

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zebinix 200 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg eslikarbazepinacetat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita avlånga tabletter med 'ESL 200' ingraverat på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan, 11 mm långa. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Zebinix är indicerat som:

- monoterapi vid behandling av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna med nyligen diagnostiserad epilepsi
- tilläggsterapi hos vuxna, ungdomar och barn över 6 år, vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna*

Zebinix kan användas som monoterapi eller läggas till i befintlig antikonvulsiv behandling.

Rekommenderad startdos är 400 mg en gång dagligen vilken ska ökas till 800 mg en gång dagligen efter en till två veckor. Baserat på individuellt svar kan dosen ökas till 1200 mg en gång dagligen.

Vissa patienter som behandlas med monoterapi kan ha nytta av en dos på 1600 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

##### *Särskilda populationer*

##### *Äldre (över 65 år)*

Ingen dosjustering hos äldre är nödvändig förutsatt att njurfunktionen inte är störd. På grund av mycket begränsade data med dosregimen 1600 mg som monoterapi hos äldre rekommenderas inte den dosen för denna population.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter, vuxna och barn över 6 år, med nedsatt njurfunktion och dosen bör justeras enligt kreatininclearance ( $CL_{CR}$ ) enligt följande:

- $CL_{CR} >60$  ml/min: ingen dosjustering krävs
- $CL_{CR} 30-60$  ml/min: startdos 200 mg (eller 5 mg/kg hos barn över 6 år) en gång dagligen eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn över 6 år) varannan dag i 2 veckor följt av en daglig 400 mg

- (eller 10 mg/kg hos barn över 6 år) dos. Baserat på individuellt svar kan dock dosen behöva ökas.
- $CL_{CR} < 30$  ml/min: användning rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion på grund av otillräckliga data

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2) och användning hos dessa patienter rekommenderas därför inte.

#### *Pediatrik population*

##### *Barn över 6 år*

Rekommenderad startdos är 10 mg/kg/dag en gång dagligen. Dosen ska ökas varje eller varannan vecka med 10 mg/kg/dag upp till 30 mg/kg/dag, baserat på individuellt svar. Den maximala dosen är 1 200 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

##### *Barn som väger $\geq 60$ kg*

Barn som väger 60 kg eller mer ska ges samma dos som vuxna.

Säkerhet och effekt för eslikarbazepinacetat för barn i åldern 6 år och yngre har ännu inte fastställts. Tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Zebinix kan tas med eller utan mat.

#### *Byte av formulering*

Eftersom komparativa biotillgänglighetsdata för tabletten och suspensionen inte är tillgängliga, ska byte från en formulering till en annan ske med försiktighet.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra karboxamidderivat (t.ex. karbamazepin, oxkarbazepin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Själv mordstankar

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för eslikarbazepinacetat.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Centrala och perifera nervsystemet

Eslikarbazepinacetat har associerats med vissa centralnervösa biverkningar såsom yrsel och sömnhet, vilket skulle kunna öka förekomsten av oavsiktlig skada.

## Övriga varningar och försiktighet

Om Zebinix ska sättas ut, rekommenderas att det sätts ut gradvis för att minska potentialen för ökad anfallsfrekvens.

## Hudreaktioner

Utslag utvecklades som en biverkan hos 1,2 % av den totala populationen som behandlades med Zebinix i kliniska studier med patienter med epilepsi. Fall av urtikaria och angioödem har rapporterats hos patienter som tar Zebinix. Angioödem i samband med överkänslighet/anafylaktisk reaktion med larynxödem kan vara fatalt. Om tecken eller symtom på överkänslighet utvecklas, måste eslikarbazepinacetat omedelbart sättas ut och alternativ behandling initieras.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARS) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller fatala, har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med Zebinix. Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska Zebinix omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas (vid behov). Hos patienter som har utvecklat sådana reaktioner, ska behandling med Zebinix inte återupptas vid någon tidpunkt.

## HLA-B\*1502-allel - hos Han-kineser, thailändska och andra asiatiska populationer

HLA-B\*1502 har hos individer av Han-kinesiskt och thailändskt ursprung visats vara starkt förknippat med risken att utveckla svåra hudreaktioner, kända som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), vid behandling med karbamazepin. Den kemiska strukturen hos eslikarbazepinacetat liknar den hos karbamazepin och det är möjligt att patienter som är HLA-B\*1502-positiva också kan riskera att få SJS vid behandling med eslikarbazepinacetat. Prevalensen för bärare av HLA-B\*1502 är ca 10 % hos Han-kineser och thailändska populationer. Närhelst det är möjligt ska dessa individer screenas för denna allel innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade aktiva substanser påbörjas. Om patienter med detta etniska ursprung testats positivt för HLA-B\*1502-allelen kan användning av eslikarbazepinacetat övervägas om fördelarna bedöms överväga riskerna.

På grund av prevalensen av denna allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15 % i Filipinerna och Malaysia) kan genetisk testning för närvaro av för HLA-B\*1502 hos riskpopulationer övervägas.

## HLA-A\*3101-allel - europeiskt härstammande och japanska populationer

Det finns vissa data som antyder att HLA-A\*3101 är förknippad med en ökad risk för karbamazepininducerade hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili (DRESS) eller mindre svår akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och makulopapulära hudutslag hos människor av europeisk härkomst och japaner.

Frekvensen av HLA-A\*3101-allelen varierar brett mellan etniska populationer. HLA-A\*3101-allelen har en prevalens av 2 till 5 % i europeiska populationer och ca 10 % i den japanska populationen. Närvaron av HLA-A\*3101-allel kan öka risken för karbamazepininducerade hudreaktioner (mestadels mindre svåra) från 5 % i den allmänna populationen till 26 % bland individer av europeisk härkomst medan dess frånvaro kan minska risken från 5 % till 3,8 %.

Det finns inte tillräckliga data som stödjer en rekommendation för screening av HLA-A\*3101 innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser påbörjas.

Om det är känt att patienter av europeisk eller japansk härkomst är positiva för HLA-A\*3101-allel kan användningen av karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser övervägas om fördelarna bedöms överväga riskerna.

## Hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats som en biverkan hos 1,5 % av patienterna behandlade med Zebinix. Hyponatremi är asymtomatiskt i de flesta fall men det kan åtföljas av kliniska symtom som förvärrade

anfall, förvirring, minskat medvetande. Frekvensen av hyponatremi ökade med ökad dos eslikarbazepinacetat. Hos patienter med etablerad njursjukdom vilken orsakar hyponatremi, eller hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel vilka i sig själva kan leda till hyponatremi (t.ex. diuretika, desmopressin, karbamazepin), ska natriumnivåerna i serum kontrolleras före och under behandling med eslikarbazepinacetat. Dessutom ska natriumnivåerna i serum bestämmas om kliniska symtom av hyponatremi uppträder. Förutom detta ska natriumnivåerna bestämmas vid rutinmässiga laboratorieundersökningar. Om kliniskt relevant hyponatremi utvecklas, ska eslikarbazepinacetat sättas ut.

#### PR-intervall

Förlängt PR-intervall har observerats i kliniska studier med eslikarbazepinacetat. Försiktighet ska iaktas hos patienter med medicinska tillstånd (t.ex. låga tyroxinnivåer, avvikelser i retledningssystemet), eller vid samtidigt intag av läkemedel som är kända att vara förknippade med PR-förlängning.

#### Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion och dosen ska justeras enligt kreatininclearance (se avsnitt 4.2). Användning rekommenderas inte hos patienter med  $CL_{CR} < 30$  ml/min på grund av otrillräckliga data.

#### Nedsatt leverfunktion

Eftersom kliniska data är begränsade hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och farmakokinetiska och kliniska data saknas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, ska eslikarbazepinacetat användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eslikarbazepinacetat omvandlas i hög omfattning till eslikarbazepin, vilket huvudsakligen elimineras genom glukuronidering. *In vitro* är eslikarbazepin en svag inducerare av CYP3A4 och UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* visade eslikarbazepin en inducerande effekt på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom metabolism via CYP3A4 (t.ex. simvastatin). En dosökning av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 kan därför behövas vid samtidig användning med eslikarbazepinacetat. Eslikarbazepin kan *in vivo* ha en inducerande effekt på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. När behandling med Zebinix sätts in eller sätts ut, eller om dosen förändras, kan det ta 2 till 3 veckor för att nå den nya nivån av enzymaktivitet. Denna tidsfördröjning måste tas i beaktande när Zebinix används just innan eller i kombination med läkemedel som kräver dosjustering vid samtidig administrering med Zebinix. Eslikarbazepin har hämmande egenskaper vad gäller CYP2C19. Interaktioner kan därför uppstå vid samtidig administrering av eslikarbazepinacetat i höga doser med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. fenytoin).

