkimuksista saadut tulokset osoittivat, että samanaikainen karbamatsepiinihoito lisäsi seuraavien haittavaikutusten riskiä: diplopia, epänormaali koordinaatio ja heitehuimaus. Eräiden muiden samanaikaisesta karbamatsepiini- ja eslikarbatsepiiniasetaattihoidosta aiheutuvien haittavaikutusten riskin lisääntymistä ei voida poissulkea.

Fenytoiini

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikainen antaminen fenytoiinin kanssa johti aktiiviselle metaboliitille, eslikarbatsepiinille, altistumisen pienenemiseen keskimäärin 31–33 %, mikä johtui todennäköisimmin glukuronidaation induktiosta, sekä fenytoiinille altistumisen suurenemiseen keskimäärin 31–35 %, mikä johtui todennäköisimmin CYP2C19-entsyymin estymisestä. Eslikarbatsepiiniasetaattiannosta saattaa olla tarpeen suurentaa ja fenytoiiniannosta pienentää yksilöllisen vasteen mukaan.

Lamotrigiini

Glukuronidaatio on sekä eslikarbatsepiinin että lamotrigiinin pääasiallinen metaboliareitti, joten yhteisvaikutuksia voidaan siksi odottaa esiintyvän. Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että eslikarbatsepiiniasetaattiannos 1200 mg kerran vuorokaudessa aiheutti keskimäärin vähäisen farmakokineettisen yhteisvaikutuksen eslikarbatsepiiniasetaatin ja lamotrigiinin välillä (lamotrigiini-altistus pieneni 15 %) eikä annoksen muuttaminen ole siksi tarpeen. Tämä vaikutus saattaa kuitenkin olla yksilöiden välillä esiintyvän vaihtelun vuoksi joillekin henkilöille kliinisesti merkitsevä.

Topiramaatti

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikainen anto topiramaatin kanssa ei johtanut merkitseviin muutoksiin altistuksessa eslikarbatsepiinille, mutta altistus topiramaatille pieneni 18 %, mikä aiheutui todennäköisimmin topiramaatin hyötyosuuden pienenemisestä. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Valproaatti ja levetirasetaami

Aikuisille epilepsiapotilaille tehdyn vaiheen III tutkimuksen populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että valproaatin tai levetirasetaamin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut altistukseen eslikarbatsepiinille, mutta tätä ei ole varmistettu tavanomaisilla yhteisvaikutustutkimuksilla.

Okskarbatsepiini

Eslikarbatsepiiniasetaatin samanaikaista käyttöä okskarbatsepiinin kanssa ei suositella, sillä se voi johtaa liialliseen altistumiseen aktiivisille metaboliiteille.

Muut lääkevalmisteet

Ehkäisytabletit

Eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa antamisen yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäville naispotilaille osoitettiin pienentävän levonorgestreelin systeemistä altistusta 37 % ja etinyyliestradiolin systeemistä altistusta 42 %, mikä johtuu todennäköisesti CYP3A4:n induktiosta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on siksi käytettävä riittävää ehkäisyä Zebinix-hoidon aikana sekä hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron loppuun saakka (ks. kohta 4.6).

Simvastatiini

Terveille koehenkilöille tehty tutkimus osoitti, että systeeminen altistus simvastatiinille pieneni 50 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti kerran päivässä annettavan 800 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen kanssa. Tämä aiheutui todennäköisesti CYP3A4-entsyymin induktiosta. Simvastatiiniannosta voi olla tarpeen suurentaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti eslikarbatsepiiniasetaatin kanssa.

Rosuvastatiini

Terveiden koehenkilöiden systeeminen altistus pieneni keskimäärin 36–39 % samanaikaisessa käytössä kerran päivässä annettavan 1200 mg:n eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen kanssa. Tämän altistuksen pienenemisen mekanismia ei tunneta, mutta se saattaa johtua rosuvastatiinin kuljettajaproteiinin aktiivisuuden häiriintymisestä yksinään tai yhdessä sen metabolian induktion kanssa. Koska altistuksen ja lääkkeen aktiivisuuden välinen yhteys on epäselvä, hoitovastetta (esim. kolesteroliarvoja) suositellaan seuraamaan.

Varfariini

Eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisen antamisen varfariinin kanssa osoitettiin aiheuttavan pienen (23 %), mutta tilastollisesti merkitsevän, pienenemisen altistuksessa S-varfariinille. Vaikutuksia R-varfariinin farmakokinetiikkaan tai hyytymiseen ei esiintynyt. Yksilöiden välillä esiintyvän vaihtelun vuoksi INR-arvon seurantaan on kuitenkin kiinnitettävä erityistä huomiota ensimmäisten viikkojen ajan sen jälkeen, kun samanaikainen hoito varfariinilla ja eslikarbatsepiiniasetaatilla on aloitettu tai lopetettu.

Digoksiini

Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa eslikarbatsepiiniasetaattiannoksen 1200 mg kerran vuorokaudessa ei havaittu vaikuttavan digoksiinin farmakokinetiikkaan, mikä viittaa siihen, ettei eslikarbatsepiiniasetaatti vaikuta kuljettajana toimivaan P-glykoproteiiniin.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

Koska eslikarbatsepiiniasetaatti on rakenteellisesti sukua trisyklisille masennuslääkkeille, yhteisvaikutus eslikarbatsepiiniasetaatin ja MAO:n estäjien välillä on teoriassa mahdollinen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Yleistä epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvästä riskistä

On osoitettu, että epilepsiaa sairastavien äitien jälkeläisillä esiintyy epämuodostumia kaksin- tai kolminkertaisesti väestössä yleensä vallitsevaan 3 %:n esiintyvyyteen verrattuna. Yleisimmin raportoituja epämuodostumia ovat huulihalkio, sydämen ja verisuoniston epämuodostumat sekä hermostoputken viat. Useista epilepsialääkkeistä koostuvaan hoitoon saattaa liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan, joten on tärkeää käyttää monoterapiaa aina silloin kun se on mahdollista. Erikoislääkärin on annettava neuvoja naisille, jotka todennäköisesti tulevat raskaaksi tai jotka ovat hedelmällisessä iässä. Epilepsialääkityksen tarve on tarkistettava, jos

nainen suunnittelee raskautta. Epilepsialääkitystä ei saa lopettaa äkillisesti, koska se saattaa johtaa kouristuskohtauksiin, joilla voi olla vakavia seurauksia sekä äidille että lapselle.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja ehkäisy

Eslikarbatsepiiniasetaatilla on haitallisia yhteisvaikutuksia ehkäisytablettien kanssa. Sen vuoksi hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron loppuun saakka on käytettävä muuta tehokasta ja turvallista raskauden ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. Hedelmällisyys). Jos eslikarbatsepiiniasetaattia saava nainen tulee raskaaksi tai suunnittelee lapsen hankkimista, Zebinix-tablettien käyttöä on arvioitava tarkoin uudelleen. Pienintä tehokasta annosta ja monoterapiaa on käytettävä aina kun mahdollista vähintään kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana. Potilaalle on annettava tietoa mahdollisesti suurentuneesta epämuodostumariskistä sekä mahdollisuus ennen syntymää tehtävään seulontaan.

Seuranta ja ehkäisy

Epilepsialääkkeet saattavat edistää foolihappopuutosta, joka saattaa olla sikiön poikkeavuuksia edistävä tekijä. Foolihappolisää suositellaan käyttämään ennen raskautta ja sen aikana. Koska foolihappolisän tehoa ei ole osoitettu, spesifinen syntymää edeltävä diagnoosi voidaan tehdä vaikka nainen käyttäisi foolihappolisää.

Vastasyntynyt lapsi

Epilepsialääkkeiden on raportoitu aiheuttaneen vastasyntyneelle vuotohäiriöitä. Raskauden muutaman viimeisen viikon aikana suositellaan varotoimenä käyttämään K1-vitamiinia verenvuotoja ehkäisevänä toimenpiteenä ja antamaan sitä myös vastasyntyneelle lapselle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö eslikarbatsepiiniasetaatti ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu, että eslikarbatsepiini erittyy rintamaitoon. Koska imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, rintaruokinta on lopetettava eslikarbatsepiiniasetaattihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyyden heikentymistä eslikarbatsepiiniasetaattihoidon jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zebinix-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Osalla potilaista saattaa esiintyä heitehuimausta, uneliaisuutta tai näköhäiriöitä etenkin hoidon aloittamisen yhteydessä. Potilaille on siksi kerrottava, että ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn edellyttämät fyysiset ja henkiset kyvyt saattavat heikentyä ja että heitä kehoitetaan välttämään näitä toimia kunnes on osoitettu, ettei hoito vaikuta heidän kykyynsä suoriutua niistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa (joissa valmistetta annettiin liitännäishoitona ja monoterapiana) 2 434 potilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia, sai eslikarbatsepiiniasetaattia (1 983 aikuispotilasta ja 451 lapsipotilasta), ja 51 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja niitä esiintyi pääasiassa ensimmäisten eslikarbatsepiiniasetaattihoitoviikkojen aikana.

Zebinix-valmisteen yhteydessä todetut riskit ovat pääasiassa luokkavaikutuksena esiintyviä annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Aikuisille epilepsipotilaille tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin liitännäishoitona, ja aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa eslikarbatsepiiniasetaattia verrattiin karbamatsepiinia säädellysti vapauttavaan valmisteeseen, yleisimmät havaitut haittavaikutukset olivat heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky ja pahoinvointi. Useimpia haittavaikutuksia raportoitiin missä tahansa hoitoryhmässä esiintyneen alle 3 %:lla potilaista.

Zebinix-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikea-asteisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) sekä yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty eslikarbatsepiiniasetaattiin liitetyt haittavaikutukset. Tiedot on saatu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta.

Haittavaikutusten esittämisessä on käytetty seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Hoidon aikana ilmenneet Zebinix-valmisteeseen liitetyt haittavaikutukset. Tiedot on saatu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta.

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Tuntematon |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|
| Veri ja imukudos | | | Anemia | Trombosytopenia, leukopenia |
| Immuuni-järjestelmä | | | Yliherkkyys | |
| Umpieritys | | | Hypotyreoosi | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Hyponatremia, ruokahaluttomuus | Elektrolyyttitasapain on häiriö, nestehukka, hypokloremia | |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus | Psykoottinen häiriö, apatia, masennus, hermostuneisuus, kiihtyneisyys, ärtyisyys, tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö, sekavuustila, mielialan heilahtelut, itkuisuus, psykomotorinen hitaus, ahdistuneisuus | |

| | | | | |
|---|---------------------------|--|---|---------------|
| Hermosto | Heitehuimaus, uneliaisuus | Päänsärky, keskittymiskyvyn häiriöt, vapina, ataksia, tasapainovaikeus | Koordinaatiovaikeudet, muistin heikkeneminen, muistinmenetys, liikaunisuus, sedaatio, afasia, dysestesia, dystonia, letargia, parosmia, pikkuaivo-oireyhtymä, kouristukset, perifeerinen neuropatia, nystagmus, puhehäiriöt, dysartria, kirvelyn tunne, poikkeavat tuntoaistimukset, migreeni | |
| Silmät | | Kahtena näkeminen, näön sumeneminen | Näön heikkeneminen, oskillopsia, binokulaarinen silmien liikehäiriö, silmien verokkyys | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kiertohuimaus (vertigo) | Huonokuuloisuus, tinnitus | |
| Sydän | | | Sydämentykytys, bradykardia | |
| Verisuonisto | | | Hypertensio (myös hypertensiivinen kriisi), hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastuminen, ääreisosien kylmyys | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Nenäverenvuoto, rintakipu | |
| Ruoansulatuselimistö | | Pahoinvointi, oksentelu, ripuli | Ummetus, dyspepsia, gastriitti, vatsakipu, suun kuivuminen, epämiellyttävä tunne vatsassa, vatsan pingottuneisuus, ientulehdus, veriulosteet, hammassärky | Pankreatiitti |
| Maksa ja sappi | | | Maksan toimintahäiriöt | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Iho ja ihonalainen kudos | | Ihottuma | Alopesia, ihon kuivuminen, liihakikoilu, eryteema, ihohäiriö, kutina, allerginen ihottuma | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), angioedeema, nokkosihottuma |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Lihassärky, luometabolian häiriö, lihasheikkous, raajakipu | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Virtsatieinfektio | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Uupumus, kävelyn häiriöt, voimattomuus | Huonovointisuus, vilunväristykset, perifeerinen turvotus | |
| Tutkimukset | | | Verenpaineen aleneminen, painon lasku, verenpaineen nousu, veren natriumpitoisuuden pieneneminen, veren kloridipitoisuuden pieneneminen, osteokalsiinipitoisuuden suureneminen, hematokriittiarvon pieneneminen, hemoglobiiniarvojen pieneneminen, transaminaasiarvojen suureneminen | |
| Vammat ja myrkytykset | | | Lääkeainemyrkytys, kaatumiset, palovamma | |

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Silmät ja hermosto

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin, kun potilaat saivat lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa samanaikaisesti karbamatsepiinia ja eslikarbatsepiiniasetaattia: kahtena näkeminen (11,4 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 2,4 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista), koordinaatiokyvyn poikkeavuuksia (6,7 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 2,7 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista) ja heitehuimausta (30,0 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttäneistä tutkittavista, 11,5 %:lla karbamatsepiinia samanaikaisesti käyttämättömistä tutkittavista) ks. kohta 4.5.

PR-aika

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöön liittyy PR-ajan pitenemistä. PR-ajan pitenemiseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. eteis-kammiokatkoksia, pyörtymisiä, bradykardiaa) saattaa esiintyä.

Lääkeaineluokkaan liittyvät haittavaikutukset

Harvinaisia haittavaikutuksia, kuten luuydinlammia, anafylaktisia reaktioita, SLE-tautia (systeminen lupus erythematosus) tai vakavia sydämen rytmihäiriöitä ei esiintynyt eslikarbatsepiiniasetaatilla toteutetuissa epilepsiaohjelman lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Niitä on kuitenkin raportoitu okskarbatsepiinin käytön yhteydessä. Sen vuoksi niiden ilmaantumista eslikarbatsepiiniasetaatti-hoidon jälkeen ei voida sulkea pois.

Pitkäaikaista lääkehoitoa rakenteeltaan samankaltaisilla epilepsialääkkeillä karbamatsepiinilla ja okskarbatsepiinilla saaneilla potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden pienenemistä, osteopeniaa, osteoporoosia ja murtumia. Luumetaboliaan vaikuttavaa mekanismia ei tunneta.

Pediatriset potilaat

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistui 2–18-vuotiaita paikallisalkuista epilepsiaa sairastavia potilaita (238 potilasta sai eslikarbatsepiiniasetaattia ja 189 lumelääkettä), eslikarbatsepiinillä hoidetuista potilaista 35,7 prosentilla ja lumelääkkeellä hoidetuista potilaista 19 prosentilla ilmeni haittavaikutuksia. Yleisimmät haittavaikutukset eslikarbatsepiiniasetaatilla hoidetuilla potilailla olivat diplopia (5,0 %), uneliaisuus (8,0 %) ja oksentelu (4,6 %).

Eslikarbatsepiiniasetaatin haittavaikutusprofiili on yleisesti samanlainen kaikissa ikäryhmissä. 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä yleisimmät sellaiset haittavaikutukset, joita havaittiin eslikarbatsepiiniasetaattia saaneista potilaista useammalla kuin kahdella potilaalla, olivat diplopia (9,5 %), uneliaisuus (7,4 %), heitehuimaus (6,3 %), kouristukset (6,3 %) ja pahoinvointi (3,2 %) ja 12–18-vuotiaiden ikäryhmässä vastaavasti unettomuus (7,4 %), oksentelu (4,2 %), diplopia (3,2 %) ja uupumus (3,2 %). Zebinix-valmisteen turvallisuutta 6-vuotiailla ja sitä nuoremmilla lapsilla ei ole vielä varmistettu.

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuusprofiili oli yleisesti samanlainen aikuisilla ja pediatrisilla potilailla, paitsi agitaation (yleinen, 1,3 %) ja vatsakivun (yleinen, 2,1 %) osalta. Nämä olivat lapsilla yleisempiä kuin aikuisilla. Heitehuimaus, uneliaisuus, kiertoahuimaus, astenia, kävelyhäiriö, vapina, tasapainohäiriö, näön hämärtyminen, ripuli ja ihottuma olivat aikuisilla yleisimpiä kuin lapsilla. Hyponatremiaa raportoitiin esiintyneen vain aikuispotilailla. Allergista ihottumaa (melko harvinainen, 0,8 %) raportoitiin esiintyneen vain lapsipotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tahattoman eslikarbatsepiiniasetaatti-yliannoksen yhteydessä on havaittu keskushermoston oireita, kuten kiertoahuimausta (vertigo), kävelyn epävakautta ja hemiparalyysia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa annetaan tarpeen mukaan. Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit voidaan tarvittaessa poistaa elimistöstä tehokkaasti hemodialyysin avulla (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, karboksamidijohdokset, ATC-koodi: N03AF04

Vaikutusmekanismi

Eslikarbatsepiiniasetaatin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Elektrofysiologiset tutkimukset *in vitro* viittaavat kuitenkin siihen, että sekä eslikarbatsepiiniasetaatti että sen metaboliitit vakauttavat jänniteohjattujen natriumkanavien inaktivoitunutta tilaa ja estävät niiden palautumista aktivoituneeseen tilaan, ja estävätsiten yllä niiden toistuvaa neuroniarärsytystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eslikarbatsepiiniasetaatti ja sen vaikuttavat metaboliitit estivät kouristusten kehittymistä ei-kliinisissä malleissa, jotka ennustavat kouristuksia ehkäisevää tehoa ihmisessä. Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakologinen vaikutus ilmautuu ihmisessä pääasiassa vaikuttavan metaboliitin, eslikarbatsepiinin, välityksellä.

Kliininen teho

Aikuispotilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin teho liittämissä hoidossa on osoitettu neljässä vaiheen III kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa oli 1 703 partiaalista epilepsiaa sairastavaa aikuispotilasta, joiden epilepsia ei reagoanut hoitoon 1–3 samanaikaisesti annettuna epilepsialääkkeellä. Okskarbatsepiinin ja felbamaatin samanaikainen käyttö ei ollut näissä tutkimuksissa sallittua. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 400 mg (vain tutkimuksissa 301 ja 302), 800 mg ja 1200 mg kerran vuorokaudessa. Eslikarbatsepiiniasetaatti annoksilla 800 mg kerran vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa vähensi kohtaustiheyttä merkittävästi tehokkaammin kuin lumelääke 12 viikon mittaisen ylläpitojakson ajan. Niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla kohtausten esiintyvyys väheni $\geq 50\%$ (1 581 analysoitua tutkittavaa), oli lumelääkkeellä 19,3 %, eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 400 mg/vrk 20,8 %, eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 800 mg/vrk 30,5 % ja eslikarbatsepiiniasetaattiannoksilla 1200 mg/vrk 35,3 % vaiheen III tutkimuksissa.

Eslikarbatsepiiniasetaatin teho monoterapiassa on osoitettu kaksoissokkoutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella (säädellysti karbamatsepiinia vapauttava valmiste) kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 815 äskettäin diagnosoitua aikuispotilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 800 mg, 1200 mg ja 1600 mg kerran vuorokaudessa. Aktiivisen vertailuvalmisteen (säädellysti karbamatsepiinia vapauttava valmiste) annokset olivat 200 mg, 400 mg ja 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Kaikki tutkittavat satunnaistettiin samaan pienintä annosta; annosta nostettiin seuraavalle tasolle vain, jos tutkittavalla ilmeni epilepsia-kohtaus. 815 satunnaistetusta potilaasta 401 potilasta sai eslikarbatsepiiniasetaattia kerran vuorokaudessa [271 potilasta (67,6 %) jatkoi annoksella 800 mg, 70 potilasta (17,5 %) jatkoi annoksella 1200 mg ja 60 potilaan (15,0 %) annos oli 1600 mg]. Ensisijaisessa tehoanalyysissä, jossa hoidon lopettaneet katsottiin ei vastetta saaneiksi, eslikarbatsepiiniasetaattiryhmän tutkittavista 71,1 % ja säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa valmistetta saaneista tutkittavista 75,6 % katsottiin kohtauksettomiksi 26 viikkoa kestäneen arviointijakson aikana (keskimääräinen riskiero -4,28 %, 95 %:n luottamusväli: [-10,30; 1,74]). 26 viikkoa kestäneen arviointijakson aikana havaittu hoitovaste säilyi yli vuoden kestäneessä hoidossa 64,7 %:lla niistä eslikarbatsepiiniasetaattia saaneista tutkittavista ja 70,3 %:lla niistä säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa valmistetta saaneista tutkittavista, jotka katsottiin kohtauksettomiksi (keskimääräinen riskiero -5,46 %, 95 %:n luottamusväli: [-11,88; 0,97]). Tapahtumaan kuluneeseen aikaan perustuneessa hoidon epäonnistumisen (kohtausriski) analyysissä (Kaplan-Meierin analyysi ja Coxin regressio) kohtausriskin Kaplan-Meierin estimaatit olivat arviointijakson lopussa karbamatsepiinilla 0,06 ja eslikarbatsepiiniasetaatilla 0,12, ja yhden vuoden kuluttua riski oli suurentunut edelleen niin, että arvot olivat karbamatsepiinilla 0,11 ja eslikarbatsepiiniasetaatilla 0,19 ($p = 0,0002$).

Haittavaikutusten tai tehon puutteen vuoksi tapahtuvan tutkimuksen keskeyttämisen todennäköisyys yhden vuoden kohdalla oli eslikarbatsepiiniasetaatin osalta 0,26 ja karbamatsepiinia vapauttavaa valmisteen osalta 0,21.

Eslikarbatsepiiniasetaatin tehoa monoterapiaan siirtymisessä arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 365 aikuispotilasta, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla 1200 mg ja 1600 mg kerran vuorokaudessa. Kohtauksettomien potilaiden osuudet koko 10 viikkoa kestäneen monoterapiajakson aikana olivat toisessa tutkimuksessa 7,6 % (1600 mg) ja 8,3 % (1200 mg) ja toisessa 10,0 % (1600 mg) ja 7,4 % (1200 mg).

Iäkkäät potilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden liitännäishoitona paikallisalkuisten kohtausten hoitoon arvioitiin yhdessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa 72 iäkkäällä (≥ 65 -vuotiaalla) potilaalla 26 viikon ajan. Tulokset osoittavat, että haittavaikutusten esiintyvyys tässä potilasjoukossa (65,3 %) on samankaltainen kuin kaksoissokkoutettuihin epilepsiatutkimuksiin mukaan otetussa väestössä yleensä (66,8 %). Yleisimmät haittavaikutukset olivat heitehuimaus (12,5 %:lla tutkittavista), uneliaisuus (9,7 %), uupumus, kouristukset ja hyponatremia (kutakin 8,3 %), nenän ja nielun tulehdus (6,9 %) sekä ylähengitystieinfektiot (5,6 %). Tutkimuksen aloittaneista 72 tutkittavasta 50 tutkittavaa eli 69,4 % pysyi tutkimuksessa mukana 26 viikkoa kestäneen hoitajakson päättymiseen saakka (ks. kohta 4.2 koskien valmisteen käyttöä iäkkäiden potilaiden hoitoon). Eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä monoterapiana iäkkäille potilaille on vain vähän tietoa. Monoterapiatutkimuksissa eslikarbatsepiiniasetaattia on annettu vain muutamalle ($N = 27$) yli 65-vuotiaalle potilaalle.

Pediatriset potilaat

Eslikarbatsepiiniasetaatin tehoa ja turvallisuutta lasten liitännäishoitona paikallisalkuisen epilepsia-kohtausten hoitoon arvioitiin yhdessä vaiheen II tutkimuksessa 6–16-vuotiailla lapsilla ($N=123$) ja yhdessä vaiheen III tutkimuksessa 2–18-vuotiailla lapsilla ($N=304$). Molemmat tutkimukset olivat kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja ja niiden ylläpitohoito kesti 8 viikkoa (tutkimus 208) ja 12 viikkoa (tutkimus 305). Eslikarbatsepiiniasetaattia tutkittiin annoksilla, joiden suuruus oli 20 ja 30 mg/kg/vrk, ja suurin annettu määrä oli 1 200 mg/vrk. Tavoiteannos oli 30 mg/kg/vrk tutkimuksessa 208 ja 20 mg/kg/vrk tutkimuksessa 305. Annoksia voitiin säätää siedettävyyden ja hoitovasteen perusteella.

Vaiheen II tutkimuksessa toissijaisena tavoitteena oli tehon arviointi. Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot standardoitujen epilepsia-kohtausten esiintyvyydessä laskivat lähtötilanteesta ylläpitojaksolle merkitsevästi ($p < 0,001$) enemmän käytettäessä eslikarbatsepiiniasetaattia (ero -34,8 %) kuin käytettäessä lumelääkettä (ero -13,8 %). Eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 42 potilasta (50,6 %) kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli 10 potilasta (25,0 %) (standardoitujen epilepsia-kohtausten esiintyvyys väheni ≥ 50 %); tämä ryhmien välinen ero oli merkitsevä ($p = 0,009$).

Vaiheen III tutkimuksessa pienimmän neliösumman (LS) keskiarvojen laskujen ero standardoitujen epilepsia-kohtausten esiintyvyydessä karbatsepiiniasetaattia käytettäessä (ero -18,1 % lähtötilanteesta) poikkesi lumelääkkeen vastaavasta luvusta (ero -8,6 % lähtötilanteesta), mutta ei tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,2490$). Eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 41 potilasta (30,6 %) verrattuna lumelääkeryhmän 40 potilaaseen (31,0 %) (≥ 50 % lasku standardoitujen epilepsia-kohtausten esiintyvyydessä), mikä johti ei-merkitsevään eroon ($p = 0,9017$). Suoritettiin vaiheen III tutkimuksen *post-hoc*-alaryhmäanalyysyjä ikäryhmittäin ja yli 6-vuotiaiden osalta, samoin kuin annoksen mukaan. Yli 6-vuotiaiden lasten joukosta eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä hoitoon vastasi 36 potilasta (35,0 %) verrattuna lumelääkeryhmän 29 potilaaseen (30,2 %) ($p = 0,4759$) ja pienimmän neliösumman (LS) keskiarvojen lasku standardoitujen kohtausten esiintyvyydessä oli suurempi eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (-24,4 % vs. -10,5 %); tämä 13,9 prosentin ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,1040$). Tutkimuksessa 305 kaikkiaan 39 %:lla potilaista annos titrattiin ylöspäin suurimpaan mahdolliseen annokseen (30 mg/kg/vrk). Näiden joukosta, kun 6-vuotiaat ja sitä nuoremmat potilaat suljetaan pois, hoitoon vastasi eslikarbatsepiiniasetaattiryhmässä 14 potilasta (48,3 %) ja lumeryhmässä 11 potilasta (30,6 %)

($p = 0,1514$). Vaikka näiden *post-hoc*-alaryhmäanalyysien luotettavuus on vähäinen, tiedot viittaavat tehon ikä- ja annosriippuvaiseen suurenemiseen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zebinix-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien paikallisalkuisten epilepsiahoitojen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu lähes kokonaan eslikarbatsepiiniksi. Plasman eslikarbatsepiiniasetaattipitoisuus jää tavallisesti määritysrajan alapuolelle, kun valmiste annetaan suun kautta. Eslikarbatsepiinin C_{max} -arvo saavutetaan 2–3 tuntia annoksenannon jälkeen (t_{max}). Hyötyosuuden voidaan olettaa olevan suuri, koska virtsassa havaittu metaboliittimäärä vastasi yli 90 % eslikarbatsepiiniasetaattiannoksesta.

Jakautuminen

Eslikarbatsepiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on suhteellisen vähäistä (alle 40 %) ja pitoisuudesta riippumatonta. Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, etteivät varfariini, diatsepaami, digoksiini, fenytoiini ja tolbutamidi vaikuta merkittävästi sitoutumiseen plasman proteiineihin. Eslikarbatsepiini ei vaikuttanut merkittävästi varfariinin, diatsepaamin, digoksiinin, fenytoiinin ja tolbutamidin sitoutumiseen.

Biotransformaatio

Eslikarbatsepiiniasetaatti muuntuu elimistössä nopeasti ja tehokkaasti hydrolyyttisen ensikierron metabolian kautta tärkeimmäksi aktiiviseksi metaboliitiksi, eslikarbatsepiiniksi. Plasmassa esiintyvien pitoisuuksien vakaa tila saavutetaan 4–5 vuorokauden kuluttua kerran vuorokaudessa tapahtuneenannon jälkeen, mikä on yhdenmukainen sen noin 20–24 tunnin efektiivisen puoliintumisajan kanssa. Terveille koehenkilöille ja aikuisille epilepsiapotilaille tehdyissä tutkimuksissa eslikarbatsepiinin näennäinen puoliintumisaika oli terveissä koehenkilöissä 10–20 tuntia ja aikuisissa epilepsiapotilaissa 13–20 tuntia. Plasmassa esiintyvät vähäisemmät metaboliitit ovat R-likarbatsepiini ja okskarbatsepiini, joiden on osoitettu olevan aktiivisia, sekä eslikarbatsepiiniasetaatin glukuronihappokongaatit, eslikarbatsepiini, R-likarbatsepiini ja okskarbatsepiini.

Eslikarbatsepiiniasetaatti ei vaikuta sen omaan metaboliaan tai puhdistumaan.

Eslikarbatsepiini on heikko CYP3A4:n indusori ja sillä on CYP2C19:ää estäviä ominaisuuksia (kuten kohdassa 4.5 on esitetty).

Ihmisen tuoreilla maksasoluilla tehdyissä eslikarbatsepiinitutkimuksissa havaittiin UGT1A1-välitteisen glukuronidaation vähäistä induktiota.

Eliminaatio

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit eliminoituvat systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta muuttumattomana lääkeaineena ja glukuronidikongaatteina. Eslikarbatsepiini ja sen glukuronidit vastaavat yhteensä yli 90 % virtsaan erittyvästä koko metaboliittimäärästä, josta noin kaksi kolmasosaa on muuttumattomana lääkeaineena ja yksi kolmasosa glukuronidikongaattina.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikka on sekä terveissä koehenkilöissä että potilaissa lineaarinen ja suhteessa annokseen annosvälillä 400–1200 mg.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokineettiset ominaisuudet ovat edellä kuvatun kaltaiset iäkkäissä potilaissa, jos kreatiniinipuhdistuma on yli 60 ml/min (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit eliminoituvat systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta. Lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille tehty tutkimus osoitti, että puhdistuma on riippuvainen munuaisten toiminnasta. Zebinix-annoksen muuttamista hoidon aikana suositellaan, jos potilaan (yli 6-vuotiaan lapsen tai aikuispotilaan) kreatiniinipuhdistuma on <60 ml/min (ks. kohta 4.2).

Eslikarbatsepiiniasetaatin käyttöä 2–6-vuotiaille lapsille ei suositella. Tämän ikäisten lasten elimistö ei vielä pysty poistamaan sitä tarpeeksi hyvin.

Eslikarbatsepiiniasetaatin metaboliitit voidaan poistaa plasmasta hemodialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa ja metaboliaa tutkittiin terveille koehenkilöille ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville suun kautta toistuvasti annettujen annosten jälkeen. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ei vaikuttanut eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaan. Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 4.2).

Eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien elimistössä ei ole tutkittu.