#### Interaktioner med andra antiepileptika

##### *Karbamazepin*

I en studie med friska individer resulterade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 800 mg dagligen och karbamazepin 400 mg två gånger dagligen i en genomsnittlig sänkning av den aktiva metaboliten eslikarbazepins exponering med 32 %, mest troligt orsakat av en induktion av glukuronidering. Ingen förändring i exponeringen av karbamazepin eller dess metabolit karbamazepinepoxid noterades. Beroende på det individuella svaret kan dosen för eslikarbazepinacetat behöva ökas om det används tillsammans med karbamazepin. Resultat från

patientstudier visade att samtidig behandling kan öka risken för följande biverkningar: diplopi, koordinationssvårigheter och yrsel. Risken för en ökning av andra specifika biverkningar orsakade av samtidig administrering av karbamazepin och eslikarbazepinacetat kan inte uteslutas.

#### *Fenytoin*

I en studie på friska individer resulterade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen och fenytoin i en minskning i exponering av den aktiva metaboliten eslikarbazepin med i genomsnitt 31-33 %, mest troligt orsakat av en induktion av glukuronideringen, och i en ökning i exponeringen av fenytoin med i genomsnitt 31-35 %, mest troligt orsakat av en inhibering av CYP2C19. Baserat på individuellt svar, kan dosen eslikarbazepinacetat behöva ökas och dosen fenytoin behöva sänkas.

#### *Lamotrigin*

Glukuronidering är den viktigaste metaboliseringsvägen för både eslikarbazepin och lamotrigin och därför skulle en interaktion kunna förväntas. En studie med eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen på friska individer visade i genomsnitt en mindre farmakokinetisk interaktion (exponeringen av lamotrigin minskade 15 %) mellan eslikarbazepinacetat och lamotrigin, och följaktligen krävs inga dosjusteringar. Beroende på interindividuell variabilitet kan dock effekten bli kliniskt relevant hos vissa individer.

#### *Topiramat*

I en studie på friska individer visade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen och topiramat ingen signifikant ändring i exponeringen av eslikarbazepin men en minskning på 18 % i exponeringen av topiramat, mest troligt orsakad av en minskad biotillgänglighet för topiramat. Ingen dosjustering krävs.

#### *Valproat och levetiracetam*

En populationsfarmakokinetisk analys av fas III studier med vuxna epilepsipatienter indikerade att samtidig administrering av valproat eller levetiracetam inte påverkade exponeringen av eslikarbazepin men detta har inte verifierats av konventionella interaktionsstudier.

#### *Oxkarbazepin*

Samtidig användning av eslikarbazepinacetat och oxkarbazepin rekommenderas inte eftersom det kan orsaka överexponering av de aktiva metaboliterna.

#### Andra läkemedel

##### *Perorala preventivmedel*

Administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen hos kvinnor som använde ett kombinerat oralt preventivmedel visade en minskning på i genomsnitt 37 % och 42 % i systemexponering av levonorgestrel respektive etinylestradiol, mest troligt orsakat av en induktion av CYP3A4. Därför ska kvinnor i fertil ålder använda adekvata preventivmedel vid behandling med Zebinix och upp till slutet av innevarande menstruationscykel efter att behandlingen har avslutats (se avsnitt 4.6).

##### *Simvastatin*

En studie med friska individer visade en i genomsnitt 50 % lägre systemisk exponering för simvastatin vid samtidig administrering med eslikarbazepinacetat 800 mg en gång dagligen, mest troligt orsakat av en induktion av CYP3A4. En ökning av simvastatindosen kan krävas när det används tillsammans med eslikarbazepinacetat.

##### *Rosuvastatin*

Det var en genomsnittlig minskning på 36-39 % i systemexponering hos friska individer vid samtidig administrering med eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen. Mekanismen för denna minskning är okänd men kan bero på interferens av transportaktivitet för rosuvastatin ensamt eller i

kombination med induktion av dess metabolism. Eftersom sambandet mellan exponering och läkemedelsaktivitet är oklar rekommenderas övervakning av terapivar (t.ex. kolesterolnivåer).

#### *Warfarin*

Samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen med warfarin visade en liten (23 %) men statistiskt signifikant minskning av exponeringen för S-warfarin. Ingen effekt på farmakokinetiken för R-warfarin eller på koagulationen sågs. På grund av interindividuell variabilitet av interaktionen ska emellertid särskild uppmärksamhet avseende kontroll av INR utföras de första veckorna efter påbörjad eller avslutad samtidig behandling med warfarin och eslikarbazepinacetat.

#### *Digoxin*

En studie på friska individer visade ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen på farmakokinetiken för digoxin, vilket tyder på att eslikarbazepinacetat inte har någon effekt på transportproteinet P-glykoprotein.

#### *Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)*

Baserat på strukturella likheter mellan eslikarbazepinacetat och tricykliska antidepressiva är en interaktion mellan eslikarbazepinacetat och MAO-hämmare teoretiskt möjlig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Man har visat att hos barn till kvinnor med epilepsi är förekomsten av missbildningar två till tre gånger större än andelen på ungefär 3 % hos den allmänna populationen. Mest frekvent rapporteras gomspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrördefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenat med en högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi och det är därför viktigt att monoterapi eftersträvas så långt det är möjligt. Specialistråd bör ges till kvinnor som planerar att bli gravida eller som är fertila. Behovet av antiepileptisk terapi ska ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Inget hastigt utsättande av antiepileptisk terapi får ske eftersom detta kan leda till genombrottsanfall som kan ha allvarliga konsekvenser för både mor och barn.

### Fertila kvinnor/födelsekontroll

Eslikarbazepinacetat interagerar negativt med orala preventivmedel. Därför bör en alternativ, effektiv och säker preventivmetod användas under behandling och upp till slutet av innevarande menstruationscykel efter avslutad behandling.

### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med eslikarbazepinacetat saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Fertilitet). Om kvinnor som får eslikarbazepinacetat blir gravida eller planerar att bli gravida, ska användningen av Zebinix noggrant omvärderas. Minsta effektiva doser ska ges och monoterapi, när det är möjligt, är att föredra åtminstone under de första tre månaderna av graviditeten. Patienterna ska rådask om risken för ökade missbildningar och ges möjlighet för fosterscreening.

### *Övervakning och prevention*

Antiepileptika kan bidra till folsyrabrist vilket möjligen kan vara en bidragande orsak till fosterskada. Folsyratillskott rekommenderas före och under graviditet. Eftersom effekten av detta tillskott inte är bevisad, kan specifik fosterdiagnostik erbjudas även till kvinnor som ges folsyratillskott.

### *Det nyfödda barnet*

Blödningsrubbingar hos det nyfödda barnet orsakade av antiepileptika har rapporterats. Som en försiktighetsåtgärd ska vitamin K1 ges i förebyggande syfte under de allra sista veckorna av graviditeten samt till det nyfödda barnet.

## Amning

Det är okänt om eslikarbazepinacetat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att eslikarbazepin utsöndras i bröstmjolk. Eftersom en risk för det ammade barnet inte kan uteslutas, bör amningen avbrytas vid behandling med eslikarbazepinacetat.

## Fertilitet

Det finns inga data på effekterna av eslikarbazepinacetat på human fertilitet. Djurstudier har visat nedsatt fertilitet efter behandling med eslikarbazepinacetat (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Zebinix har liten till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa patienter kan uppleva yrsel, sömnhet eller synrubbingar, speciellt vid början av behandlingen. Därför bör patienter upplysas om att deras fysiska och/eller mentala förmåga som behövs för att använda maskiner eller framföra fordon kan bli försämrade, och att de inte bör utföra sådana aktiviteter till dess att det har blivit fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier (tilläggsbehandling och monoterapi) behandlades 2434 patienter med partiella anfall med eslikarbazepinacetat (1983 vuxna patienter och 451 pediatrika patienter). Av dessa patienter upplevde 51 % biverkningar.

Biverkningarna var vanligtvis lätta till måttliga i intensitet och uppträdde framför allt under de första veckorna av behandlingen med eslikarbazepinacetat.

Riskerna som har identifierats med Zebinix är huvudsakligen klassrelaterade, dosberoende biverkningar. De vanligaste biverkningarna som rapporterades i placebokontrollerade studier på tilläggsbehandling med vuxna epilepsipatienter och i en aktivt kontrollerad studie på monoterapi, där eslikarbazepinacetat jämfördes med karbamazepin med kontrollerad frisättning, var yrsel, sömnhet, huvudvärk och illamående. De flesta biverkningarna rapporterades i < 3 % av individerna i någon behandlingsgrupp.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARS) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med Zebinix.

#### Lista över biverkningar

Biverkningar förknippade med eslikarbazepinacetat från kliniska studier och efter marknadsföring anges i tabellen nedan.