Sukupuoli

Terveille koehenkilöille ja potilaille tehdyt tutkimukset osoittivat, ettei sukupuoli vaikuta eslikarbatsepiiniasetaatin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Samoin kuin aikuisilla eslikarbatsepiiniasetaatti muuttuu suuressa määrin eslikarbatsepiiniksi. Eslikarbatsepiiniasetaatin pitoisuudet plasmassa jäävät yleensä suun kautta annon jälkeen kvantitointirajan alle. Eslikarbatsepiinin C_{max} saavutetaan 2–3 tunnin kuluessa annoksesta (t_{max}). Lapsen painolla osoitettiin olevan vaikutusta jakautumistilavuuteen ja puhdistumaan. Lisäksi painosta riippumaton iän roolia ei voitu sulkea pois eslikarbatsepiiniasetaatin suhteen etenkin nuorimmalla ikäryhmällä (2–6-vuotiaat).

6-vuotiaat ja sitä nuoremmat lapset

Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että 2–6-vuotiaiden lasten ryhmässä annosten on oltava suuruudeltaan 27,5 mg/kg/vrk ja vastaavasti 40 mg/kg/vrk, jotta niillä saavutettaisiin yli 6-vuotiaiden lasten terapeuttisia annoksia 20 ja 30 mg/kg/vrk vastaavat altistukset.

Yli 6-vuotiaat lapset

Populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että keskenään vertailukelpoiset eslikarbatsepiinialtistukset havaitaan yli 6-vuotiailla lapsilla kerran päivässä annetuilla

eslikarbatsepiiniannoksilla 20 ja 30 mg/kg/vrk ja aikuisilla vastaavasti annoksilla 800 ja 1200 mg (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa havaitut haittavaikutukset ilmenivät altistuksilla, jotka ovat huomattavasti pienempiä kuin kliiniset altistukset eslikarbatsepiinille (eslikarbatsepiiniasetaatin pääasiallinen ja farmakologisesti aktiivinen metaboliitti). Verrannolliseen altistukseen perustuvia turvallisuusmarginaaleja ei siksi ole tutkittu.

Rotilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa havaittiin näyttöä munuaistoksisuudesta, mutta sitä ei havaittu hiirillä tai koirilla tehdyissä tutkimuksissa, mikä on yhdenmukaista tällä lajilla esiintyvän spontaanin kroonisen etenevän nefropatian pahenemisen kanssa.

Hiirillä ja rotilla toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta mittaavissa tutkimuksissa havaittiin maksan sentrilobulaarista hypertrofiaa, ja hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa maksakasvainten esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen. Nämä havainnot sopivat maksan mikrosomaalisten entsyymien induktioon, jota on havaittu myös eslikarbatsepiiniasetaattia saavissa potilaissa.

Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset

Nuorilla koirilla toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa toksisuusprofiili oli vertailukelpoinen täysikasvuisilla eläimillä havaitun profiilin kanssa. 10 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin suuria annoksia naaraille, havaittiin luukudoksen mineraalipitoisuuden laskua ja luustoalueen ja/tai luuntiheyden pienenemistä lannerangassa ja/tai reisiluussa altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin eslikarbatsepiinin kliininen altistus lapsilla.

Eslikarbatsepiiniasetaatilla tehdyt geenitoksisuutta koskevat tutkimukset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Naarasrotilla havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä. Hiirillä tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa todettiin alkuiden kiinnittymisen ja ja elävien sikiöiden määrän vähenemistä, mikä saattaa myös viitata siihen, että lääkeaine vaikuttaisi naaraiden hedelmällisyyteen, tosin keltarauhasten määrää ei tutkittu. Eslikarbatsepiiniasetaatti ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaneilla, mutta aiheutti luustopoikkeavuuksia hiirellä. Hiirillä, rotilla ja kaneilla tehdyissä sikiötoksisuustutkimuksissa havaittiin luutumisen viivästymistä, sikiöiden pienikokoisuutta ja luusto- ja sisäelinten pieniä poikkeavuuksia emolle toksisilla annoksilla. F1-sukupolven sukupuolisessa kehityksessä havaittiin viivästymistä hiirillä ja rotilla tehdyissä peri-/postnataalisissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ksantaanikumi (E415)

Makrogoli-100 stearaatti

Metyyli parahydroksibentsoaatti (E218)

Sakkariininaatrium (E954)

Keinotekoinen tutti frukti –makuaine (sisältää maltodekstriiniä, propyleeniglykolia, luonnollista ja keinotekoista aromia sekä arabikumia (E414))

Lääkeaineen makua peittävä makuaine (sisältää propyleeniglykolia ja luonnollista ja keinotekoista aromia)

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avaamisen jälkeen: 2 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kartonkirasiaan pakattu, lapsiturvallisella HDPE-sulkimella varustettu ruskea lasipullo, joka sisältää 200 ml oraalisuspensiota. Jokaisessa kartonkirasiassa on myös 10 ml:n polypropyleeniruisku, jonka mitta-asteikossa on merkinnät 0,2 ml:n välein, sekä pullonkaulaan asetettava, kopolymeeristä valmistettu tulppa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/024

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. huhtikuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. tammikuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7) kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä;
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

20 tai 60 tabletin rasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 200 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg eslikarbatsepiiniasetattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 tablettia
60 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/021 20 tablettia - PVC/ALU-läpipainopakkaus
EU/1/09/514/022 60 tablettia - PVC/ALU-läpipainopakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

zebinix 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen
(vain ulkopakkaukseen)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:
(vain ulkopakkaukseen)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PVC/ALU-läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 200 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BIAL

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

60 tabletin HPDE-purkin ulkopakkaus ja HPDE-purkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 200 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg eslikarbatsepiiniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/023

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

zebinix 200 mg

(vain ulkopakkaukseen)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen
(vain ulkopakkaukseen)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

(vain ulkopakkaukseen)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

7, 14 tai 28 tabletin rasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 400 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 400 mg eslikarbatsepiiniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 tablettia
14 tablettia
28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

zebinix 400 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen
(vain ulkopakkaukseen)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:
(vain ulkopakkaukseen)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ALU/ALU-läpipainopakkaus
PVC/ALU-läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 400 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BIAL

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

30 tai 60 tabletin rasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 600 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 600 mg eslikarbatsepiiniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia
60 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/007 30 tablettia - ALU/ALU-läpipainopakkaus
EU/1/09/514/008 60 tablettia - ALU/ALU-läpipainopakkaus
EU/1/09/514/009 30 tablettia - PVC/ALU-läpipainopakkaus
EU/1/09/514/010 60 tablettia - PVC/ALU-läpipainopakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

zebinix 600 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen
(vain ulkopakkaukseen)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:
(vain ulkopakkaukseen)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ALU/ALU-läpipainopakkaus
PVC/ALU-läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 600 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BIAL

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

90 tabletin HPDE-purkin ulkopakkaus ja HPDE-purkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 600 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 600 mg eslikarbatsepiiniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/011

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

zebinix 600 mg

(vain ulkopakkaukseen)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen
(vain ulkopakkaukseen)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

(vain ulkopakkaukseen)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

20, 30, 60 tai 90 tabletin rasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 800 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 800 mg eslikarbatsepiiniasetattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 tablettia
30 tablettia
60 tablettia
90 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

zebinix 800 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen
(vain ulkopakkaukseen)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:
(vain ulkopakkaukseen)

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ALU/ALU-läpipainopakkaus
PVC/ALU-läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 800 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BIAL

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

90 tabletin HPDE-purkin ulkopakkaus ja HPDE-purkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 800 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 800 mg eslikarbatsepiiniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/020

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

zebinix 800 mg

(vain ulkopakkaukseen)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen
(vain ulkopakkaukseen)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

(vain ulkopakkaukseen)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerrannaispakkausten ulkokartonki (blue box mukaan lukien)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 800 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 800 mg eslikarbatsepiiniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 180 tablettia (kaksi 90 tabletin pakkausta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/025-026

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

zebinix 800 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen
(vain ulkopakkaukseen)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kerrannaispakkausten välikartonki (ilman blue boxia)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zebinix 800 mg tabletit
Eslikarbatsepiiniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 800 mg eslikarbatsepiiniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

90 tablettia. Kerrannaispakkauksen osa. Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/025-026

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

zebinix 800 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen
(vain ulkopakkaukseen)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Ulkopakkaus / pullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zebinix 50 mg oraalisuspensio
Eslikarbatsepiiniasetatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra oraalisuspensiota sisältää 50 mg eslikarbatsepiiniasetattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää metyyli parahydroksibentsoattia (E218) ja sulfiitteja
Katso lisätietoja pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

oraalisuspensio

200 ml:n pullo
mittaruisku (10 ml) vain **ulkopakkaus**)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Ravista hyvin ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Avaamisen jälkeen oraalisuspensiota saa käyttää korkeintaan 2 kuukauden ajan

Avauspäivämäärä: ---/---/---

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/514/024

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

zebinix 50 mg/ml

(vain ulkopakkaukseen)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen
(vain ulkopakkaukseen)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

(vain ulkopakkaukseen)

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zebinix 200 mg tabletit eslikarbatsepiiniasetaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zebinix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zebinix-tabletteja
3. Miten Zebinix-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zebinix-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zebinix on ja mihin sitä käytetään

Zebinix sisältää vaikuttavana aineena eslikarbatsepiiniasetaattia.

Zebinix-tabletit kuuluvat epilepsialääkkeisiin, joita käytetään epilepsian hoitoon. Epilepsia on sairaus, jossa potilaalla esiintyy toistuvia kouristuskohtauksia.

Zebinix-tabletteja käytetään

- yksinään (monoterapiana) aikuisille potilaille, joilla on äskettäin todettu epilepsia
- muiden epilepsialääkkeiden kanssa (liitännäishoitona) yli 6-vuotiaiden lasten, nuorten ja aikuisten potilaiden hoitoon, kun heillä esiintyy aivojen tiettyyn osaan vaikuttavia kouristuskohtauksia (partiaalisia kouristuksia). Näihin kouristuskohtauksiin saattaa liittyä kouristuksia, jotka vaikuttavat koko aivoihin (toissijaisesti yleistyvä kohtaus).

Lääkäri on määrännyt sinulle Zebinix-tabletteja kouristuskohtausten esiintymistiheyden vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zebinix-tabletteja

Älä ota Zebinix-tabletteja:

- jos olet allerginen eslikarbatsepiiniasetaatille, toiselle karboksamidijohdokselle (esim. karbamatsepiinille tai okskarbatsepiinille, joita käytetään epilepsian hoitoon) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tietyntyyppisiä sydämen rytmihäiriöitä (toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksia).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zebinix-tabletteja.

Ota heti yhteyttä lääkäriin:

- jos sinulla on rakkuloita tai ihon ja/tai limakalvojen kuoriutumista, ihottumaa, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, huulten, kasvojen, silmäluomien, kurkun tai kielen turpoamista. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.
- jos sinulla esiintyy sekavuutta, kouristusten pahenemista tai tajunnantason alenemista, jotka voivat olla merkkejä veren liian pienestä suolapitoisuudesta.

Kerro lääkärille:

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä. Lääkäriin on ehkä syytä muuttaa annosta. Zebinix-tabletteja ei suositella vaikeaa munuaissairautta sairastaville.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä. Zebinix-tabletteja ei suositella potilaille, joilla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä.
- jos käytät jotakin lääkettä, joka voi aiheuttaa PR-ajan pitenemiseksi kutsuttuja EKG:n (sydänsähkökäyrän) poikkeavuuksia. Jos et ole varma, onko käyttämilläsi lääkkeillä tällainen vaikutus, keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- jos sinulla on sydänsairaus, kuten sydämen vajaatoimintaa tai sydänkohtaus tai sydämen rytmihäiriöitä.
- jos sinulla esiintyy kohtauksia, joissa sähköinen purkaus leviää molemmille aivopuoliskoille.

Pienellä osalla epilepsialääkkeiden käyttäjistä on todettu esiintyneen itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai itsemurhasta). Jos sinulla esiintyy tällaisia ajatuksia Zebinix-hoidon aikana, ota heti yhteyttä lääkäriisi.

Zebinix saattaa aiheuttaa huimauksen ja/tai uneliaisuuden tunnetta, etenkin hoidon alussa. Ole erityisen varovainen Zebinix-hoidon aikana välttääksesi tapaturmaiset vammat, kuten kaatumiset.

Ole erityisen varovainen Zebinix-tablettien käytössä:

Zebinix-tabletteja niiden markkinoille tulon jälkeen käyttäneillä potilailla on raportoitu vakavia ja mahdollisesti hengenvaarallisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysia ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS).

Jos sinulle kehittyi vakava ihottuma tai muunlaisia iho-oireita (ks. kohta 4), lopeta Zebinix-tablettien ottaminen, ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai hakeudu heti lääkärin hoitoon.

Karbamatsepiinin tai sen sukuisten yhdisteiden käyttöön liittyvien vakavien ihoreaktioiden riski Hankaalaista tai thaimaalaista syntyperää olevilla potilailla voidaan ennakoida verikokeen avulla. Lääkäri kertoo sinulle, onko ennen Zebinix-hoidon aloittamista tarpeen ottaa verikoe.

Lapset

Zebinix-tabletteja ei saa antaa 6-vuotiaalle tai sitä nuoremmille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Zebinix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Näin on toimittava siltä varalta, että jokin niistä vaikuttaa Zebinix-tablettien vaikutukseen tai Zebinix-tabletit vaikuttavat toisen lääkkeen vaikutukseen.

Kerro lääkärille, jos käytät:

- fenytoiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa.
- karbamatsepiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa ja seuraavia Zebinix-tablettien haittavaikutuksia voi esiintyä useammin: kahtena näkeminen, epänormaali koordinaatio ja huimaus.
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (kuten ehkäisytabletit), koska Zebinix saattaa heikentää niiden tehoa.
- simvastatiinia (veren kolesterolipitoisuutta pienentävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa.
- rosuvastatiinia, joka on veren kolesterolipitoisuutta pienentävä lääke.

- varfariini-nimistä verenhennuslääkettä.
- trisyklisiä masennuslääkkeitä, esim. amitriptyliiniä.
- älä käytä okskarbatsapiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke) Zebinix-hoidon aikana, koska ei tiedetä, onko näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö turvallista.

Katso raskauden ehkäisystä annetut ohjeet kohdasta Raskaus ja imetys.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsapiiniasetaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Tutkimuksissa on osoitettu, että epilepsialääkkeitä käyttävien naisten lapsilla on suurentunut syntymävikojen vaara. Tehokasta epilepsialääkitystä ei toisaalta saa keskeyttää, koska sairauden paheneminen on haitallista sekä äidille että sikiölle.

Älä imetä Zebinix-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyykö lääkeaine rintamaitoon.

Zebinix voi heikentää hormonaalisen ehkäisyn, kuten ehkäisytablettien, tehoa. Siksi Zebinix-hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron ajan suositellaan käyttämään muuntyyppistä turvallista ja luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zebinix saattaa aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja vaikuttaa näkökykyysi, etenkin hoidon alussa. Jos tällaista esiintyy, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Zebinix-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aikuiset

Annostus hoitoa aloitettaessa

400 mg kerran vuorokaudessa yhden tai kahden viikon ajan ennen annoksen suurentamista ylläpitoannokseen. Lääkäri päättää, käytätkö tätä annosta yhden viikon vai kaksi viikkoa.

Ylläpitoannos

Tavanomainen ylläpitoannos on 800 mg kerran vuorokaudessa.

Annoksesi voidaan suurentaa 1200 mg:aan kerran vuorokaudessa sen mukaan millaisen vasteen saat Zebinix-hoitoon. Jos käytät Zebinix-tabletteja yksinään, lääkäri voi katsoa sinun hyötyvän annoksesta 1600 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä

Jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, sinulle määrätään tavallisesti pienempi Zebinix-annos. Lääkäri määrittelee sinulle sopivan annoksen. Zebinix-tablettien käyttöä ei suositella, jos sinulla on vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Jos olet iäkäs ja käytät Zebinix-tabletteja yksinään, 1600 mg:n annos ei sovellu sinulle.