Följande indelning har använts för klassificering av biverkningar: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar förknippade med Zebinix från kliniska studier och efter marknadsföring

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni



<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet	
<b>Endokrina systemet</b>			Hypotyroidism	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Hyponatremi, minskad aptit	Elektrolyt-obalans, dehydrering, hypokloremi	
<b>Psykiska störningar</b>		Sömnsvårigheter	Psykiska störningar, apati, depression, nervositet, agitation, irritabilitet, uppmärksamhetsbrist/hyperaktivitetsbesvär, förvirringstillstånd, humörsvängningar, gråt, psykomotorisk retardation, ångest	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel, somnolens	Huvudvärk, uppmärksamhetsstörningar, skakningar, ataxi, balansrubbnings	Koordinationssvårigheter, försämrat minne, amnesi, hypersomni, sedering, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, cerebellärt syndrom, krampanfall, perifer neuropati, nystagmus, talsvårigheter, dysartri, brännande känsla, parestesi, migrän	
<b>Ögon</b>		Diplopi, dimsyn	Försämrad syn, oscillopsi, binokulär störning av ögonrörelserna, okulär hyperemi	
<b>Öron och balansorgan</b>		Yrsel	Hypoacusis, tinnitus	
<b>Hjärtat</b>			Palpitationer, bradykardi	

<b>Blodkärl</b>			Hypertoni (inklusive hypertensiv kris), hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar, perifer kyla	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			Epistaxi, bröstsmärta	
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående, kräkningar, diarré	Förstoppning, dyspepsi, gastrit, buksmärta, muntorrhet, bukbesvär, spänningar i buken, tandköttsinflammation, melena, tandvärk	Pankreatit
<b>Lever och gallvägar</b>			Leverrubbningar	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag	Alopeci, torr hud, hyperhidros, erytem, hudbesvär, klåda, allergisk dermatit	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), angioödem, urtikaria
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Myalgi, störningar i skelettmetabolismen, muskelsvaghet, smärta i extremiteterna	
<b>Njurar och urinvägar</b>			Urinvägsinfektion	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Trötthet, gångrubbningar, asteni	Sjukdomskänsla, kyla, perifert ödem	
<b>Undersökningar</b>			Sänkt blodtryck, viktminskning, ökat blodtryck, sänkt blodnatrium, sänkt	

			blodklorid, höjt osteokalcin, sänkt hematokrit, sänkt hemoglobin, ökade transaminaser	
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			Läkemedelsförgiftning, fall, brännskada	

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Sjukdomar i ögon och nervsystem*

Hos patienter som samtidigt behandlats med karbamazepin och eslikarbazepinacetat i placebokontrollerade studier observerades följande biverkningar: diplopi (11,4 % av individerna vid samtidig behandling med karbamazepin, 2,4 % av individerna utan samtidig behandling med karbamazepin), koordinationssvårigheter (6,7 % med samtidig behandling med karbamazepin, 2,7 % utan samtidig behandling med karbamazepin) och yrsel (30,0 % med samtidig behandling med karbamazepin, 11,5 % utan samtidig behandling med karbamazepin), se avsnitt 4.5.

#### *PR-intervall*

Användning av eslikarbazepinacetat är förknippat med ökat PR intervall. Biverkningar förknippade med förlängt PR-intervall (t.ex. AV-block, synkope, bradykardi) kan uppträda.

#### *Klassrelaterade biverkningar*

Sällsynta biverkningar som benmärgsdepression, anafylaktiska reaktioner, systemisk lupus erythematosus eller allvarliga hjärtarytmier uppträdde inte under de placebo-kontrollerade studierna i epilepsiprogrammet med eslikarbazepinacetat. De har emellertid rapporterats med oxkarbamazepin. Deras förekomst efter behandling med eslikarbazepinacetat kan därför inte uteslutas.

Det har förekommit rapporter om minskad bentäthet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter med långtidsbehandling med de strukturellt relaterade epilepsiläkemedlen karbamazepin och oxkarbazepin. Mekanismen för hur skelettmetabolismen påverkas har inte identifierats.

### Pediatrik population

I placebokontrollerade studier med patienter mellan 2 och 18 år med partiella anfall (238 patienter behandlade med eslikarbazepinacetat och 189 med placebo) upplevde 35,7 % av patienterna behandlade med eslikarbazepinacetat och 19 % av patienterna behandlade med placebo biverkningar. De vanligaste biverkningarna i gruppen som behandlades med eslikarbazepinacetat var diplopi (5,0%), somnolens (8,0%) och kräkningar (4,6%).

Biverkningsprofilen för eslikarbazepinacetat är i allmänhet lika för alla åldersgruppen. I åldersgruppen från 6 till 11 år var de vanligaste biverkningarna som observerades hos fler än två patienter behandlade med eslikarbazepinacetat diplopi (9,5 %), somnolens (7,4 %), yrsel (6,3 %) och krampanfall (6,3 %) och illamående (3,2 %); i åldersgruppen från 12 till 18 år somnolens (7,4 %), kräkningar (4,2 %), diplopi (3,2 %) och trötthet (3,2 %). Säkerheten för Zebinix hos barn i åldern 6 år och yngre har ännu inte fastställts.

Säkerhetsprofilen för eslikarbazepinacetat var i allmänhet densamma hos vuxna och pediatrika patienter med undantag för agitation (vanlig, 1,3 %) och buksmärta (vanlig, 2,1 %), vilka var vanligare hos barn än hos vuxna. Yrsel, somnolens, svindel, asteni, gånggrubbningar, skakningar, ataxi, balansrubbningar, dimsyn, diarré och utslag var mindre vanliga hos barn än hos vuxna. Hyponatremi

rapporterades bara hos vuxna. Allergisk dermatit (mindre vanligt, 0,8 %) rapporterades bara hos den pediatriiska populationen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

Centralnervösa symtom som svindel, ostadig gång och hemipares har observerats vid oavsiktlig överdosering av eslikarbazepinacetat. Det finns ingen känd antidot. Symtomatisk och stödjande behandling ska vid behov ges. Eslikarbazepinacetatmetaboliter kan vid behov renas effektivt via hemodialys (se avsnitt 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, karboxamidderivat, ATC-kod: N03AF04

#### Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för eslikarbazepinacetat är inte känd. Elektrofysiologiska studier *in vitro* tyder emellertid på att både eslikarbazepinacetat och dess metaboliter stabiliserar de inaktiverade spänningskänsliga natriumkanalerna, och förhindrar dem att återgå till det aktiverade stadiet vilket i sin tur förebygger repetitiv neuronaktivitet.

#### Farmakodynamisk effekt

Eslikarbazepinacetat och dess aktiva metaboliter förhindrade utvecklingen av anfall i prekliniska modeller prediktiva för antikonvulsiva effekter hos människa. Hos människa utövas den farmakologiska aktiviteten hos eslikarbazepinacetat framför allt genom den aktiva metaboliten eslikarbazepin.

#### Klinisk effekt

##### *Vuxna*

Effekt av eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi har visats i fyra fas III dubbelblinda placebokontrollerade studier med 1703 randomiserade vuxna patienter med partiell epilepsi som inte svarade på behandling med en till tre samtidiga antiepileptika. Oxkarbazepin och felbamat var inte tillåtna som samtidiga läkemedel i dessa studier. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 400 mg (endast i studierna -301 och -302), 800 mg och 1200 mg en gång dagligen. Eslikarbazepinacetat 800 mg en gång dagligen och 1200 mg en gång dagligen var signifikant mer effektiva än placebo avseende minskning av anfallsfrekvens över en 12-veckors underhållsperiod. Procentandelen individer med  $\geq 50$  % (1581 analyserade) minskning av anfallsfrekvensen var i fas III studierna 19,3 % för placebo, 20,8 % för eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % för eslikarbazepinacetat 800 mg och 35,3 % för eslikarbazepinacetat 1200 mg givet dagligen.

Effekten av eslikarbazepinacetat som monoterapi har visats i en dubbelblind aktivt kontrollerad studie (med karbamazepin med kontrollerad frisättning) på 815 randomiserade vuxna patienter med nyligen diagnostiserade partiella anfall. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 800 mg, 1200 mg och 1600 mg en gång dagligen. Doserna av det aktiva jämförelseläkemedlet, karbamazepin med kontrollerad frisättning, var 200 mg, 400 mg och 600 mg två gånger dagligen. Alla patienter

randomiserades till lägsta dosnivå, och patienterna flyttades endast upp till nästa nivå om ett anfall inträffade. Av de 815 randomiserade patienterna behandlades 401 med eslikarbazepinacetat en gång dagligen [271 patienter (67,6 %) stannade på en dos på 800 mg, 70 patienter (17,5 %) stannade på en dos på 1200 mg och 60 patienter (15,0 %) behandlades med 1600 mg]. I den primära effektanalysen, där avhopp räknades som att patienterna ej svarat på behandlingen, klassificerades 71,1 % av patienterna i gruppen som fick eslikarbazepinacetat och 75,6 % i gruppen som fick karbamazepin med kontrollerad frisättning som fria från anfall under utvärderingsperioden på 26 veckor (genomsnittlig riskdifferens -4,28 %, 95 % konfidensintervall: [-10,30; 1,74]. Den observerade behandlingseffekten under utvärderingsperioden på 26 veckor bibehölls under 1 års behandling då 64,7 % av patienterna som fick eslikarbazepinacetat och 70,3 % av patienterna som fick karbamazepin med kontrollerad frisättning klassificerades som fria från anfall (genomsnittlig riskdifferens -5,46 %, 95 % konfidensintervall: [-11,88; 0,97]. I analysen av behandlingssvikt (risk för anfall) baserat på analys av tid till händelse (Kaplan-Meier analys och Cox regression), var Kaplan-Meier uppskattningarna av risken för anfall i slutet av utvärderingsperioden 0,06 med karbamazepin och 0,12 med eslikarbazepinacetat, och i slutet av år 1 med en ytterligare ökad risk till 0,11 med karbamazepin och 0,19 med eslikarbazepinacetat ( $p = 0,0002$ ).

Vid 1 år var sannolikheten att patienter hoppade av, på grund av antingen biverkningar eller bristande effektivitet, 0,26 för eslikarbazepinacetat och 0,21 för karbamazepin med kontrollerad frisättning.

Effekten av eslikarbazepinacetat vid konvertering till monoterapi utvärderades i 2 dubbelblinda, randomiserade kontrollerade studier på 365 vuxna patienter med partiella anfall. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 1200 mg och 1600 mg en gång dagligen. Frekvensen för anfallsfrihet under hela monoterapiperioden på 10 veckor var 7,6 % (1600 mg) och 8,3 % (1200 mg) i den ena studien och 10,0 % (1600 mg) respektive 7,4 % (1200 mg) i den andra studien.

#### *Äldre*

Säkerhet och effekt för eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi vid partiella anfall hos äldre patienter utvärderades i en 26 veckor lång icke-kontrollerad studie med 72 äldre ( $\geq 65$  år). Data visar att incidensen av biverkningar hos denna population (65,3 %) liknar den hos den allmänna populationen som deltog i de dubbelblinda epilepsistudierna (66,8 %). De vanligaste enskilda biverkningarna var yrsel (12,5 % av patienterna), somnolens (9,7 %), trötthet, krampanfall och hyponatremi (8,3 % vardera), nasofaryngit (6,9 %) och övre luftvägsinfektion (5,6 %). Totalt 50 av de 72 patienterna som påbörjade studien fullföljde behandlingsperioden på 26 veckor, vilket motsvarar 69,4 % av patienterna (se avsnitt 4.2 för information om användning till äldre). Det finns endast begränsade data på monoterapi på äldre patienter. Endast några få patienter ( $N=27$ ) över 65 år behandlades med eslikarbazepinacetat i monoterapistudien.

#### *Pediatrik population*

Effekt och säkerhet för eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi för partiella anfall hos barn utvärderades i en fas II-studie på barn från 6 till 16 år ( $N=123$ ) och i en fas III-studie på barn från 2 till 18 år ( $N=304$ ). Båda studierna var dubbelblinda och placebokontrollerade med en 8-veckors (studie 208) respektive en 12-veckors underhållsperiod (studie 305). Eslikarbazepinacetat testades vid doser på 20 och 30 mg/kg/dag, upp till maximalt 1 200 mg/dag. Måldosen var 30 mg/kg/dag i studie 208 och 20 mg/kg/dag i studie 305. Doser kunde justeras baserat på tolerans och behandlingssvar.

I fas II-studien var utvärderingen av effekt ett sekundärt mål. Minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens från baseline till underhållsperiod var signifikant ( $p < 0,001$ ) högre med eslikarbazepinacetat (-34,8 %) jämfört med placebo (-13,8 %). Fyrtiotvå patienter (50,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 10 patienter (25,0 %) i placebogruppen svarade ( $\geq 50$  % minskning av standardiserad anfallsfrekvens), vilket ledde till en signifikant skillnad ( $p=0,009$ ).

I fas III-studien var minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens med eslikarbazepinacetat (-18,1 % mot baseline) avvikande jämfört med placebo (-8,6 % mot baseline),

men inte statistiskt signifikant ( $p=0,2490$ ). Fyrtioen patienter (30,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 40 patienter (31,0 %) i placebogrupperna svarade ( $\geq 50$  % minskning av standardiserad anfallsfrekvens), vilket ledde till en icke-signifikant skillnad ( $p=0,9017$ ). *Post-hoc* undergruppsanalyser för fas III-studien utfördes per åldersstrata och över 6 år samt per dos. Hos barn över 6 år svarade 36 patienter (35,0 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 29 patienter (30,2 %) i placebogrupperna ( $p=0,4759$ ) och minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens var högre i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med placebo (-24,4 % mot -10,5 %); skillnaden på 13,9 % var dock inte statistiskt signifikant ( $p=0,1040$ ). Totalt 39 % av patienterna i studie 305 titrerades upp till den maximala möjliga dosen (30 mg/kg/dag). Bland dessa, när patienter som var 6 år och yngre exkluderades, svarade 14 (48,3 %) och 11 (30,6 %) av patienterna i eslikarbazepinacetat- respektive placebogrupperna ( $p=0,1514$ ). Även om robustheten för dessa *post-hoc* subgruppsanalyser är begränsad tyder data på en ålders- och dosberoende ökning av effektstorlek.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zebinix för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid behandling av epilepsi med partiella anfall (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Eslikarbazepinacetat omvandlas i hög omfattning till eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat kvarstår vanligtvis under kvantifieringsgränsen efter oral administrering. Eslikarbazepin  $C_{max}$  uppnås 2 till 3 timmar efter dosering ( $t_{max}$ ). Biotillgängligheten kan förväntas vara hög eftersom halten metaboliter återfunna i urinen motsvarade mer än 90 % av en dos eslikarbazepinacetat.

### Distribution

Bindningen av eslikarbazepinacetat till plasmaproteiner är relativt låg (<40 %) och oberoende av koncentrationen. *In vitro* studier har visat att plasmaproteinbindning inte nämnvärt påverkades av närvaron av warfarin, diazepam, digoxin, fenytoin och tolbutamid. Bindningen av warfarin, diazepam, digoxin, fenytoin och tolbutamid var inte signifikant påverkad av närvaron av eslikarbazepin.

### Metabolism

Eslikarbazepinacetat biotransformeras snabbt och fullständigt genom hydrolytisk första passage metabolism till dess främsta aktiva metabolit eslikarbazepin. Steady-state plasmakoncentrationerna uppnås efter 4 till 5 dagar vid dosering en gång dagligen, motsvarande en effektiv halveringstid i storleksordningen 20-24 timmar. I studier på friska individer och epilepsipatienter var den apparenta halveringstiden för eslikarbazepin 10-20 timmar respektive 13-20 timmar. Mindre förekommande metaboliter i plasma är R-likarbazepin och oxkarbazepin, vilka visade sig vara aktiva, och glukuronsyrekonjugaten av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin och oxkarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påverkar inte sin egen metabolism eller clearance.

Eslikarbazepin är en svag inducerare av CYP3A4 och har hämmande egenskaper med avseende på CYP2C19 (som anges i avsnitt 4.5).

I studier med eslikarbazepin på färsk humana hepatocyter observerades en lätt induktion av UGT1A1- medierad glukuronidering.

### Eliminering

Eslikarbazepinacetatmetaboliter elimineras från systemcirkulationen primärt via renal utsöndring, i oförändrade och glukuroniderade konjugatformer. Totalt svarar eslikarbazepin och dess glukuronid för mer än 90 % av totala metaboliter utsöndrade i urinen, ungefär två tredjedelar i oförändrad form och en tredjedel som glukuronidkonjugat.

#### Linjäritet / icke-linjäritet

Farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat är linjär och dosproportionell i området 400-1200 mg både hos friska individer och patienter.

#### Äldre (över 65 års ålder)

Den farmakokinetiska profilen hos eslikarbazepinacetat är opåverkad hos äldre patienter med kreatininclearance >60 ml/min (se avsnitt 4.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Eslikarbazepinacetatmetaboliter elimineras från den systemiska cirkulationen primärt via renal utsöndring. En studie på vuxna patienter med lätt till svårt nedsatt njurfunktion visade att clearance beror på njurfunktionen. Vid behandling med Zebinix rekommenderas dosjustering hos patienter, vuxna och barn över 6 år med kreatininclearance <60 ml/min (se avsnitt 4.2).

Hos barn mellan 2 och 6 år rekommenderas inte användning av eslikarbazepinacetat. Vid denna ålder har den inneboende elimineringsprocessens funktion ännu inte mognat.