Yli 6-vuotiaat lapset

Annostus hoitoa aloitettaessa

Aloitusannos on 10 mg kehon painokiloa kohden kerran vuorokaudessa yhden tai kahden viikon ajan ennen suurentamista ylläpitoannokseen.

Ylläpitoannos

Annos voidaan suurentaa 10 mg:lla kehon painokiloa kohden kahden viikon välein ja enintään 30 mg:lla painokiloa kohden sen mukaan millaisen vasteen lapsi saa Zebinix-hoitoon. Suurin sallittu annos 1 200 mg kerran vuorokaudessa.

Lapset, joiden paino \geq 60 kg

Lasten, joiden paino on 60 kg tai enemmän, pitää ottaa aikuisten annos.

Tämän lääkkeen muu lääkemuofo, kuten oraalisuspensio, voi olla sopivampi lapsille. Kysy lisätietoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Antotapa ja antoreitti

Zebinix otetaan suun kautta. Niele tabletti vesilasillisen kanssa.

Zebinix-tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Jos otat enemmän Zebinix-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän Zebinix-tabletteja kuin sinun pitäisi, olosi voi tuntua epävakaalta, kävely voi olla epävakaata tai voit tuntea lihasteikkoutta toisella puolella kehoa. Ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalan ensiapuun tai päivystyspoliklinikalle. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri näkee, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Zebinix-tabletteja

Jos unohdat ottaa tabletin, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa tavanomaiseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Zebinix-tablettien käytön

Älä lopeta tablettien ottamista äkillisesti. Jos lopetat hoidon äkillisesti, siitä aiheutuu kouristuskohtausten tihtentymisen vaara. Lääkäri päättää, miten pitkään sinun on otettava Zebinix-tabletteja. Jos lääkäri päättää, että Zebinix-hoitosi lopetetaan, annosta pienennetään yleensä vähitellen. On tärkeää, että hoito toteutetaan lääkärin määräämällä tavalla, koska muussa tapauksessa oireet voivat pahentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavat haittavaikutukset voivat olla hyvin vakavia. Jos niitä ilmaantuu, lopeta Zebinix-tablettien ottaminen ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalaan, koska saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- rakkuloita tai ihon ja/tai limakalvojen kuoriutumista, ihottumaa, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, huulten, kasvojen, silmäluomien, kurkun tai kielen äkillistä turpoamista. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Hyvin yleisiä (useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä) haittavaikutuksia ovat:

- huimauksen tai unisuuden tunne.

Yleisiä (enintään 1 henkilöllä kymmenestä) haittavaikutuksia ovat:

- horjumisen tunne tai pyörimisen tai leijumisen tunne
- pahoinvointi tai oksentelu

- päänsärky
- ripuli
- kahtena näkeminen tai näön hämärtyminen
- keskittymisvaikeudet
- energian puutteen tai väsymyksen tunne
- vapina
- ihottuma
- matala natriumpitoisuus verikokeissa
- ruokahaluttomuus
- univaikeudet
- liikkeiden koordinoituvaikeudet (ataksia).

Melko harvinaisia (enintään 1 henkilöllä sadasta) haittavaikutuksia ovat:

- kömpelyys
- allergia
- ummetus
- kouristuskohtaukset
- kilpirauhasen vajaatoiminta. Oireita ovat pienentynyt kilpirauhashormonipitoisuus (todetaan verikokeen avulla), kylmän sietokyvyttömyys, kielen suurentuminen, ohuet ja hauraat kynnet sormissa tai ohuet ja hauraat hiukset sekä alhainen ruumiinlämpö.
- maksan toimintahäiriöt
- korkea tai vaarallisen korkeaksi kohonnut verenpaine
- alhainen verenpaine tai verenpaineen aleneminen seisomaan noustaessa
- verikoetulosten osoittama veren alhainen suolapitoisuus (myös kloridipitoisuus) tai veren punasolujen väheneminen
- elimistön kuivuminen
- silmien liikkeiden muutokset, näön sumeneminen tai silmien punoitus
- kaatumiset
- palovamma
- huonomuistisuus tai unohtelu
- itkuisuus, masentuneisuus, hermostuneisuus tai sekavuus, mielenkiinnon tai tunteiden puuttuminen
- kyvyttömyys puhua tai kirjoittaa tai ymmärtää puhuttua tai kirjoitettua kieltä
- kiihtymys
- tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö
- ärtyisyys
- mielialan muutokset tai aistiharhat
- puhevaikeudet
- nenäverenvuoto
- rintakipu
- kihelmöinti ja/tai puutumisen tunne jossakin kehon osassa
- migreeni
- kirvelyn tunne
- kosketusaistin poikkeavuudet
- hajuaistin häiriöt
- korvien soiminen
- kuulovaikeudet
- jalkojen ja käsivarsien turpoaminen
- närästys, vatsavaivat, vatsakipu, vatsan turvotus ja epämiellyttävä olo vatsassa tai suun kuivuminen
- hiilenmustat (tummat) ulosteet
- ientulehdus tai hammassärky
- hikoilu tai ihon kuivuminen

- kutina
- ihomuutokset (esim. punainen iho)
- hiustenlähtö
- virtsatieinfektio
- yleinen heikotus, huonovointisuus tai vilunväristykset
- painon lasku
- lihaskipu, raajakipu, lihasheikkous
- luun aineenvaihdunnan häiriö
- suurentunut luuston proteiinien pitoisuus
- punastuminen, kylmät raajat
- hidastunut tai epäsäännöllinen sydämensyke
- erittäin voimakas uneliaisuuden tunne
- tokkuraisuus
- neurologinen liikehäiriö, jossa lihakset supistelevat aiheuttaen nykiviä ja toistuvia liikkeitä tai poikkeavia asentoja. Oireita ovat vapina, kipu, krampit
- lääkeaineesta aiheutuvat myrkytysoireet
- ahdistuneisuus.

Tuntemattomia (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) haittavaikutuksia ovat:

- verihitulaiden määrän väheneminen, mikä suurentaa verenvuotojen ja mustelmien muodostumisen vaaraa
- vaikea selkä- ja mahakipu (joka aiheutuu haimatulehduksesta)
- veren valkosolujen väheneminen, minkä vuoksi infektioiden esiintyminen on todennäköisempää
- punoittavat kokardimaiset täplät tai pyöreät läiskät (keskikohdassa on usein rakkuloita) vartalolla, ihon kuoriutumisen, suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumat, silmien punoitus ja turpoaminen; näitä voivat edeltää kuume ja/tai flunssan kaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- alkuvaiheessa flunssan kaltaiset oireet ja ihottuma kasvoissa, joita seuraa laajalle levinnyt ihottuma, kuume, kohonnut maksaentsyymipitoisuus, verenkuivan poikkeavuudet (eosinofilia), suurentuneet imusolmukkeet ja löydökset muissa elimissä (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, jota kutsutaan myös nimellä DRESS eli lääkeyliherkkyydestä johtuva reaktio)
- vakava allerginen reaktio, josta aiheutuu kasvojen, kurkun, käsien, jalkaterien, nilkkojen tai säärtien alaosan turpoamista
- nokkosihottuma (kutiseva ihottuma).

Zebinix-tablettien käyttöön liittyy muutoksia EKG:ssä (sydänsähkökäyrässä) PR-ajan pidentymisenä. Tähän EKG-muutokseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. pyörtymistä ja sydämen harvalyöntisyyttä) voi esiintyä.

Rakenteeltaan samankaltaisten epilepsialääkkeiden karbamatsepiinin ja okskarbatsepiinin yhteydessä on raportoitu luun aineenvaihdunnan häiriöitä, kuten osteopeniaa, osteoporoosia (luukatoa) ja murtumia. Jos käytät pitkäaikaista epilepsialääkitystä, sinulla on aiempi osteoporoosi tai käytät steroideja, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zebinix-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa, purkissa ja kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zebinix sisältää

- Vaikuttava aine on eslikarbatsepiiniasetaatti. Yksi tabletti sisältää 200 mg eslikarbatsepiiniasetaattia.
- Muut aineet ovat povidoni K29/32, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zebinix 200 mg tabletit ovat valkoisia ja pitkänomaisia. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu 'ESL 200' ja toisella puolella on jakouurre. Tabletin pituus on 11 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Tabletit ovat läpipainopakkauksissa, jotka on pakattu 20 tai 60 tablettia sisältäviin kartonkisiin ulkopakkauksiin, tai 60 tablettia sisältävissä lapsiturvallisella sulkimella varustetuissa HDPE-purkeissa, jotka on pakattu kartonkiseen ulkopakkaukseen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

България

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

Magyarország

Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0)845 676 1400
(Nagy-Britannia)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

Malta

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

Danmark

Nederland

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti

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

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

Κύπρος

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

Latvija

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

Eisai B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

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

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KKK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zebinix 400 mg tabletit eslikarbatsepiiniasetaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zebinix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zebinix-tabletteja
3. Miten Zebinix-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zebinix-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zebinix on ja mihin sitä käytetään

Zebinix sisältää vaikuttavana aineena eslikarbatsepiiniasetaattia.

Zebinix-tabletit kuuluvat epilepsialääkkeisiin, joita käytetään epilepsian hoitoon. Epilepsia on sairaus, jossa potilaalla esiintyy toistuvia kouristuskohtauksia.

Zebinix-tabletteja käytetään

- yksinään (monoterapiana) aikuisille potilaille, joilla on äskettäin todettu epilepsia
- muiden epilepsialääkkeiden kanssa (liitännäishoitona) yli 6-vuotiaiden lasten, nuorten ja aikuisten potilaiden hoitoon, kun heillä esiintyy aivojen tiettyyn osaan vaikuttavia kouristuskohtauksia (partiaalisia kouristuksia). Näihin kouristuskohtauksiin saattaa liittyä kouristuksia, jotka vaikuttavat koko aivoihin (toissijaisesti yleistyvä kohtaus).

Lääkäri on määrännyt sinulle Zebinix-tabletteja kouristuskohtausten esiintymistiheyden vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zebinix-tabletteja

Älä ota Zebinix-tabletteja:

- jos olet allerginen eslikarbatsepiiniasetaatille, toiselle karboksamidijohdokselle (esim. karbamatsepiinille tai okskarbatsepiinille, joita käytetään epilepsian hoitoon) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tietyntyyppisiä sydämen rytmihäiriöitä (toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksia).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zebinix-tabletteja.

Ota heti yhteyttä lääkäriin:

- jos sinulla on rakkuloita tai ihon ja/tai limakalvojen kuoriutumista, ihottumaa, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, huulten, kasvojen, silmäluomien, kurkun tai kielen turpoamista. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.
- jos sinulla esiintyy sekavuutta, kouristusten pahenemista tai tajunnantason alenemista, jotka voivat olla merkkejä veren liian pienestä suolapitoisuudesta.

Kerro lääkärille:

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä. Lääkäriin on ehkä syytä muuttaa annosta. Zebinix-tabletteja ei suositella vaikeaa munuaissairautta sairastaville.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä. Zebinix-tabletteja ei suositella potilaille, joilla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä.
- jos käytät jotakin lääkettä, joka voi aiheuttaa PR-ajan pitenemiseksi kutsuttuja EKG:n (sydänsähkökäyrän) poikkeavuuksia. Jos et ole varma, onko käyttämilläsi lääkkeillä tällainen vaikutus, keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- jos sinulla on sydänsairaus, kuten sydämen vajaatoimintaa tai sydänkohtaus tai sydämen rytmihäiriöitä.
- jos sinulla esiintyy kohtauksia, joissa sähköinen purkaus leviää molemmille aivopuoliskoille.

Pienellä osalla epilepsialääkkeiden käyttäjistä on todettu esiintyneen itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai itsemurhasta). Jos sinulla esiintyy tällaisia ajatuksia Zebinix-hoidon aikana, ota heti yhteyttä lääkäriisi.

Zebinix saattaa aiheuttaa huimauksen ja/tai uneliaisuuden tunnetta, etenkin hoidon alussa. Ole erityisen varovainen Zebinix-hoidon aikana välttääksesi tapaturmaiset vammat, kuten kaatumiset.

Ole erityisen varovainen Zebinix-tablettien käytössä:

Zebinix-tabletteja niiden markkinoille tulon jälkeen käyttäneillä potilailla on raportoitu vakavia ja mahdollisesti hengenvaarallisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysia ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS).

Jos sinulle kehittyi vakava ihottuma tai muunlaisia iho-oireita (ks. kohta 4), lopeta Zebinix-tablettien ottaminen, ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai hakeudu heti lääkärin hoitoon.

Karbamatsepiinin tai sen sukuisten yhdisteiden käyttöön liittyvien vakavien ihoreaktioiden riski Hankaalaista tai thaimaalaista syntyperää olevilla potilailla voidaan ennakoida verikokeen avulla. Lääkäri kertoo sinulle, onko ennen Zebinix-hoidon aloittamista tarpeen ottaa verikoe.

Lapset

Zebinix-tabletteja ei saa antaa 6-vuotiaille tai sitä nuoremmille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Zebinix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Näin on toimittava siltä varalta, että jokin niistä vaikuttaa Zebinix-tablettien vaikutukseen tai Zebinix-tabletit vaikuttavat toisen lääkkeen vaikutukseen.

Kerro lääkärille, jos käytät:

- fenytoiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa.
- karbamatsepiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa ja seuraavia Zebinix-tablettien haittavaikutuksia voi esiintyä useammin: kahtena näkeminen, epänormaali koordinaatio ja huimaus.
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (kuten ehkäisytabletit), koska Zebinix saattaa heikentää niiden tehoa.
- simvastatiinia (veren kolesterolipitoisuutta pienentävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa.
- rosuvastatiinia, joka on veren kolesterolipitoisuutta pienentävä lääke.

- varfariini-nimistä verenhennuslääkettä.
- trisyklisiä masennuslääkkeitä, esim. amitriptyliiniä.
- älä käytä okskarbatsepiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke) Zebinix-hoidon aikana, koska ei tiedetä, onko näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö turvallista.

Katso raskauden ehkäisystä annetut ohjeet kohdasta Raskaus ja imetys.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Tutkimuksissa on osoitettu, että epilepsialääkkeitä käyttävien naisten lapsilla on suurentunut syntymävikojen vaara. Tehokasta epilepsialääkitystä ei toisaalta saa keskeyttää, koska sairauden paheneminen on haitallista sekä äidille että sikiölle.

Älä imetä Zebinix-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyykö lääkeaine rintamaitoon.

Zebinix voi heikentää hormonaalisen ehkäisyn, kuten ehkäisytablettien, tehoa. Siksi Zebinix-hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron ajan suositellaan käyttämään muuntyyppistä turvallista ja luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zebinix saattaa aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja vaikuttaa näkökykyysi, etenkin hoidon alussa. Jos tällaista esiintyy, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Zebinix-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aikuiset

Annostus hoitoa aloitettaessa

400 mg kerran vuorokaudessa yhden tai kahden viikon ajan ennen annoksen suurentamista ylläpitoannokseen. Lääkäri päättää, käytätkö tätä annosta yhden viikon vai kaksi viikkoa.

Ylläpitoannos

Tavanomainen ylläpitoannos on 800 mg kerran vuorokaudessa.

Annoksesi voidaan suurentaa 1200 mg:aan kerran vuorokaudessa sen mukaan millaisen vasteen saat Zebinix-hoitoon. Jos käytät Zebinix-tabletteja yksinään, lääkäri voi katsoa sinun hyötyvän annoksesta 1600 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä

Jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, sinulle määrätään tavallisesti pienempi Zebinix-annos. Lääkäri määrittelee sinulle sopivan annoksen. Zebinix-tablettien käyttöä ei suositella, jos sinulla on vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä.

lääkkäät (yli 65-vuotiaat)

Jos olet iäkäs ja käytät Zebinix-tabletteja yksinään, 1600 mg:n annos ei sovellu sinulle.

Yli 6-vuotiaat lapset

Annostus hoitoa aloitettaessa

Aloitusannos on 10 mg kehon painokiloa kohden kerran vuorokaudessa yhden tai kahden viikon ajan ennen suurentamista ylläpitoannokseen.