Hemodialys avlägsnar eslikarbazepinacetatmetaboliter från plasma.

#### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken och metabolismen för eslikarbazepinacetat undersöktes efter multipla orala doser hos friska individer och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Måttligt nedsatt leverfunktion påverkade inte farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat. Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken hos eslikarbazepinacetat har inte undersökts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

#### Kön

Studier på friska individer och patienter visade att farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat inte påverkades av kön.

#### ***Pediatrisk population***

I likhet med hos vuxna omvandlas eslikarbazepinacetat i hög utsträckning till eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat kvarstår vanligtvis under kvantifieringsgränsen efter oral administrering.  $C_{max}$  för eslikarbazepin uppnås 2-3 timmar efter dosering ( $t_{max}$ ). Kroppsvikt visade sig ha en effekt på distributionsvolym och clearance. Dessutom kunde inte en roll för ålder oberoende av vikt avseende clearance av eslikarbazepinacetat uteslutas, framför allt för den yngsta åldersgruppen (2-6 år).

#### Barn i åldern 6 år och yngre

Populationsfarmakokinetik indikerar att det hos undergruppen barn från 2 till 6 år krävs doser på 27,5 mg/kg/dag och 40 mg/kg/dag för att nå exponeringar som motsvarar de terapeutiska doserna på 20 och 30 mg/kg/dag och barn över 6 års ålder.

## Barn över 6 år

Populationsfarmakokinetik indikerar också att jämförbar exponering av eslikarbazepin observeras mellan 20 och 30 mg/kg/dag hos barn över 6 år och vuxna med 800 respektive 1 200 mg eslikarbazepinacetat en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Biverkningar observerade i djurstudier uppträdde vid exponeringsnivåer som uppskattas lägre än kliniska exponeringsnivåer för eslikarbazepin (den huvudsakliga och farmakologiskt aktiva metaboliten av eslikarbazepinacetat). Säkerhetsmarginaler baserade på jämförande exponering har därför inte fastställts.

Bevis på nefrotoxicitet observerades i toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor men sågs inte i studier på möss eller hundar vilket överensstämmer med förvärrad spontan kronisk progressiv nefropati i dessa djurslag.

Centrilobulär leverhypertrofi sågs i toxicitetsstudier med upprepad dosering på möss och råttor och en ökad incidens av levertumörer observerades i karcinogenicitetsstudier på möss; dessa fynd överensstämmer med en induktion av levermikrosomenzymer, en effekt som inte har observerats hos patienter som erhållit eslikarbazepinacetat.

#### Studier på unga djur

I studier med upprepad dosering på unga hundar var toxicitetsprofilen jämförbar med den som observerades hos vuxna djur. I 10-månadersstudien observerades minskad bentäthet, minskad benyta och/eller bentäthet i ländkotor och/eller lårben i högdos hondjur vid exponeringsnivåer som var lägre än de kliniska exponeringsnivåerna av eslikarbazepinacetat till barn.

Gentoxicitetsstudier med eslikarbazepinacetat tyder inte på några speciella risker för människa.

Nedsatt fertilitet observerades hos honråttor. I musfertilitetsstudien sågs en minskning av implantationer och levande foster vilket också kan tyda på effekter på kvinnlig fertilitet. Antalet gulkroppar utvärderades dock inte. Eslikarbazepinacetat var inte teratogent i råttor eller kanin men inducerade skelettanomaliteter i mus. Fördröjd benbildning, minskad fostervikt, en ökning av mindre skelett- och invärtes defekter observerades vid doser som var toxiska för modern i embryotoxicitetsstudier på möss, råttor och kaniner. En fördröjning i sexuell utveckling hos F1-generationen observerades i peri-/post-natala studier på möss och råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Povidon K 29/32  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.



#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/aluminium blister placerade i pappkartonger, innehållande 20 eller 60 tabletter.

HDPE burkar med barnskyddad förslutning av polypropen, placerade i pappkartonger, innehållande 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, SA  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado -Portugal  
tfn: +351 22 986 61 00  
fax: +351 22 986 61 99  
e-post: info@bial.com

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/514/021-023

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 21 april 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 22 januari 2014

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zebinix 400 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 400 mg eslikarbazepinacetat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita runda bikonvexa tabletter med 'ESL 400' ingraverat på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan, 11 mm i diameter. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Zebinix är indicerat som:

- monoterapi vid behandling av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna med nyligen diagnostiserad epilepsi
- tilläggsterapi hos vuxna, ungdomar och barn över 6 år, vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna*

Zebinix kan användas som monoterapi eller läggas till i befintlig antikonvulsiv behandling.

Rekommenderad startdos är 400 mg en gång dagligen vilken ska ökas till 800 mg en gång dagligen efter en till två veckor. Baserat på individuellt svar kan dosen ökas till 1200 mg en gång dagligen.

Vissa patienter som behandlas med monoterapi kan ha nytta av en dos på 1600 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

##### *Särskilda populationer*

##### *Äldre (över 65 år)*

Ingen dosjustering hos äldre är nödvändig förutsatt att njurfunktionen inte är störd. På grund av mycket begränsade data med dosregimen 1600 mg som monoterapi hos äldre rekommenderas inte den dosen för denna population.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter, vuxna och barn över 6 år, med nedsatt njurfunktion och dosen bör justeras enligt kreatininclearance ( $CL_{CR}$ ) enligt följande:

- $CL_{CR} >60$  ml/min: ingen dosjustering krävs
- $CL_{CR} 30-60$  ml/min: startdos 200 mg (eller 5 mg/kg hos barn över 6 år) en gång dagligen eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn över 6 år) varannan dag i 2 veckor följt av en daglig 400 mg

- (eller 10 mg/kg hos barn över 6 år) dos. Baserat på individuellt svar kan dock dosen behöva ökas.
- $CL_{CR} < 30$  ml/min: användning rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion på grund av otillräckliga data

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2) och användning hos dessa patienter rekommenderas därför inte.

#### *Pediatrik population*

##### *Barn över 6 år*

Rekommenderad startdos är 10 mg/kg/dag en gång dagligen. Dosen ska ökas varje eller varannan vecka med 10 mg/kg/dag upp till 30 mg/kg/dag, baserat på individuellt svar. Den maximala dosen är 1 200 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

##### *Barn som väger $\geq 60$ kg*

Barn som väger 60 kg eller mer ska ges samma dos som vuxna.

Säkerhet och effekt för eslikarbazepinacetat för barn i åldern 6 år och yngre har ännu inte fastställts. Tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Zebinix kan tas med eller utan mat.

#### *Byte av formulering*

Eftersom komparativa biotillgänglighetsdata för tabletten och suspensionen inte är tillgängliga, ska byte från en formulering till en annan ske med försiktighet.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra karboxamidderivat (t.ex. karbamazepin, oxkarbazepin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Själv mordstankar

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för eslikarbazepinacetat.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådås till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Centrala och perifera nervsystemet

Eslikarbazepinacetat har associerats med vissa centralnervösa biverkningar såsom yrsel och sömnhet, vilket skulle kunna öka förekomsten av oavsiktlig skada.

## Övriga varningar och försiktighet

Om Zebinix ska sättas ut, rekommenderas att det sätts ut gradvis för att minska potentialen för ökad anfallsfrekvens.

## Hudreaktioner

Utslag utvecklades som en biverkan hos 1,2 % av den totala populationen som behandlades med Zebinix i kliniska studier med patienter med epilepsi. Fall av urtikaria och angioödem har rapporterats hos patienter som tar Zebinix. Angioödem i samband med överkänslighet/anafylaktisk reaktion med larynxödem kan vara fatal. Om tecken eller symtom på överkänslighet utvecklas, måste eslikarbazepinacetat omedelbart sättas ut och alternativ behandling initieras.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARS) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller fatala, har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med Zebinix. Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska Zebinix omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas (vid behov). Hos patienter som har utvecklat sådana reaktioner, ska behandling med Zebinix inte återupptas vid någon tidpunkt.

## HLA-B\*1502-allel - hos Han-kineser, thailändska och andra asiatiska populationer

HLA-B\*1502 har hos individer av Han-kinesiskt och thailändskt ursprung visats vara starkt förknippat med risken att utveckla svåra hudreaktioner, kända som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), vid behandling med karbamazepin. Den kemiska strukturen hos eslikarbazepinacetat liknar den hos karbamazepin och det är möjligt att patienter som är HLA-B\*1502-positiva också kan riskera att få SJS vid behandling med eslikarbazepinacetat. Prevalensen för bärare av HLA-B\*1502 är ca 10 % hos Han-kineser och thailändska populationer. Närhelst det är möjligt ska dessa individer screenas för denna allel innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade aktiva substanser påbörjas. Om patienter med detta etniska ursprung testats positivt för HLA-B\*1502-allelen kan användning av eslikarbazepinacetat övervägas om fördelarna bedöms överväga riskerna.

På grund av prevalensen av denna allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15 % i Filipinerna och Malaysia) kan genetisk testning för närvaro av för HLA-B\*1502 hos riskpopulationer övervägas.

## HLA-A\*3101-allel - europeiskt härstammande och japanska populationer

Det finns vissa data som antyder att HLA-A\*3101 är förknippad med en ökad risk för karbamazepininducerade hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili (DRESS) eller mindre svår akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och makulopapulära hudutslag hos människor av europeisk härkomst och japaner.

Frekvensen av HLA-A\*3101-allelen varierar brett mellan etniska populationer. HLA-A\*3101-allelen har en prevalens av 2 till 5 % i europeiska populationer och ca 10 % i den japanska populationen. Närvaron av HLA-A\*3101-allel kan öka risken för karbamazepininducerade hudreaktioner (mestadels mindre svåra) från 5 % i den allmänna populationen till 26 % bland individer av europeisk härkomst medan dess frånvaro kan minska risken från 5 % till 3,8 %.

Det finns inte tillräckliga data som stödjer en rekommendation för screening av HLA-A\*3101 innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser påbörjas.

Om det är känt att patienter av europeisk eller japansk härkomst är positiva för HLA-A\*3101-allel kan användningen av karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser övervägas om fördelarna bedöms överväga riskerna.

## Hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats som en biverkan hos 1,5 % av patienterna behandlade med Zebinix. Hyponatremi är asymtomatiskt i de flesta fall men det kan åtföljas av kliniska symtom som förvärrade anfall, förvirring, minskat medvetande. Frekvensen av hyponatremi ökade med ökad dos

eslikarbazepinacetat. Hos patienter med etablerad njursjukdom vilken orsakar hyponatremi, eller hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel vilka i sig själva kan leda till hyponatremi (t.ex. diuretika, desmopressin, karbamazepin), ska natriumnivåerna i serum kontrolleras före och under behandling med eslikarbazepinacetat. Dessutom ska natriumnivåerna i serum bestämmas om kliniska symtom av hyponatremi uppträder. Förutom detta ska natriumnivåerna bestämmas vid rutinmässiga laboratorieundersökningar. Om kliniskt relevant hyponatremi utvecklas, ska eslikarbazepinacetat sättas ut.

#### PR-intervall

Förlängt PR-intervall har observerats i kliniska studier med eslikarbazepinacetat. Försiktighet ska iaktas hos patienter med medicinska tillstånd (t.ex. låga tyroxinnivåer, avvikelser i retledningssystemet), eller vid samtidigt intag av läkemedel som är kända att vara förknippade med PR-förlängning.

#### Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion och dosen ska justeras enligt kreatininclearance (se avsnitt 4.2). Användning rekommenderas inte hos patienter med  $CL_{CR} < 30$  ml/min på grund av otrillräckliga data.

#### Nedsatt leverfunktion

Eftersom kliniska data är begränsade hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och farmakokinetiska och kliniska data saknas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, ska eslikarbazepinacetat användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eslikarbazepinacetat omvandlas i hög omfattning till eslikarbazepin, vilket huvudsakligen elimineras genom glukuronidering. *In vitro* är eslikarbazepin en svag inducerare av CYP3A4 och UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* visade eslikarbazepin en inducerande effekt på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom metabolism via CYP3A4 (t.ex. simvastatin). En dosökning av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 kan därför behövas vid samtidig användning med eslikarbazepinacetat. Eslikarbazepin kan *in vivo* ha en inducerande effekt på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. När behandling med Zebinix sätts in eller sätts ut, eller om dosen förändras, kan det ta 2 till 3 veckor för att nå den nya nivån av enzymaktivitet. Denna tidsfördröjning måste tas i beaktande när Zebinix används just innan eller i kombination med läkemedel som kräver dosjustering vid samtidig administrering med Zebinix. Eslikarbazepin har hämmande egenskaper vad gäller CYP2C19. Interaktioner kan därför uppstå vid samtidig administrering av eslikarbazepinacetat i höga doser med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. fenytoin).

#### Interaktioner med andra antiepileptika

##### *Karbamazepin*

I en studie med friska individer resulterade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 800 mg dagligen och karbamazepin 400 mg två gånger dagligen i en genomsnittlig sänkning av den aktiva metaboliten eslikarbazepins exponering med 32 %, mest troligt orsakat av en induktion av glukuronidering. Ingen förändring i exponeringen av karbamazepin eller dess metabolit karbamazepinopoxid noterades. Beroende på det individuella svaret kan dosen för eslikarbazepinacetat behöva ökas om det används tillsammans med karbamazepin. Resultat från patientstudier visade att samtidig behandling kan öka risken för följande biverkningar: diplopi,

koordinationssvårigheter och yrsel. Risken för en ökning av andra specifika biverkningar orsakade av samtidig administrering av karbamazepin och eslikarbazepinacetat kan inte uteslutas.

#### *Fenytoin*

I en studie på friska individer resulterade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen och fenytoin i en minskning i exponering av den aktiva metaboliten eslikarbazepin med i genomsnitt 31-33 %, mest troligt orsakat av en induktion av glukuronideringen, och i en ökning i exponeringen av fenytoin med i genomsnitt 31-35 %, mest troligt orsakat av en inhibering av CYP2C19. Baserat på individuellt svar, kan dosen eslikarbazepinacetat behöva ökas och dosen fenytoin behöva sänkas.

#### *Lamotrigin*

Glukuronidering är den viktigaste metaboliseringsvägen för både eslikarbazepin och lamotrigin och därför skulle en interaktion kunna förväntas. En studie med eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen på friska individer visade i genomsnitt en mindre farmakokinetisk interaktion (exponeringen av lamotrigin minskade 15 %) mellan eslikarbazepinacetat och lamotrigin, och följaktligen krävs inga dosjusteringar. Beroende på interindividuell variabilitet kan dock effekten bli kliniskt relevant hos vissa individer.

#### *Topiramat*

I en studie på friska individer visade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen och topiramat ingen signifikant ändring i exponeringen av eslikarbazepin men en minskning på 18 % i exponeringen av topiramat, mest troligt orsakad av en minskad biotillgänglighet för topiramat. Ingen dosjustering krävs.

#### *Valproat och levetiracetam*

En populationsfarmakokinetisk analys av fas III studier med vuxna epilepsipatienter indikerade att samtidig administrering av valproat eller levetiracetam inte påverkade exponeringen av eslikarbazepin men detta har inte verifierats av konventionella interaktionsstudier.

#### *Oxkarbazepin*

Samtidig användning av eslikarbazepinacetat och oxkarbazepin rekommenderas inte eftersom det kan orsaka överexponering av de aktiva metaboliterna.

### Andra läkemedel

#### *Perorala preventivmedel*

Administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen hos kvinnor som använde ett kombinerat oralt preventivmedel visade en minskning på i genomsnitt 37 % och 42 % i systemexponering av levonorgestrel respektive etinylestradiol, mest troligt orsakat av en induktion av CYP3A4. Därför ska kvinnor i fertil ålder använda adekvata preventivmedel vid behandling med Zebinix och upp till slutet av innevarande menstruationscykel efter att behandlingen har avslutats (se avsnitt 4.6).

#### *Simvastatin*

En studie med friska individer visade en i genomsnitt 50 % lägre systemisk exponering för simvastatin vid samtidig administrering med eslikarbazepinacetat 800 mg en gång dagligen, mest troligt orsakat av en induktion av CYP3A4. En ökning av simvastatindosen kan krävas när det används tillsammans med eslikarbazepinacetat.

#### *Rosuvastatin*

Det var en genomsnittlig minskning på 36-39 % i systemexponering hos friska individer vid samtidig administrering med eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen. Mekanismen för denna minskning är okänd men kan bero på interferens av transportaktivitet för rosuvastatin ensamt eller i kombination med induktion av dess metabolism. Eftersom sambandet mellan exponering och läkemedelsaktivitet är oklar rekommenderas övervakning av terapirespons (t.ex. kolesterolnivåer).

### *Warfarin*

Samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen med warfarin visade en liten (23 %) men statistiskt signifikant minskning av exponeringen för S-warfarin. Ingen effekt på farmakokinetiken för R-warfarin eller på koagulationen sågs. På grund av interindividuell variabilitet av interaktionen ska emellertid särskild uppmärksamhet avseende kontroll av INR utföras de första veckorna efter påbörjad eller avslutad samtidig behandling med warfarin och eslikarbazepinacetat.

### *Digoxin*

En studie på friska individer visade ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen på farmakokinetiken för digoxin, vilket tyder på att eslikarbazepinacetat inte har någon effekt på transportproteinet P-glykoprotein.