Ylläpitoannos

Annos voidaan suurentaa 10 mg:lla kehon painokiloa kohden kahden viikon välein ja enintään 30 mg:lla painokiloa kohden sen mukaan millaisen vasteen lapsi saa Zebinix-hoitoon. Suurin sallittu annos 1 200 mg kerran vuorokaudessa.

Lapset, joiden paino \geq 60 kg

Lasten, joiden paino on 60 kg tai enemmän, pitää ottaa aikuisten annos.

Tämän lääkkeen muu lääkekuoto, kuten oraalisuspensio, voi olla sopivampi lapsille. Kysy lisätietoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Antotapa ja antoreitti

Zebinix otetaan suun kautta. Niele tabletti vesilasillisen kanssa.

Zebinix-tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Tabletissa on jakouurre osiin jakamisen helpottamiseksi, jos sinulla on vaikeuksia niellä se kokonaisena.

Jos otat enemmän Zebinix-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän Zebinix-tabletteja kuin sinun pitäisi, olosi voi tuntua epävakaalta, kävely voi olla epävakaa tai voit tuntea lihasteikkoutta toisella puolella kehoa. Ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalan ensiapuun tai päivystyspoliklinikalle. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri näkee, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Zebinix-tabletteja

Jos unohdat ottaa tabletin, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa tavanomaiseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Zebinix-tablettien käytön

Älä lopeta tablettien ottamista äkillisesti. Jos lopetat hoidon äkillisesti, siitä aiheutuu kouristuskohtausten tihtymisen vaara. Lääkäri päättää, miten pitkään sinun on otettava Zebinix-tabletteja. Jos lääkäri päättää, että Zebinix-hoitosi lopetetaan, annosta pienennetään yleensä vähitellen. On tärkeää, että hoito toteutetaan lääkärin määräämällä tavalla, koska muussa tapauksessa oireet voivat pahentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavat haittavaikutukset voivat olla hyvin vakavia. Jos niitä ilmaantuu, lopeta Zebinix-tablettien ottaminen ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalaan, koska saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- rakkuloita tai ihon ja/tai limakalvojen kuoriutumista, ihottumaa, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, huulten, kasvojen, silmäluomien, kurkun tai kielen äkillistä turpoamista. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Hyvin yleisiä (useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä) haittavaikutuksia ovat:

- huimauksen tai unisuuden tunne.

Yleisiä (enintään 1 henkilöllä kymmenestä) haittavaikutuksia ovat:

- horjumisen tunne tai pyörimisen tai leijumisen tunne
- pahoinvointi tai oksentelu
- päänsärky
- ripuli
- kahtena näkeminen tai näön hämärtyminen
- keskittymisvaikeudet
- energian puutteen tai väsymyksen tunne
- vapina
- ihottuma
- matala natriumpitoisuus verikokeissa
- ruokahaluttomuus
- univaikeudet
- liikkeiden koordinoituvaikeudet (ataksia).

Melko harvinaisia (enintään 1 henkilöllä sadasta) haittavaikutuksia ovat:

- kömpelyys
- allergia
- ummetus
- kouristuskohtaukset
- kilpirauhasen vajaatoiminta. Oireita ovat pienentynyt kilpirauhashormonipitoisuus (todetaan verikokeen avulla), kylmän sietokyvyttömyys, kielen suurentuminen, ohuet ja hauraat kynnet sormissa tai ohuet ja hauraat hiukset sekä alhainen ruumiinlämpö.
- maksan toimintahäiriöt
- korkea tai vaarallisen korkeaksi kohonnut verenpaine
- alhainen verenpaine tai verenpaineen aleneminen seisomaan noustaessa
- verikoetulosten osoittama veren alhainen suolapitoisuus (myös kloridipitoisuus) tai veren punasolujen väheneminen
- elimistön kuivuminen
- silmien liikkeiden muutokset, näön sumeneminen tai silmien punoitus
- kaatumiset
- palovamma
- huonomuistisuus tai unohtelu
- itkuisuus, masentuneisuus, hermostuneisuus tai sekavuus, mielenkiinnon tai tunteiden puuttuminen
- kyvyttömyys puhua tai kirjoittaa tai ymmärtää puhuttua tai kirjoitettua kieltä
- kiihtymys
- tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö
- ärtyisyys
- mielialan muutokset tai aistiharhat
- puhevaikeudet
- nenäverenvuoto
- rintakipu
- kihelmöinti ja/tai puutumisen tunne jossakin kehon osassa
- migreeni
- kirvelyn tunne
- kosketusaistin poikkeavuudet
- hajuaistin häiriöt
- korvien soiminen
- kuulovaikeudet
- jalkojen ja käsivarsien turpoaminen
- närästys, vatsavaivat, vatsakipu, vatsan turvotus ja epämiellyttävä olo vatsassa tai suun kuivuminen
- hiilenmustat (tummat) ulosteet

- ientulehdus tai hammassärky
- hikoilu tai ihon kuivuminen
- kutina
- ihomuutokset (esim. punainen iho)
- hiustenlähtö
- virtsatieinfektio
- yleinen heikotus, huonovointisuus tai vilunväristykset
- painon lasku
- lihaskipu, raajakipu, lihasheikkous
- luun aineenvaihdunnan häiriö
- suurentunut luuston proteiinien pitoisuus
- punastuminen, kylmät raajat
- hidastunut tai epäsäännöllinen sydämensyke
- erittäin voimakas uneliaisuuden tunne
- tokkuraisuus
- neurologinen liikehäiriö, jossa lihakset supistelevat aiheuttaen nykiviä ja toistuvia liikkeitä tai poikkeavia asentoja. Oireita ovat vapina, kipu, krampit
- lääkeaineesta aiheutuvat myrkytysoireet
- ahdistuneisuus.

Tuntemattomia (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) haittavaikutuksia ovat:

- verihiutaleiden määrän väheneminen, mikä suurentaa verenvuotojen ja mustelmien muodostumisen vaaraa
- vaikea selkä- ja mahakipu (joka aiheutuu haimatulehduksesta)
- veren valkosolujen väheneminen, minkä vuoksi infektioiden esiintyminen on todennäköisempää
- punoittavat kokardimaiset täplät tai pyöreät läiskät (keskikohdassa on usein rakkuloita) vartalolla, ihon kuoriutumisen, suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumat, silmien punoitus ja turpoaminen; näitä voivat edeltää kuume ja/tai flunssan kaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- alkuvaiheessa flunssan kaltaiset oireet ja ihottuma kasvoissa, joita seuraa laajalle levinnyt ihottuma, kuume, kohonnut maksaentsyymipitoisuus, veren kuvan poikkeavuudet (eosinofilia), suurentuneet imusolmukkeet ja löydökset muissa elimissä (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, jota kutsutaan myös nimellä DRESS eli lääkeyliherkkyydestä johtuva reaktio)
- vakava allerginen reaktio, josta aiheutuu kasvojen, kurkun, käsien, jalkaterien, nilkkojen tai säärtien alaosan turpoamista
- nokkosihottuma (kutiseva ihottuma).

Zebinix-tablettien käyttöön liittyy muutoksia EKG:ssä (sydänsähkökäyrässä) PR-ajan pidentymisenä. Tähän EKG-muutokseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. pyörtymistä ja sydämen harvalyöntisyyttä) voi esiintyä.

Rakenteeltaan samankaltaisten epilepsialääkkeiden karbamatsepiinin ja okskarbatsepiinin yhteydessä on raportoitu luun aineenvaihdunnan häiriöitä, kuten osteopeniaa, osteoporoosia (luukatoa) ja murtumia. Jos käytät pitkäaikaista epilepsialääkitystä, sinulla on aiempi osteoporoosi tai käytät steroideja, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zebinix-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa, purkissa ja kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zebinix sisältää

- Vaikuttava aine on eslikarbatsepiiniasetaatti. Yksi tabletti sisältää 400 mg eslikarbatsepiiniasetaattia.
- Muut aineet ovat povidoni K29/32, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zebinix 400 mg tabletit ovat valkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu 'ELS 400' ja toisella puolella on jakouurre. Tabletin halkaisija on 11 mm.

Tabletit ovat läpipainopakkauksissa, jotka on pakattu 7, 14 tai 28 tablettia sisältävään kartonkiseen ulkopakkaukseen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

България

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

Magyarország

Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0)845 676 1400
(Nagy-Britannia)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

Malta

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

Danmark

Nederland

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti

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

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

Κύπρος

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

Latvija

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

Eisai B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

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

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KKK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zebinix 600 mg tabletit

eslikarbatsepiiniasetaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zebinix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zebinix-tabletteja
3. Miten Zebinix-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zebinix-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zebinix on ja mihin sitä käytetään

Zebinix sisältää vaikuttavana aineena eslikarbatsepiiniasetaattia.

Zebinix-tabletit kuuluvat epilepsialääkkeisiin, joita käytetään epilepsian hoitoon. Epilepsia on sairaus, jossa potilaalla esiintyy toistuvia kouristuskohtauksia.

Zebinix-tabletteja käytetään

- yksinään (monoterapiana) aikuisille potilaille, joilla on äskettäin todettu epilepsia
- muiden epilepsialääkkeiden kanssa (liitännäishoitona) yli 6-vuotiaiden lasten, nuorten ja aikuisten potilaiden hoitoon, kun heillä esiintyy aivojen tiettyyn osaan vaikuttavia kouristuskohtauksia (partiaalisia kouristuksia). Näihin kouristuskohtauksiin saattaa liittyä kouristuksia, jotka vaikuttavat koko aivoihin (toissijaisesti yleistyvä kohtaus).

Lääkäri on määrännyt sinulle Zebinix-tabletteja kouristuskohtausten esiintymistiheyden vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zebinix-tabletteja

Älä ota Zebinix-tabletteja:

- jos olet allerginen eslikarbatsepiiniasetaatille, toiselle karboksamidijohdokselle (esim. karbamatsepiinille tai okskarbatsepiinille, joita käytetään epilepsian hoitoon) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tietyntyyppisiä sydämen rytmihäiriöitä (toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksia).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zebinix-tabletteja.

Ota heti yhteyttä lääkäriin:

- jos sinulla on rakkuloita tai ihon ja/tai limakalvojen kuoriutumista, ihottumaa, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, huulten, kasvojen, silmäluomien, kurkun tai kielen turpoamista. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.
- jos sinulla esiintyy sekavuutta, kouristusten pahenemista tai tajunnantason alenemista, jotka voivat olla merkkejä veren liian pienestä suolapitoisuudesta.

Kerro lääkärille:

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä. Lääkärin on ehkä syytä muuttaa annosta. Zebinix-tabletteja ei suositella vaikeaa munuaissairautta sairastaville.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä. Zebinix-tabletteja ei suositella potilaille, joilla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä.
- jos käytät jotakin lääkettä, joka voi aiheuttaa PR-ajan pitenemiseksi kutsuttuja EKG:n (sydänsähkökäyrän) poikkeavuuksia. Jos et ole varma, onko käyttämilläsi lääkkeillä tällainen vaikutus, keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- jos sinulla on sydänsairaus, kuten sydämen vajaatoimintaa tai sydänkohtaus tai sydämen rytmihäiriöitä.
- jos sinulla esiintyy kohtauksia, joissa sähköinen purkaus leviää molemmille aivopuoliskoille.

Pienellä osalla epilepsialääkkeiden käyttäjistä on todettu esiintyneen itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai itsemurhasta). Jos sinulla esiintyy tällaisia ajatuksia Zebinix-hoidon aikana, ota heti yhteyttä lääkäriisi.

Zebinix saattaa aiheuttaa huimauksen ja/tai uneliaisuuden tunnetta, etenkin hoidon alussa. Ole erityisen varovainen Zebinix-hoidon aikana välttääksesi tapaturmaiset vammat, kuten kaatumiset.

Ole erityisen varovainen Zebinix-tablettien käytössä:

Zebinix-tabletteja niiden markkinoille tulon jälkeen käyttäneillä potilailla on raportoitu vakavia ja mahdollisesti hengenvaarallisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysia ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS).

Jos sinulle kehittyi vakava ihottuma tai muunlaisia iho-oireita (ks. kohta 4), lopeta Zebinix-tablettien ottaminen, ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai hakeudu heti lääkärin hoitoon.

Karbamatsepiinin tai sen sukuisten yhdisteiden käyttöön liittyvien vakavien ihoreaktioiden riski Hankaalaista tai thaimaalaista syntyperää olevilla potilailla voidaan ennakoida verikokeen avulla. Lääkäri kertoo sinulle, onko ennen Zebinix-hoidon aloittamista tarpeen ottaa verikoe.

Lapset

Zebinix-tabletteja ei saa antaa 6-vuotiaille tai sitä nuoremmille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Zebinix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Näin on toimittava siltä varalta, että jokin niistä vaikuttaa Zebinix-tablettien vaikutukseen tai Zebinix-tabletit vaikuttavat toisen lääkkeen vaikutukseen.

Kerro lääkärille, jos käytät:

- fenytoiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa.
- karbamatsepiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa ja seuraavia Zebinix-tablettien haittavaikutuksia voi esiintyä useammin: kahtena näkeminen, epänormaali koordinaatio ja huimaus.
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (kuten ehkäisytabletit), koska Zebinix saattaa heikentää niiden tehoa.
- simvastatiinia (veren kolesterolipitoisuutta pienentävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa.
- rosuvastatiinia, joka on veren kolesterolipitoisuutta pienentävä lääke.

- varfariini-nimistä verenhennuslääkettä.
- trisyklisiä masennuslääkkeitä, esim. amitriptyliiniä.
- älä käytä okskarbatsapiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke) Zebinix-hoidon aikana, koska ei tiedetä, onko näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö turvallista.

Katso raskauden ehkäisystä annetut ohjeet kohdasta Raskaus ja imetys.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsapiiniasetaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Tutkimuksissa on osoitettu, että epilepsialääkkeitä käyttävien naisten lapsilla on suurentunut syntymävikojen vaara. Tehokasta epilepsialääkitystä ei toisaalta saa keskeyttää, koska sairauden paheneminen on haitallista sekä äidille että sikiölle.

Älä imetä Zebinix-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyykö lääkeaine rintamaitoon.

Zebinix voi heikentää hormonaalisen ehkäisyn, kuten ehkäisytablettien, tehoa. Siksi Zebinix-hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron ajan suositellaan käyttämään muuntyyppistä turvallista ja luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zebinix saattaa aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja vaikuttaa näkökykyysi, etenkin hoidon alussa. Jos tällaista esiintyy, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Zebinix-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aikuiset

Annostus hoitoa aloitettaessa

400 mg kerran vuorokaudessa yhden tai kahden viikon ajan ennen annoksen suurentamista ylläpitoannokseen. Lääkäri päättää, käytätkö tätä annosta yhden viikon vai kaksi viikkoa.

Ylläpitoannos

Tavanomainen ylläpitoannos on 800 mg kerran vuorokaudessa.

Annoksesi voidaan suurentaa 1200 mg:aan kerran vuorokaudessa sen mukaan millaisen vasteen saat Zebinix-hoitoon. Jos käytät Zebinix-tabletteja yksinään, lääkäri voi katsoa sinun hyötyvän annoksesta 1600 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä

Jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, sinulle määrätään tavallisesti pienempi Zebinix-annos. Lääkäri määrittelee sinulle sopivan annoksen. Zebinix-tablettien käyttöä ei suositella, jos sinulla on vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä.

lääkkäät (yli 65-vuotiaat)

Jos olet iäkäs ja käytät Zebinix-tabletteja yksinään, 1600 mg:n annos ei sovellu sinulle.

Yli 6-vuotiaat lapset

Annostus hoitoa aloitettaessa

Aloitusannos on 10 mg kehon painokiloa kohden kerran vuorokaudessa yhden tai kahden viikon ajan ennen suurentamista ylläpitoannokseen.

Ylläpitoannos

Annos voidaan suurentaa 10 mg:lla kehon painokiloa kohden kahden viikon välein ja enintään 30 mg:lla painokiloa kohden sen mukaan millaisen vasteen lapsi saa Zebinix-hoitoon. Suurin sallittu annos 1 200 mg kerran vuorokaudessa.

Lapset, joiden paino \geq 60 kg

Lasten, joiden paino on 60 kg tai enemmän, pitää ottaa aikuisten annos.

Tämän lääkkeen muu lääkemuofo, kuten oraalisuspensio, voi olla sopivampi lapsille. Kysy lisätietoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Antotapa ja antoreitti

Zebinix otetaan suun kautta. Niele tabletti vesilasillisen kanssa.

Zebinix-tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Jos otat enemmän Zebinix-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän Zebinix-tabletteja kuin sinun pitäisi, olosi voi tuntua epävakaalta, kävely voi olla epävakaa tai voit tuntea lihasheikkoutta toisella puolella kehoa, Ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalan ensiapuun tai päivystyspoliklinikalle. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri näkee, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Zebinix-tabletteja

Jos unohdat ottaa tabletin, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa tavanomaiseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Zebinix-tablettien käytön

Älä lopeta tablettien ottamista äkillisesti. Jos lopetat hoidon äkillisesti, siitä aiheutuu kouristuskohtausten tihtentymisen vaara. Lääkäri päättää, miten pitkään sinun on otettava Zebinix-tabletteja. Jos lääkäri päättää, että Zebinix-hoitosi lopetetaan, annosta pienennetään yleensä vähitellen. On tärkeää, että hoito toteutetaan lääkärin määräämällä tavalla, koska muussa tapauksessa oireet voivat pahentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavat haittavaikutukset voivat olla hyvin vakavia. Jos niitä ilmaantuu, lopeta Zebinix-tablettien ottaminen ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalaan, koska saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- rakkuloita tai ihon ja/tai limakalvojen kuoriutumista, ihottumaa, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, huulten, kasvojen, silmäluomien, kurkun tai kielen äkillistä turpoamista. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Hyvin yleisiä (useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä) haittavaikutuksia ovat:

- huimauksen tai unisuuden tunne.

Yleisiä (enintään 1 henkilöllä kymmenestä) haittavaikutuksia ovat:

- horjumisen tunne tai pyörimisen tai leijumisen tunne

- pahoinvointi tai oksentelu
- päänsärky
- ripuli
- kahtena näkeminen tai näön hämärtyminen
- keskittymisvaikeudet
- energian puutteen tai väsymyksen tunne
- vapina
- ihottuma
- matala natriumpitoisuus verikokeissa
- ruokahaluttomuus
- univaikeudet
- liikkeiden koordinoituvaikeudet (ataksia).

Melko harvinaisia (enintään 1 henkilöllä sadasta) haittavaikutuksia ovat:

- kömpelyys
- allergia
- ummetus
- kouristuskohtaukset
- kilpirauhasen vajaatoiminta. Oireita ovat pienentynyt kilpirauhashormonipitoisuus (todetaan verikokeen avulla), kylmän sietokyvyttömyys, kielen suurentuminen, ohuet ja hauraat kynnet sormissa tai ohuet ja hauraat hiukset sekä alhainen ruumiinlämpö.
- maksan toimintahäiriöt
- korkea tai vaarallisen korkeaksi kohonnut verenpaine
- alhainen verenpaine tai verenpaineen aleneminen seisomaan noustaessa
- verikoetulosten osoittama veren alhainen suolapitoisuus (myös kloridipitoisuus) tai veren punasolujen väheneminen
- elimistön kuivuminen
- silmien liikkeiden muutokset, näön sumeneminen tai silmien punoitus
- kaatumiset
- palovamma
- huonomuistisuus tai unohtelu
- itkuisuus, masentuneisuus, hermostuneisuus tai sekavuus, mielenkiinnon tai tunteiden puuttuminen
- kyvyttömyys puhua tai kirjoittaa tai ymmärtää puhuttua tai kirjoitettua kieltä
- kiihtymys
- tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö
- ärtyisyys
- mielialan muutokset tai aistiharhat
- puhevaikeudet
- nenäverenvuoto
- rintakipu
- kihelmöinti ja/tai puutumisen tunne jossakin kehon osassa
- migreeni
- kirvelyn tunne
- kosketusaistin poikkeavuudet
- hajuaistin häiriöt
- korvien soiminen
- kuulovaikeudet
- jalkojen ja käsivarsien turpoaminen
- närästys, vatsavaivat, vatsakipu, vatsan turvotus ja epämiellyttävä olo vatsassa tai suun kuivuminen
- hiilenmustat (tummat) ulosteet
- ientulehdus tai hammassärky

- hikoilu tai ihon kuivuminen
- kutina
- ihomuutokset (esim. punainen iho)
- hiustenlähtö
- virtsatieinfektio
- yleinen heikotus, huonovointisuus tai vilunväristykset
- painon lasku
- lihaskipu, raajakipu, lihasheikkous
- luun aineenvaihdunnan häiriö
- suurentunut luuston proteiinien pitoisuus
- punastuminen, kylmät raajat
- hidastunut tai epäsäännöllinen sydämensyke
- erittäin voimakas uneliaisuuden tunne
- tokkuraisuus
- neurologinen liikehäiriö, jossa lihakset supistelevat aiheuttaen nykiviä ja toistuvia liikkeitä tai poikkeavia asentoja. Oireita ovat vapina, kipu, krampit
- lääkeaineesta aiheutuvat myrkytysoireet
- ahdistuneisuus.

Tuntemattomia (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) haittavaikutuksia ovat:

- verihitaleiden määrän väheneminen, mikä suurentaa verenvuotojen ja mustelmien muodostumisen vaaraa
- vaikea selkä- ja mahakipu (joka aiheutuu haimatulehduksesta)
- veren valkosolujen väheneminen, minkä vuoksi infektioiden esiintyminen on todennäköisempää
- punoittavat kokardimaiset täplät tai pyöreät läiskät (keskikohdassa on usein rakkuloita) vartalolla, ihon kuoriutumisen, suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumat, silmien punoitus ja turpoaminen; näitä voivat edeltää kuume ja/tai flunssan kaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- alkuvaiheessa flunssan kaltaiset oireet ja ihottuma kasvoissa, joita seuraa laajalle levinyt ihottuma, kuume, kohonnut maksaentsyymipitoisuus, veren kuvan poikkeavuudet (eosinofilia), suurentuneet imusolmukkeet ja löydökset muissa elimissä (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, jota kutsutaan myös nimellä DRESS eli lääkeyliherkkyydestä johtuva reaktio)
- vakava allerginen reaktio, josta aiheutuu kasvojen, kurkun, käsien, jalkaterien, nilkkojen tai säärtien alaosan turpoamista
- nokkosihottuma (kutiseva ihottuma).

Zebinix-tablettien käyttöön liittyy muutoksia EKG:ssä (sydänsähkökäyrässä) PR-ajan pidentymisenä. Tähän EKG-muutokseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. pyörtymistä ja sydämen harvalyöntisyyttä) voi esiintyä.

Rakenteeltaan samankaltaisten epilepsialääkkeiden karbamatsepiinin ja okskarbatsepiinin yhteydessä on raportoitu luun aineenvaihdunnan häiriöitä, kuten osteopeniaa, osteoporoosia (luukatoa) ja murtumia. Jos käytät pitkäaikaista epilepsialääkitystä, sinulla on aiempi osteoporoosi tai käytät steroideja, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zebinix-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa, purkissa ja kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zebinix sisältää

- Vaikuttava aine on eslikarbatsepiiniasetaatit. Yksi tabletti sisältää 600 mg eslikarbatsepiiniasetaatia.
- Muut aineet ovat povidoni K29/32, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zebinix 600 mg tabletit ovat valkoisia ja pitkänomaisia. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu 'ESL 600' ja toisella puolella on jakouurre. Tabletin pituus on 17.3 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Tabletit ovat läpipainopakkauksissa, jotka on pakattu 20 tai 60 tablettia sisältäviin kartonkisiin ulkopakkauksiin, tai 60 tablettia sisältävissä lapsiturvallisella sulkimella varustetuissa HDPE-purkeissa, jotka on pakattu kartonkiseen ulkopakkaukseen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

България

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

Magyarország

Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0)845 676 1400
(Nagy-Britannia)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

Malta

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

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti

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

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Eisai B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

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

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

(Portugāle)

Lietuva

BIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KKK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zebinix 800 mg tabletit eslikarbatsepiiniasetaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zebinix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zebinix-tabletteja
3. Miten Zebinix-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zebinix-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zebinix on ja mihin sitä käytetään

Zebinix sisältää vaikuttavana aineena eslikarbatsepiiniasetaattia.

Zebinix-tabletit kuuluvat epilepsialääkkeisiin, joita käytetään epilepsian hoitoon. Epilepsia on sairaus, jossa potilaalla esiintyy toistuvia kouristuskohtauksia.

Zebinix-tabletteja käytetään

- yksinään (monoterapiana) aikuisille potilaille, joilla on äskettäin todettu epilepsia
- muiden epilepsialääkkeiden kanssa (liitännäishoitona) yli 6-vuotiaiden lasten, nuorten ja aikuisten potilaiden hoitoon, kun heillä esiintyy aivojen tiettyyn osaan vaikuttavia kouristuskohtauksia (partiaalisia kouristuksia). Näihin kouristuskohtauksiin saattaa liittyä kouristuksia, jotka vaikuttavat koko aivoihin (toissijaisesti yleistyvä kohtaus).

Lääkäri on määrännyt sinulle Zebinix-tabletteja kouristuskohtausten esiintymistiheyden vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zebinix-tabletteja

Älä ota Zebinix-tabletteja:

- jos olet allerginen eslikarbatsepiiniasetaatille, toiselle karboksamidijohdokselle (esim. karbamatsepiinille tai okskarbatsepiinille, joita käytetään epilepsian hoitoon) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tietyntyyppisiä sydämen rytmihäiriöitä (toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksia).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zebinix-tabletteja.

Ota heti yhteyttä lääkäriin:

- jos sinulla on rakkuloita tai ihon ja/tai limakalvojen kuoriutumista, ihottumaa, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, huulten, kasvojen, silmäluomien, kurkun tai kielen turpoamista. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.
- jos sinulla esiintyy sekavuutta, kouristusten pahenemista tai tajunnantason alenemista, jotka voivat olla merkkejä veren liian pienestä suolapitoisuudesta.

Kerro lääkärille:

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä. Lääkärin on ehkä syytä muuttaa annosta. Zebinix-tabletteja ei suositella vaikeaa munuaissairautta sairastaville.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä. Zebinix-tabletteja ei suositella potilaille, joilla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä.
- jos käytät jotakin lääkettä, joka voi aiheuttaa PR-ajan pitenemiseksi kutsuttuja EKG:n (sydänsähkökäyrän) poikkeavuuksia. Jos et ole varma, onko käyttämilläsi lääkkeillä tällainen vaikutus, keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- jos sinulla on sydänsairaus, kuten sydämen vajaatoimintaa tai sydänkohtaus tai sydämen rytmihäiriöitä.
- jos sinulla esiintyy kohtauksia, joissa sähköinen purkaus leviää molemmille aivopuoliskoille.

Pienellä osalla epilepsialääkkeiden käyttäjistä on todettu esiintyneen itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai itsemurhasta). Jos sinulla esiintyy tällaisia ajatuksia Zebinix-hoidon aikana, ota heti yhteyttä lääkäriisi.

Zebinix saattaa aiheuttaa huimauksen ja/tai uneliaisuuden tunnetta, etenkin hoidon alussa. Ole erityisen varovainen Zebinix-hoidon aikana välttääksesi tapaturmaiset vammat, kuten kaatumiset.

Ole erityisen varovainen Zebinix-tablettien käytössä:

Zebinix-tabletteja niiden markkinoille tulon jälkeen käyttäneillä potilailla on raportoitu vakavia ja mahdollisesti hengenvaarallisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysia ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS).

Jos sinulle kehittyi vakava ihottuma tai muunlaisia iho-oireita (ks. kohta 4), lopeta Zebinix-tablettien ottaminen, ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai hakeudu heti lääkärin hoitoon.

Karbamatsepiinin tai sen sukuisten yhdisteiden käyttöön liittyvien vakavien ihoreaktioiden riski Hankaalaista tai thaimaalaista syntyperää olevilla potilailla voidaan ennakoida verikokeen avulla. Lääkäri kertoo sinulle, onko ennen Zebinix-hoidon aloittamista tarpeen ottaa verikoe.

Lapset

Zebinix-tabletteja ei saa antaa 6-vuotiaille tai sitä nuoremmille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Zebinix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Näin on toimittava siltä varalta, että jokin niistä vaikuttaa Zebinix-tablettien vaikutukseen tai Zebinix-tabletit vaikuttavat toisen lääkkeen vaikutukseen.

Kerro lääkärille, jos käytät:

- fenytoiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa.
- karbamatsepiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa ja seuraavia Zebinix-tablettien haittavaikutuksia voi esiintyä useammin: kahtena näkeminen, epänormaali koordinaatio ja huimaus.
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (kuten ehkäisytabletit), koska Zebinix saattaa heikentää niiden tehoa.
- simvastatiinia (veren kolesterolipitoisuutta pienentävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa.
- rosuvastatiinia, joka on veren kolesterolipitoisuutta pienentävä lääke.

- varfariini-nimistä verenhennuslääkettä.
- trisyklisiä masennuslääkkeitä, esim. amitriptyliiniä.
- älä käytä okskarbatsepiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke) Zebinix-hoidon aikana, koska ei tiedetä, onko näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö turvallista.

Katso raskauden ehkäisystä annetut ohjeet kohdasta Raskaus ja imetys.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Tutkimuksissa on osoitettu, että epilepsialääkkeitä käyttävien naisten lapsilla on suurentunut syntymävikojen vaara. Tehokasta epilepsialääkitystä ei toisaalta saa keskeyttää, koska sairauden paheneminen on haitallista sekä äidille että sikiölle.

Älä imetä Zebinix-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyykö lääkeaine rintamaitoon.

Zebinix voi heikentää hormonaalisen ehkäisyn, kuten ehkäisytablettien, tehoa. Siksi Zebinix-hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron ajan suositellaan käyttämään muuntyyppistä turvallista ja luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zebinix saattaa aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja vaikuttaa näkökykyysi, etenkin hoidon alussa. Jos tällaista esiintyy, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Zebinix-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aikuiset

Annostus hoitoa aloitettaessa

400 mg kerran vuorokaudessa yhden tai kahden viikon ajan ennen annoksen suurentamista ylläpitoannokseen. Lääkäri päättää, käytätkö tätä annosta yhden viikon vai kaksi viikkoa.

Ylläpitoannos

Tavanomainen ylläpitoannos on 800 mg kerran vuorokaudessa.

Annoksesi voidaan suurentaa 1200 mg:aan kerran vuorokaudessa sen mukaan millaisen vasteen saat Zebinix-hoitoon. Jos käytät Zebinix-tabletteja yksinään, lääkäri voi katsoa sinun hyötyvän annoksesta 1600 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä

Jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, sinulle määrätään tavallisesti pienempi Zebinix-annos. Lääkäri määrittelee sinulle sopivan annoksen. Zebinix-tablettien käyttöä ei suositella, jos sinulla on vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä.

lääkkäät (yli 65-vuotiaat)

Jos olet iäkäs ja käytät Zebinix-tabletteja yksinään, 1600 mg:n annos ei sovellu sinulle.

Yli 6-vuotiaat lapset

Annostus hoitoa aloitettaessa

Aloitusannos on 10 mg kehon painokiloa kohden kerran vuorokaudessa yhden tai kahden viikon ajan ennen suurentamista ylläpitoannokseen.