### *Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)*

Baserat på strukturella likheter mellan eslikarbazepinacetat och tricykliska antidepressiva är en interaktion mellan eslikarbazepinacetat och MAO-hämmare teoretiskt möjlig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Man har visat att hos barn till kvinnor med epilepsi är förekomsten av missbildningar två till tre gånger större än andelen på ungefär 3 % hos den allmänna populationen. Mest frekvent rapporteras gomspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrördefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenat med en högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi och det är därför viktigt att monoterapi eftersträvas så långt det är möjligt. Specialistråd bör ges till kvinnor som planerar att bli gravida eller som är fertila. Behovet av antiepileptisk terapi ska ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Inget hastigt utsättande av antiepileptisk terapi får ske eftersom detta kan leda till genombrottsanfall som kan ha allvarliga konsekvenser för både mor och barn.

### Fertila kvinnor/födelsekontroll

Eslikarbazepinacetat interagerar negativt med orala preventivmedel. Därför bör en alternativ, effektiv och säker preventivmetod användas under behandling och upp till slutet av innevarande menstruationscykel efter avslutad behandling.

### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med eslikarbazepinacetat saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Fertilitet). Om kvinnor som får eslikarbazepinacetat blir gravida eller planerar att bli gravida, ska användningen av Zebinix noggrant omvärderas. Minsta effektiva doser ska ges och monoterapi, när det är möjligt, är att föredra åtminstone under de första tre månaderna av graviditeten. Patienterna ska rådask om risken för ökade missbildningar och ges möjlighet för fosterscreening.

### *Övervakning och prevention*

Antiepileptika kan bidra till folsyrabrist vilket möjligen kan vara en bidragande orsak till fosterskada. Folsyratillskott rekommenderas före och under graviditet. Eftersom effekten av detta tillskott inte är bevisad, kan specifik fosterdiagnostik erbjudas även till kvinnor som ges folsyratillskott.

### *Det nyfödda barnet*

Blödningsrubbingar hos det nyfödda barnet orsakade av antiepileptika har rapporterats. Som en försiktighetsåtgärd ska vitamin K1 ges i förebyggande syfte under de allra sista veckorna av graviditeten samt till det nyfödda barnet.

### Amning

Det är okänt om eslikarbazepinacetat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att eslikarbazepin utsöndras i bröstmjolk. Eftersom en risk för det ammade barnet inte kan uteslutas, bör amningen avbrytas vid behandling med eslikarbazepinacetat.

### Fertilitet

Det finns inga data på effekterna av eslikarbazepinacetat på human fertilitet. Djurstudier har visat nedsatt fertilitet efter behandling med eslikarbazepinacetat (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Zebinix har liten till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa patienter kan uppleva yrsel, sömnhet eller synrubbingar, speciellt vid början av behandlingen. Därför bör patienter upplysas om att deras fysiska och/eller mentala förmåga som behövs för att använda maskiner eller framföra fordon kan bli försämrade, och att de inte bör utföra sådana aktiviteter till dess att det har blivit fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier (tilläggssterapi och monoterapi) behandlades 2434 patienter med partiella anfall med eslikarbazepinacetat (1983 vuxna patienter och 451 pediatrika patienter). Av dessa patienter upplevde 51 % biverkningar.

Biverkningarna var vanligtvis lätta till måttliga i intensitet och uppträdde framför allt under de första veckorna av behandlingen med eslikarbazepinacetat.

Riskerna som har identifierats med Zebinix är huvudsakligen klassrelaterade, dosberoende biverkningar. De vanligaste biverkningarna som rapporterades i placebokontrollerade studier på tilläggssterapi med vuxna epilepsipatienter och i en aktivt kontrollerad studie på monoterapi där eslikarbazepinacetat jämfördes med karbamazepin med kontrollerad frisättning, var yrsel, sömnhet, huvudvärk och illamående. De flesta biverkningarna rapporterades i < 3 % av individerna i någon behandlingsgrupp.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARS) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med Zebinix.

### Lista över biverkningar

Biverkningar förknippade med eslikarbazepinacetat från kliniska studier och efter marknadsföring anges i tabellen nedan.

Följande indelning har använts för klassificering av biverkningar: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar förknippade med Zebinix från kliniska studier och efter marknadsföring

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet			Överkänslighet	
Endokrina systemet			Hypotyroidism	



<b>Metabolism och nutrition</b>		Hyponatremi, minskad aptit	Elektrolyt-obalans, dehydrering, hypokloremi	
<b>Psykiska störningar</b>		Sömnsvårigheter	Psykiska störningar, apati, depression, nervositet, agitation, irritabilitet, uppmärksamhetsbrist/hyperaktivitetsbesvär, förvirringstillstånd, humörsvängningar, gråt, psykomotorisk retardation, ångest	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel, somnolens	Huvudvärk, uppmärksamhetsstörningar, skakningar, ataxi, balansrubbnings	Koordinationssvårigheter, försämrat minne, amnesi, hypersomni, sedering, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, cerebellärt syndrom, krampanfall, perifer neuropati, nystagmus, talsvårigheter, dysartri, brännande känsla, parestesi, migrän	
<b>Ögon</b>		Diplopi, dimsyn	Försämrad syn, oscillopsi, binokulär störning av ögonrörelserna, okulär hyperemi	
<b>Öron och balansorgan</b>		Yrsel	Hypoacusis, tinnitus	
<b>Hjärtat</b>			Palpitationer, bradykardi	
<b>Blodkärl</b>			Hypertoni (inklusive	

			hypertensiv kris), hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar, perifer kyla	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			Epistaxi, bröstsmärta	
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående, kräkningar, diarré	Förstoppning, dyspepsi, gastrit, buksmärta, muntorrhet, bukbesvär, spänningar i buken, tandköttinflammation, melena, tandvärk	Pankreatit
<b>Lever och gallvägar</b>			Levverrubbingar	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag	Alopeci, torr hud, hyperhidros, erytem, hudbesvär, klåda, allergisk dermatit	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), angioödem, urtikaria
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Myalgi, störningar i skelettmetabolismen, muskelsvaghet, smärta i extremiteterna	
<b>Njurar och urinvägar</b>			Urinvägsinfektion	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Trötthet, gångrubbingar, asteni	Sjukdomskänsla, kyla, perifert ödem	
<b>Undersökningar</b>			Sänkt blodtryck, viktnedgång, ökat blodtryck, sänkt blodnatrium, sänkt blodklorid, höjt	

			osteokalcin, sänkt hematokrit, sänkt hemoglobin, ökade transaminaser	
<b>Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer</b>			Läkemedelsförg iftning, fall, brännskada	

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Sjukdomar i ögon och nervsystem*

Hos patienter som samtidigt behandlats med karbamazepin och eslikarbazepinacetat i placebokontrollerade studier observerades följande biverkningar: diplopi (11,4 % av individerna vid samtidig behandling med karbamazepin, 2,4 % av individerna utan samtidig behandling med karbamazepin), koordinationssvårigheter (6,7 % med samtidig behandling med karbamazepin, 2,7 % utan samtidig behandling med karbamazepin) och yrsel (30,0 % med samtidig behandling med karbamazepin, 11,5 % utan samtidig behandling med karbamazepin), se avsnitt 4.5.

#### *PR-intervall*

Användning av eslikarbazepinacetat är förknippat med ökat PR intervall. Biverkningar förknippade med förlängt PR-intervall (t.ex. AV-block, synkope, bradykardi) kan uppträda.

#### *Klassrelaterade biverkningar*

Sällsynta biverkningar som benmärgsdepression, anafylaktiska reaktioner, systemisk lupus erythematosus eller allvarliga hjärtarytmier uppträdde inte under de placebo-kontrollerade studierna i epilepsiprogrammet med eslikarbazepinacetat. De har emellertid rapporterats med oxkarbamazepin. Deras förekomst efter behandling med eslikarbazepinacetat kan därför inte uteslutas.

Det har förekommit rapporter om minskad bentäthet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter med långtidsbehandling med de strukturellt relaterade epilepsiläkemedlen karbamazepin och oxkarbazepin. Mekanismen för hur skelettmetabolismen påverkas har inte identifierats.

### Pediatrisk population

I placebokontrollerade studier med patienter mellan 2 och 18 år med partiella anfall (238 patienter behandlade med eslikarbazepinacetat och 189 med placebo) upplevde 35,7 % av patienterna behandlade med eslikarbazepinacetat och 19 % av patienterna behandlade med placebo biverkningar. De vanligaste biverkningarna i gruppen som behandlades med eslikarbazepinacetat var diplopi (5,0%), somnolens (8,0%) och kräkningar (4,6%).

Biverkningsprofilen för eslikarbazepinacetat är i allmänhet lika för alla åldersgruppen. I åldersgruppen från 6 till 11 år var de vanligaste biverkningarna som observerades hos fler än två patienter behandlade med eslikarbazepinacetat diplopi (9,5 %), somnolens (7,4 %), yrsel (6,3 %) och krampanfall (6,3 %) och illamående (3,2 %); i åldersgruppen från 12 till 18 år somnolens (7,4 %), kräkningar (4,2 %), diplopi (3,2 %) och trötthet (3,2 %). Säkerheten för Zebinix hos barn i åldern 6 år och yngre har ännu inte fastställts.