Ylläpitoannos

Annos voidaan suurentaa 10 mg:lla kehon painokiloa kohden kahden viikon välein ja enintään 30 mg:lla painokiloa kohden sen mukaan millaisen vasteen lapsi saa Zebinix-hoitoon. Suurin sallittu annos 1 200 mg kerran vuorokaudessa.

Lapset, joiden paino \geq 60 kg

Lasten, joiden paino on 60 kg tai enemmän, pitää ottaa aikuisten annos.

Tämän lääkkeen muu lääkemuofo, kuten oraalisuspensio, voi olla sopivampi lapsille. Kysy lisätietoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Antotapa ja antoreitti

Zebinix otetaan suun kautta. Niele tabletti vesilasillisen kanssa.

Zebinix-tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Jos otat enemmän Zebinix-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän Zebinix-tabletteja kuin sinun pitäisi, olosi voi tuntua epävakaalta, kävely voi olla epävakaa tai voit tuntea lihasheikkoutta toisella puolella kehoa. Ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalan ensiapuun tai päivystyspoliklinikalle. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri näkee, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Zebinix-tabletteja

Jos unohdat ottaa tabletin, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa tavanomaiseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Zebinix-tablettien käytön

Älä lopeta tablettien ottamista äkillisesti. Jos lopetat hoidon äkillisesti, siitä aiheutuu kouristuskohtausten tihtentymisen vaara. Lääkäri päättää, miten pitkään sinun on otettava Zebinix-tabletteja. Jos lääkäri päättää, että Zebinix-hoitosi lopetetaan, annosta pienennetään yleensä vähitellen. On tärkeää, että hoito toteutetaan lääkärin määräämällä tavalla, koska muussa tapauksessa oireet voivat pahentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavat haittavaikutukset voivat olla hyvin vakavia. Jos niitä ilmaantuu, lopeta Zebinix-tablettien ottaminen ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalaan, koska saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- rakkuloita tai ihon ja/tai limakalvojen kuoriutumista, ihottumaa, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, huulten, kasvojen, silmäluomien, kurkun tai kielen äkillistä turpoamista. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Hyvin yleisiä (useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä) haittavaikutuksia ovat:

- huimauksen tai unisuuden tunne.

Yleisiä (enintään 1 henkilöllä kymmenestä) haittavaikutuksia ovat:

- horjumisen tunne tai pyörimisen tai leijumisen tunne

- pahoinvointi tai oksentelu
- päänsärky
- ripuli
- kahtena näkeminen tai näön hämärtyminen
- keskittymisvaikeudet
- energian puutteen tai väsymyksen tunne
- vapina
- ihottuma
- matala natriumpitoisuus verikokeissa
- ruokahaluttomuus
- univaikeudet
- liikkeiden koordinoituvaikeudet (ataksia).

Melko harvinaisia (enintään 1 henkilöllä sadasta) haittavaikutuksia ovat:

- kömpelyys
- allergia
- ummetus
- kouristuskohtaukset
- kilpirauhasen vajaatoiminta. Oireita ovat pienentynyt kilpirauhashormonipitoisuus (todetaan verikokeen avulla), kylmän sietokyvyttömyys, kielen suurentuminen, ohuet ja hauraat kynnet sormissa tai ohuet ja hauraat hiukset sekä alhainen ruumiinlämpö.
- maksan toimintahäiriöt
- korkea tai vaarallisen korkeaksi kohonnut verenpaine
- alhainen verenpaine tai verenpaineen aleneminen seisomaan noustaessa
- verikoetulosten osoittama veren alhainen suolapitoisuus (myös kloridipitoisuus) tai veren punasolujen väheneminen
- elimistön kuivuminen
- silmien liikkeiden muutokset, näön sumeneminen tai silmien punoitus
- kaatumiset
- palovamma
- huonomuistisuus tai unohtelu
- itkuisuus, masentuneisuus, hermostuneisuus tai sekavuus, mielenkiinnon tai tunteiden puuttuminen
- kyvyttömyys puhua tai kirjoittaa tai ymmärtää puhuttua tai kirjoitettua kieltä
- kiihtymys
- tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö
- ärtyisyys
- mielialan muutokset tai aistiharhat
- puhevaikeudet
- nenäverenvuoto
- rintakipu
- kihelmöinti ja/tai puutumisen tunne jossakin kehon osassa
- migreeni
- kirvelyn tunne
- kosketusaistin poikkeavuudet
- hajuaistin häiriöt
- korvien soiminen
- kuulovaikeudet
- jalkojen ja käsivarsien turpoaminen
- närästys, vatsavaivat, vatsakipu, vatsan turvotus ja epämiellyttävä olo vatsassa tai suun kuivuminen
- hiilenmustat (tummat) ulosteet
- ientulehdus tai hammassärky

- hikoilu tai ihon kuivuminen
- kutina
- ihomuutokset (esim. punainen iho)
- hiustenlähtö
- virtsatieinfektio
- yleinen heikotus, huonovointisuus tai vilunväristykset
- painon lasku
- lihaskipu, raajakipu, lihasheikkous
- luun aineenvaihdunnan häiriö
- suurentunut luuston proteiinien pitoisuus
- punastuminen, kylmät raajat
- hidastunut tai epäsäännöllinen sydämensyke
- erittäin voimakas uneliaisuuden tunne
- tokkuraisuus
- neurologinen liikehäiriö, jossa lihakset supistelevat aiheuttaen nykiviä ja toistuvia liikkeitä tai poikkeavia asentoja. Oireita ovat vapina, kipu, krampit
- lääkeaineesta aiheutuvat myrkytysoireet
- ahdistuneisuus.

Tuntemattomia (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) haittavaikutuksia ovat:

- verihutaleiden määrän väheneminen, mikä suurentaa verenvuotojen ja mustelmien muodostumisen vaaraa
- vaikea selkä- ja mahakipu (joka aiheutuu haimatulehduksesta)
- veren valkosolujen väheneminen, minkä vuoksi infektioiden esiintyminen on todennäköisempää
- punoittavat kokardimaiset täplät tai pyöreät läiskät (keskikohdassa on usein rakkuloita) vartalolla, ihon kuoriutumisen, suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumat, silmien punoitus ja turpoaminen; näitä voivat edeltää kuume ja/tai flunssan kaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- alkuvaiheessa flunssan kaltaiset oireet ja ihottuma kasvoissa, joita seuraa laajalle levinyt ihottuma, kuume, kohonnut maksaentsyymipitoisuus, veren kuvan poikkeavuudet (eosinofilia), suurentuneet imusolmukkeet ja löydökset muissa elimissä (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, jota kutsutaan myös nimellä DRESS eli lääkeyliherkkyydestä johtuva reaktio)
- vakava allerginen reaktio, josta aiheutuu kasvojen, kurkun, käsien, jalkaterien, nilkkojen tai säärtien alaosan turpoamista
- nokkosihottuma (kutiseva ihottuma).

Zebinix-tablettien käyttöön liittyy muutoksia EKG:ssä (sydänsähkökäyrässä) PR-ajan pidentymisenä. Tähän EKG-muutokseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. pyörtymistä ja sydämen harvalyöntisyyttä) voi esiintyä.

Rakenteeltaan samankaltaisten epilepsialääkkeiden karbamatsepiinin ja okskarbamatsepiinin yhteydessä on raportoitu luun aineenvaihdunnan häiriöitä, kuten osteopeniaa, osteoporoosia (luukatoa) ja murtumia. Jos käytät pitkäaikaista epilepsialääkitystä, sinulla on aiempi osteoporoosi tai käytät steroideja, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zebinix-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa, purkissa ja kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zebinix sisältää

- Vaikuttava aine on eslikarbatsepiiniasetaatit. Yksi tabletti sisältää 800 mg eslikarbatsepiiniasetaatia.
- Muut aineet ovat povidoni K29/32, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zebinix 800 mg tabletit ovat valkoisia ja pitkänomaisia. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu 'ESL 800' ja toisella puolella on jakouurre. Tabletin niiden pituus on 19 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Tabletit ovat läpipainopakkauksissa, jotka on pakattu 20, 30, 60 tai 90 tablettia sisältäviin kartonkisiin ulkopakkauksiin tai kerrannaispakkauksina, jotka sisältävät 180 (2x90) tablettia, tai 90 tablettia sisältävissä lapsiturvallisella sulkimella varustetuissa HDPE-purkeissa, jotka on pakattu kartonkiseen ulkopakkaukseen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

България

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

Magyarország

Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0)845 676 1400
(Nagy-Britannia)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti

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

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

Κύπρος

BIAL-Portela & C^a, S.A.
Τηλ: + 351 22 986 61 00

Malta

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

Nederland

Eisai B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

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

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

(Πορτογαλία)

Latvija

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

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Lietuva

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KKK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zebinix 50 mg oraalisuspensio eslikarbatsepiiniasetaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zebinix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zebinix-valmistetta
3. Miten Zebinix-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zebinix-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zebinix on ja mihin sitä käytetään

Zebinix sisältää vaikuttavana aineena eslikarbatsepiiniasetaattia.

Zebinix-valmiste kuuluu epilepsialääkkeisiin, joita käytetään epilepsian hoitoon. Epilepsia on sairaus, jossa potilaalla esiintyy toistuvia kouristuskohtauksia.

Zebinix-valmistetta käytetään

- yksinään (monoterapiana) aikuisille potilaille, joilla on äskettäin todettu epilepsia
- muiden epilepsialääkkeiden kanssa (liitännäishoitona) yli 6-vuotiaiden lasten, nuorten ja aikuisten potilaiden hoitoon, kun heillä esiintyy aivojen tiettyyn osaan vaikuttavia kouristuskohtauksia (osittaisia kouristuksia). Näihin kouristuskohtauksiin saattaa liittyä kouristuksia, jotka vaikuttavat koko aivoihin (toissijaisesti yleistynyt kohtaus).

Lääkäri on määrännyt sinulle Zebinix-valmistetta kouristuskohtausten esiintymistiheyden vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zebinix-valmistetta

Älä ota Zebinix-valmistetta:

- jos olet allerginen eslikarbatsepiiniasetaatille, toiselle karboksamidijohdokselle (esim. karbamatsepiinille tai okskarbatsepiinille, joita käytetään epilepsian hoitoon) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tiettyntyyppisiä sydämen rytmihäiriöitä (toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksia).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zebinix-valmistetta.

Ota heti yhteyttä lääkäriin:

- jos sinulla on rakkuloita tai ihon ja/tai limakalvojen kuoriutumista, ihottumaa, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, huulten, kasvojen, silmäluomien, kurkun tai kielen turpoamista. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.
- jos sinulla esiintyy sekavuutta, kouristusten pahenemista tai tajunnantason alenemista, jotka voivat olla merkkejä veren liian pienestä suolapitoisuudesta.

Kerro lääkärille:

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä. Lääkärin on ehkä syytä muuttaa annosta. Zebinix-valmistetta ei suositella vaikeaa munuaissairautta sairastaville.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä. Zebinix-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikeita maksan toimintahäiriöitä.
- jos käytät jotakin lääkettä, joka voi aiheuttaa PR-ajan pitenemiseksi kutsuttuja EKG:n (sydänsähkökäyrän) poikkeavuuksia. Jos et ole varma, onko käyttämilläsi lääkkeillä tällainen vaikutus, keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- jos sinulla on sydänsairaus, kuten sydämen vajaatoimintaa tai sydänkohtaus tai sydämen rytmihäiriöitä.
- jos sinulla esiintyy kohtauksia, joissa sähköinen purkaus leviää molemmille aivopuoliskoille.

Pienellä osalla epilepsialääkkeiden käyttäjistä on todettu esiintyneen itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai itsemurhasta). Jos sinulla esiintyy tällaisia ajatuksia Zebinix-hoidon aikana, ota heti yhteyttä lääkäriisi.

Zebinix saattaa aiheuttaa huimauksen ja/tai uneliaisuuden tunnetta, etenkin hoidon alussa. Ole erityisen varovainen Zebinix-hoidon aikana välttääksesi tapaturmaiset vammat, kuten kaatumiset.

Ole erityisen varovainen Zebinix-tablettien käytössä:

Zebinix-tabletteja niiden markkinoille tulon jälkeen käyttäneillä potilailla on raportoitu vakavia ja mahdollisesti hengenvaarallisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysia ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS).

Jos sinulle kehittyy vakava ihottuma tai muunlaisia iho-oireita (ks. kohta 4), lopeta Zebinix-tablettien ottaminen, ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai hakeudu heti lääkärin hoitoon.

Karbamatsepiinin tai sen sukuisten yhdisteiden käyttöön liittyvien vakavien ihoreaktioiden riski Hanka-kiinalaista tai thaimaalaista syntyperää olevilla potilailla voidaan ennakoida verikokeen avulla. Lääkäri kertoo sinulle, onko ennen Zebinix-hoidon aloittamista tarpeen ottaa verikoe.

Lapset

Zebinix-valmistetta ei saa antaa 6-vuotiaille tai sitä nuoremmille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Zebinix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Näin on toimittava siltä varalta, että jokin niistä vaikuttaa Zebinix-valmisteen vaikutukseen tai Zebinix-valmiste vaikuttaa toisen lääkkeen vaikutukseen.

Kerro lääkärille, jos käytät:

- fenytoiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa.
- karbamatsepiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa ja seuraavia Zebinix-valmisteen haittavaikutuksia voi esiintyä useammin: kahtena näkeminen, epänormaali koordinaatio ja huimaus.
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (kuten ehkäisytabletit), koska Zebinix saattaa heikentää niiden tehoa.
- simvastatiinia (veren kolesterolipitoisuutta pienentävä lääke), koska annostasi voi olla syytä muuttaa.

- rosuvastatiinia, joka on veren kolesterolipitoisuutta pienentävä lääke.
- varfariini-nimistä verenohennuslääkettä.
- trisyklisiä masennuslääkkeitä, esim. amitriptyliiniä.
- älä käytä okskarbatsepiinia (epilepsian hoitoon käytettävä lääke) Zebinix-hoidon aikana, koska ei tiedetä, onko näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö turvallista.

Katso raskauden ehkäisystä annetut ohjeet kohdasta Raskaus ja imetys.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei ole olemassa tietoja eslikarbatsepiiniasetaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Tutkimuksissa on osoitettu, että epilepsialääkkeitä käyttävien naisten lapsilla on suurentunut syntymävikojen vaara. Tehokasta epilepsialääkitystä ei toisaalta saa keskeyttää, koska sairauden paheneminen on haitallista sekä äidille että sikiölle.

Älä imetä Zebinix-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyykö lääkeaine rintamaitoon.

Zebinix voi heikentää hormonaalisen ehkäisyn, kuten ehkäisytablettien, tehoa. Siksi Zebinix-hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen meneillään olevan kuukautiskierron ajan suositellaan käyttämään muuntyyppistä turvallista ja luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zebinix saattaa aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja vaikuttaa näkökykyysi, etenkin hoidon alussa. Jos tällaista esiintyy, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Zebinix sisältää metyyliiparahdroksibentsoattia (E218) ja sulfiitteja

Zebinix-oraalisuspensio sisältää metyyliiparahydroksibentsoattia (E218) ja sulfiitteja, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä) ja voivat harvoissa tapauksissa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

3. Miten Zebinix-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aikuiset

Annostus hoitoa aloitettaessa

400 mg kerran vuorokaudessa yhden tai kahden viikon ajan ennen annoksen suurentamista ylläpitoannokseen. Lääkäri päättää, käytätkö tätä annosta yhden viikon vai kaksi viikkoa.

Ylläpitoannos

Tavanomainen ylläpitoannos on 800 mg kerran vuorokaudessa.

Annoksesi voidaan suurentaa 1200 mg:aan kerran vuorokaudessa sen mukaan millaisen vasteen saat Zebinix-hoitoon. Jos käytät Zebinix-tabletteja yksinään, lääkäri voi katsoa sinun hyötyvän annoksesta 1600 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä

Jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, sinulle määrätään tavallisesti pienempi Zebinix-annos. Lääkäri määrittää sinulle sopivan annoksen. Zebinix-valmisteen käyttöä ei suositella, jos sinulla on vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä.

Läkkäät (yli 65-vuotiaat)

Jos olet iäkäs ja käytät Zebinix-tabletteja yksinään, 1600 mg:n annos ei sovellu sinulle.

Yli 6-vuotiaat lapset

Annostus hoitoa aloitettaessa

Aloitussuos on 10 mg kehon painokiloa kohden kerran vuorokaudessa yhden tai kahden viikon ajan ennen suurentamista ylläpitoannokseen.

Ylläpitoannos

Annos voidaan suurentaa 10 mg:lla kehon painokiloa kohden kahden viikon välein ja enintään 30 mg:lla painokiloa kohden sen mukaan millaisen vasteen lapsi saa Zebinix-hoitoon. Suurin sallittu annos 1 200 mg kerran vuorokaudessa.

Lapset, joiden paino \geq 60 kg

Lasten, joiden paino on 60 kg tai enemmän, pitää ottaa aikuisten annos.

Tämän lääkkeen lääkemuofo oraalisuspensio voi olla tabletteja sopivampi lapsille. Kysy lisätietoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Antotapa ja antoreitti

Zebinix otetaan suun kautta.

Zebinix-oraalisuspensio voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

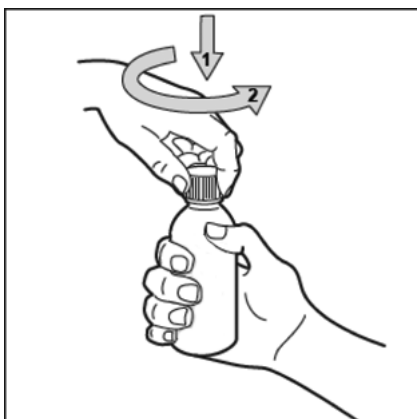
Ravista hyvin ennen käyttöä.

Käytä aina lääkkeen ottamiseen pakkauksen mukana tullutta mittaruiskua.

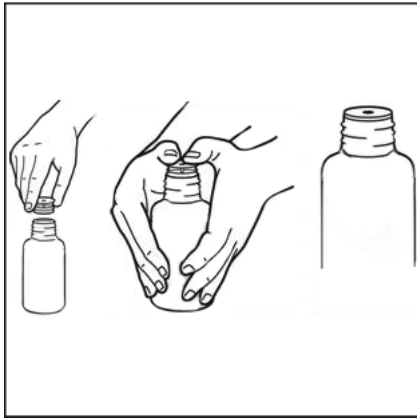
Käyttöohjeet:

Vaihe 1. Poista pullo, mittaruisku ja tulppa rasiasta.

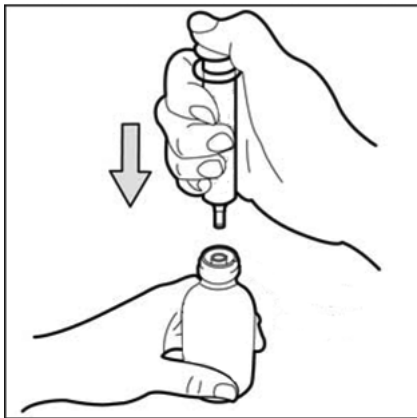
Vaihe 2. Ravista pulloa vähintään 10 sekunnin ajan ja poista lapsiturvallinen suljin painamalla sitä alaspäin ja kääntämällä vastapäivään (vasemmalle).



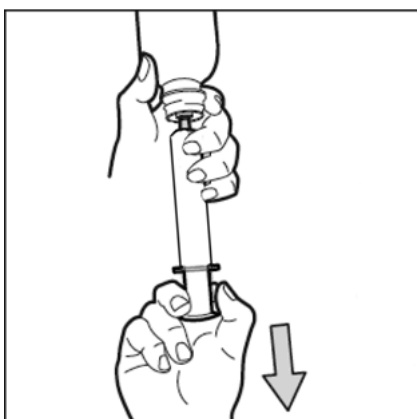
Vaihe 3. Työnnä tulppa pullonkaulan sisään. Paina tarpeeksi voimakkaasti, jotta se asettuu tukevasti pullon suulle. Kun tulppa on asetettu pulloon, sitä ei saa poistaa. Pullo voidaan sulkea sulkimella, vaikka tulppa on paikoillaan.



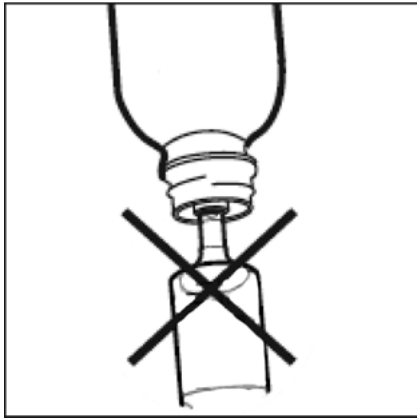
Vaihe 4. Lääkkeen ottamisen helpottamiseksi sinun kannattaa merkitä haluttu lääkemäärä ruiskuun mäntää liikuttamalla. Työnnä sitten mittaruiskun kärki tulpan reiästä pulloon pitäen pulloa pystysuorassa. Paina mäntä kokonaan alas. Tällöin pullon sisällä syntyy annostelua helpottava paine, joka työntää suspensiota pullosta mittaruiskuun.



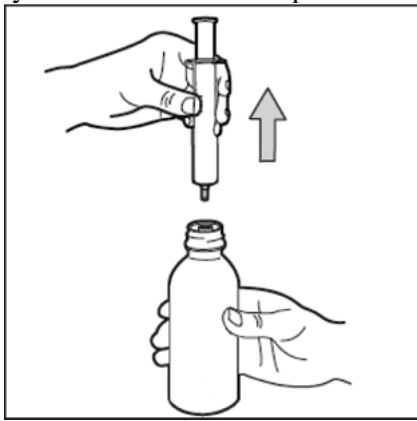
Vaihe 5: Pidä mittaruiskua paikoillaan ja käännä pullo ylösalaisin. Vedä mittaruiskun mäntä varovasti halutun lääkemäärän kohdalle.



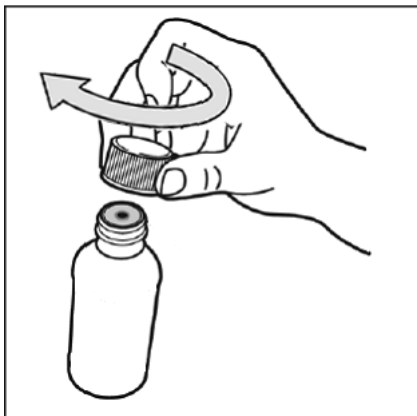
Vaihe 6: Jos näet mittaruiskussa ilmakuplia, paina mäntää ylöspäin niin paljon, että kaikki isot ilmakuplat poistuvat ruiskusta. Vedä sitten varovasti mäntä takaisin alaspäin lääkärin määräämän annoksen kohdalle.



Vaihe 7. Käännä pullo pystysuoraan ja vedä mittaruisku kokonaisuudessaan pois pullosta. Varo työntämästä mäntää alaspäin vetäessäsi mittaruiskua pullosta.



Vaihe 8. Aseta pullon korkki takaisin paikoilleen kiertämällä sitä myötäpäivään (oikealle).



Vaihe 9. Aseta mittaruisku suuhun posken sisäpintaa vasten. Paina mäntää hitaasti alaspäin, jolloin Zebinix-valmiste virtaa suuhun.

Vaihe 10: Huuhtele tyhjää ruiskua jokaisen käyttökerran jälkeen vesilasissa, jossa on puhdasta vettä. Toista tämä puhdistustoimenpide 3 kertaa.

Säilytä pulloa ja mittaruiskua samassa kartonkirasiassa seuraavaan käyttökertaan asti.

Jos otat enemmän Zebinix-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän Zebinix-valmistetta kuin sinun pitäisi, olosi voi tuntua epävakaalta, kävely voi olla epävakaata tai voit tuntea lihasheikkoutta toisella puolella kehoa. Ota heti yhteyttä

lääkəriin tai mene sairaalan ensiapuun tai päivystyspoliklinikalle. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri näkee, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Zebinix-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa tavanomaiseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Zebinix-valmisteen käytön

Älä lopeta oraalisuspension ottamista äkillisesti. Jos lopetat hoidon äkillisesti, siitä aiheutuu kouristuskohtausten tihtymisen vaara. Lääkäri päättää, miten pitkään sinun on otettava Zebinix-valmistetta. Jos lääkäri päättää, että Zebinix-hoitosi lopetetaan, annosta pienennetään yleensä vähitellen. On tärkeää, että hoito toteutetaan lääkärin määräämällä tavalla, koska muussa tapauksessa oireet voivat pahentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavat haittavaikutukset voivat olla hyvin vakavia. Jos niitä ilmaantuu, lopeta Zebinix-valmisteen ottaminen ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalaan, koska saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- rakkuloita tai ihon ja/tai limakalvojen kuoriutumista, ihottumaa, nielemis- tai hengitysvaikeuksia, huulten, kasvojen, silmäluomien, kurkun tai kielen äkillistä turpoamista. Nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Hyvin yleisiä (useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä) haittavaikutuksia ovat:

- huimauksen tai unisuuden tunne.

Yleisiä (enintään 1 henkilöllä kymmenestä) haittavaikutuksia ovat:

- horjumisen tunne tai pyörimisen tai leijumisen tunne
- pahoinvointi tai oksentelu
- päänsärky
- ripuli
- kahtena näkeminen tai näön hämärtyminen
- keskittymisvaikeudet
- energian puutteen tai väsymyksen tunne
- vapina
- ihottuma
- matala natriumpitoisuus verikokeissa
- ruokahaluttomuus
- univaikeudet
- liikkeiden koordinoituvaikeudet (ataksia).

Melko harvinaisia (enintään 1 henkilöllä sadasta) haittavaikutuksia ovat:

- kömpelyys
- allergia
- ummetus
- kouristuskohtaukset
- kilpirauhasen vajaatoiminta. Oireita ovat pienentynyt kilpirauhashormonipitoisuus (todetaan verikokeen avulla), kylmän sietokyvyttömyys, kielen suurentuminen, ohuet ja hauraat kynnet sormissa tai ohuet ja hauraat hiukset sekä alhainen ruumiinlämpö.

- maksan toimintahäiriöt
- korkea tai vaarallisen korkeaksi kohonnut verenpaine
- alhainen verenpaine tai verenpaineen aleneminen seisomaan noustaessa
- verikoetulosten osoittama veren alhainen suolapitoisuus (myös kloridipitoisuus) tai veren punasolujen väheneminen
- elimistön kuivuminen
- silmien liikkeiden muutokset, näön sumeneminen tai silmien punoitus
- kaatumiset
- palovamma
- huonomuistisuus tai unohtelu
- itkuisuus, masentuneisuus, hermostuneisuus tai sekavuus, mielenkiinnon tai tunteiden puuttuminen
- kyvyttömyys puhua tai kirjoittaa tai ymmärtää puhuttua tai kirjoitettua kieltä
- kiihtymys
- tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö
- ärtyisyys
- mielialan muutokset tai aistiharhat
- puhevaikeudet
- nenäverenvuoto
- rintakipu
- kihelmöinti ja/tai puutumisen tunne jossakin kehon osassa
- migreeni
- kirvelyn tunne
- kosketusaistin poikkeavuudet
- hajuaistin häiriöt
- korvien soiminen
- kuulovaikeudet
- jalkojen ja käsivarsien turpoaminen
- närästys, vatsavaivat, vatsakipu, vatsan turvotus ja epämiellyttävä olo vatsassa tai suun kuivuminen
- hiilenmustat (tummat) ulosteet
- ientulehdus tai hammassärky
- hikoilu tai ihon kuivuminen
- kutina
- ihomuutokset (esim. punainen iho)
- hiustenlähtö
- virtsatieinfektio
- yleinen heikotus, huonovointisuus tai vilunväristykset
- painon lasku
- lihaskipu, raajakipu, lihasheikkous
- luun aineenvaihdunnan häiriö
- suurentunut luuston proteiinien pitoisuus
- punastuminen, kylmät raajat
- hidastunut tai epäsäännöllinen sydämensyke
- erittäin voimakas uneliaisuuden tunne
- tokkuraisuus
- neurologinen liikehäiriö, jossa lihakset supistelevat aiheuttaen nykiviä ja toistuvia liikkeitä tai poikkeavia asentoja. Oireita ovat vapina, kipu, krampit
- lääkaineesta aiheutuvat myrkytysoireet
- ahdistuneisuus.

Tuntemattomia (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) haittavaikutuksia ovat:

- verihiihtaleiden määrän väheneminen, mikä suurentaa verenvuotojen ja mustelmien muodostumisen vaaraa
- vaikea selkä- ja mahakipu (joka aiheutuu haimatulehduksesta)
- veren valkosolujen väheneminen, minkä vuoksi infektioiden esiintyminen on todennäköisempää
- punoittavat kokardimaiset täplät tai pyöreät läiskät (keskikohdassa on usein rakkuloita) vartalolla, ihon kuoriutumisen, suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumat, silmien punoitus ja turpoaminen; näitä voivat edeltää kuume ja/tai flunssan kaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- alkuvaiheessa flunssan kaltaiset oireet ja ihottuma kasvoissa, joita seuraa laajalle levinnyt ihottuma, kuume, kohonnut maksaentsyymipitoisuus, verenkuvan poikkeavuudet (eosinofilia), suurentuneet imusolmukkeet ja löydökset muissa elimissä (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, jota kutsutaan myös nimellä DRESS eli lääkeyliherkkyydestä johtuva reaktio)
- vakava allerginen reaktio, josta aiheutuu kasvojen, kurkun, käsien, jalkaterien, nilkkojen tai säärtien alaosan turpoamista
- nokkosihottuma (kutiseva ihottuma).

Zebinix-valmisteen käyttöön liittyy muutoksia EKG:ssä (sydänsähkökäyrässä) PR-ajan pidentymisenä. Tähän EKG-muutokseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. pyörtymistä ja sydämen harvalyöntisyttä) voi esiintyä.

Rakenteeltaan samankaltaisten epilepsialääkkeiden karbamatsepiinin ja okskarbatsepiinin yhteydessä on raportoitu luun aineenvaihdunnan häiriöitä, kuten osteopeniaa, osteoporoosia (luukatoa) ja murtumia. Jos käytät pitkäaikaista epilepsialääkitystä, sinulla on aiempi osteoporoosi tai käytät steroideja, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zebinix-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkettä ei saa käyttää 2 kuukautta pullon avaamisen jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zebinix sisältää

- Vaikuttava aine on eslikarbatsepiiniasetaatti. Yksi millilitra oraalisuspensiota sisältää 200 mg eslikarbatsepiiniasetaattia.

Muut aineet ovat ksantaanikumi (E415), makrogoli-100 stearaatti, metyyli parahydroksibentsoaatti (E218), sakkariininaatrium (E954), keinotekoinen tutti frukti –makuaine (sisältää maltodekstriiniä,

propyleeniglykolia, luonnollista ja keinotekoista aromia sekä arabikumia (E414)), lääkeaineen makua peittävä makuaine (sisältää propyleeniglykolia ja luonnollista ja keinotekoista aromia) sekä puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zebinix 50 mg on luonnonvalkoinen tai valkoinen oraalisuspensio.

Oraalisuspensio on pakattu lapsiturvallisella sulkimella varustettuun ruskeaan lasipulloon, jossa lapsiturvallinen HDPE-suljin. Jokaisessa kartonkirasiassa on myös 10 ml:n polypropyleeniruisku, jonka mitta-asteikossa on merkinnät 0,2 ml:n välein, sekä pullonkaulaan asetettava, kopolymeeristä valmistettu tulppa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

България

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

Magyarország

Eisai Ltd
Tel.: + 44 (0)845 676 1400
(Nagy-Britannia)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: +420 242 485 839

Malta

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

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Nederland

Eisai B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Eesti

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

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

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

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44(0) 208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 518 1401

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi KKK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.