Säkerhetsprofilen för eslikarbazepinacetat var i allmänhet densamma hos vuxna och pediatrika patienter med undantag för agitation (vanlig, 1,3 %) och buksmärta (vanlig, 2,1 %), vilka var vanligare hos barn än hos vuxna. Yrsel, somnolens, svindel, asteni, gångrubbningar, skakningar, ataxi, balansrubbningar, dimsyn, diarré och utslag var mindre vanliga hos barn än hos vuxna. Hyponatremi rapporterades bara hos vuxna. Allergisk dermatit (mindre vanligt, 0,8 %) rapporterades bara hos den pediatrika populationen.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

Centralnervösa symtom som svindel, ostadig gång och hemipares har observerats vid oavsiktlig överdosering av eslikarbazepinacetat. Det finns ingen känd antidot. Symtomatisk och stödjande behandling ska vid behov ges. Eslikarbazepinacetatmetaboliter kan vid behov renas effektivt via hemodialys (se avsnitt 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, karboxamidderivat, ATC-kod: N03AF04

#### Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för eslikarbazepinacetat är inte känd. Elektrofysiologiska studier *in vitro* tyder emellertid på att både eslikarbazepinacetat och dess metaboliter stabiliserar de inaktiverade spänningskänsliga natriumkanalerna, och förhindrar dem att återgå till det aktiverade stadiet vilket i sin tur förebygger repetitiv neuronaktivitet.

#### Farmakodynamisk effekt

Eslikarbazepinacetat och dess aktiva metaboliter förhindrade utvecklingen av anfall i prekliniska modeller prediktiva för antikonvulsiva effekter hos människa. Hos människa utövas den farmakologiska aktiviteten hos eslikarbazepinacetat framför allt genom den aktiva metaboliten eslikarbazepin.

#### Klinisk effekt

##### *Vuxna*

Effekt av eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi har visats i fyra fas III dubbelblinda placebokontrollerade studier med 1703 randomiserade vuxna patienter med partiell epilepsi som inte svarade på behandling med en till tre samtidiga antiepileptika. Oxkarbazepin och felbamat var inte tillåtna som samtidiga läkemedel i dessa studier. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 400 mg (endast i studierna -301 och -302), 800 mg och 1200 mg en gång dagligen. Eslikarbazepinacetat 800 mg en gång dagligen och 1200 mg en gång dagligen var signifikant mer effektiva än placebo avseende minskning av anfallsfrekvens över en 12-veckors underhållsperiod. Procentandelen individer med  $\geq 50$  % (1581 analyserade) minskning av anfallsfrekvensen var i fas III studierna 19,3 % för placebo, 20,8 % för eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % för eslikarbazepinacetat 800 mg och 35,3 % för eslikarbazepinacetat 1200 mg givet dagligen.

Effekten av eslikarbazepinacetat som monoterapi har visats i en dubbelblind aktivt kontrollerad studie (med karbamazepin med kontrollerad frisättning) på 815 randomiserade vuxna patienter med nyligen diagnostiserade partiella anfall. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 800 mg, 1200 mg och 1600 mg en gång dagligen. Doserna av det aktiva jämförelseläkemedlet, karbamazepin med kontrollerad frisättning, var 200 mg, 400 mg och 600 mg två gånger dagligen. Alla patienter randomiserades till lägsta dosnivå, och patienterna flyttades endast upp till nästa nivå om ett anfall inträffade. Av de 815 randomiserade patienterna behandlades 401 med eslikarbazepinacetat en gång

dagligen [271 patienter (67,6 %) stannade på en dos på 800 mg, 70 patienter (17,5 %) stannade på en dos på 1200 mg och 60 patienter (15,0 %) behandlades med 1600 mg]. I den primära effektanalysen, där avhopp räknades som att patienterna ej svarat på behandlingen, klassificerades 71,1 % av patienterna i gruppen som fick eslikarbazepinacetat och 75,6 % i gruppen som fick karbamazepin med kontrollerad frisättning som fria från anfall under utvärderingsperioden på 26 veckor (genomsnittlig riskdifferens -4,28 %, 95 % konfidensintervall: [-10,30; 1,74]). Den observerade behandlingseffekten under utvärderingsperioden på 26 veckor bibehölls under 1 års behandling då 64,7 % av patienterna som fick eslikarbazepinacetat och 70,3 % av patienterna som fick karbamazepin med kontrollerad frisättning klassificerades som fria från anfall (genomsnittlig riskdifferens -5,46 %, 95 % konfidensintervall: [-11,88; 0,97]). I analysen av behandlingssvikt (risk för anfall) baserat på analys av tid till händelse (Kaplan-Meier analys och Cox regression), var Kaplan-Meier uppskattningarna av risken för anfall i slutet av utvärderingsperioden 0,06 med karbamazepin och 0,12 med eslikarbazepinacetat, och i slutet av år 1 med en ytterligare ökad risk till 0,11 med karbamazepin och 0,19 med eslikarbazepinacetat ( $p = 0,0002$ ).

Vid 1 år var sannolikheten att patienter hoppade av, på grund av antingen biverkningar eller bristande effektivitet, 0,26 för eslikarbazepinacetat och 0,21 för karbamazepin med kontrollerad frisättning.

Effekten av eslikarbazepinacetat vid konvertering till monoterapi utvärderades i 2 dubbelblinda, randomiserade kontrollerade studier på 365 vuxna patienter med partiella anfall. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 1200 mg och 1600 mg en gång dagligen. Frekvensen för anfallsfrihet under hela monoterapiperioden på 10 veckor var 7,6 % (1600 mg) och 8,3 % (1200 mg) i den ena studien och 10,0 % (1600 mg) respektive 7,4 % (1200 mg) i den andra studien.

### *Äldre*

Säkerhet och effekt för eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi vid partiella anfall hos äldre patienter utvärderades i en 26 veckor lång icke-kontrollerad studie med 72 äldre ( $\geq 65$  år). Data visar att incidensen av biverkningar hos denna population (65,3 %) liknar den hos den allmänna populationen som deltog i de dubbelblinda epilepsistudierna (66,8 %). De vanligaste enskilda biverkningarna var yrsel (12,5 % av patienterna), somnolens (9,7 %), trötthet, krampanfall och hyponatremi (8,3 % vardera), nasofaryngit (6,9 %) och övre luftvägsinfektion (5,6 %). Totalt 50 av de 72 patienterna som påbörjade studien fullföljde behandlingsperioden på 26 veckor, vilket motsvarar 69,4 % av patienterna (se avsnitt 4.2 för information om användning till äldre). Det finns endast begränsade data på monoterapi på äldre patienter. Endast några få patienter ( $N=27$ ) över 65 år behandlades med eslikarbazepinacetat i monoterapistudien.

### *Pediatrisk population*

Effekt och säkerhet för eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi för partiella anfall hos barn utvärderades i en fas II-studie på barn från 6 till 16 år ( $N=123$ ) och i en fas III-studie på barn från 2 till 18 år ( $N=304$ ). Båda studierna var dubbelblinda och placebokontrollerade med en 8-veckors (studie 208) respektive en 12-veckors underhållsperiod (studie 305). Eslikarbazepinacetat testades vid doser på 20 och 30 mg/kg/dag, upp till maximalt 1 200 mg/dag. Måldosen var 30 mg/kg/dag i studie 208 och 20 mg/kg/dag i studie 305. Doser kunde justeras baserat på tolerans och behandlingssvar.

I fas II-studien var utvärderingen av effekt ett sekundärt mål. Minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens från baseline till underhållsperiod var signifikant ( $p < 0,001$ ) högre med eslikarbazepinacetat (-34,8 %) jämfört med placebo (-13,8 %). Fyrtiotvå patienter (50,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 10 patienter (25,0 %) i placebogruppen svarade ( $\geq 50$  % minskning av standardiserad anfallsfrekvens), vilket ledde till en signifikant skillnad ( $p=0,009$ ).

I fas III-studien var minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens med eslikarbazepinacetat (-18,1 % mot baseline) avvikande jämfört med placebo (-8,6 % mot baseline), men inte statistiskt signifikant ( $p=0,2490$ ). Fyrtioen patienter (30,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 40 patienter (31,0 %) i placebogruppen svarade ( $\geq 50$  % minskning av standardiserad

anfallsfrekvens), vilket ledde till en icke-signifikant skillnad ( $p=0,9017$ ). *Post-hoc* undergruppsanalyser för fas III-studien utfördes per åldersstrata och över 6 år samt per dos. Hos barn över 6 år svarade 36 patienter (35,0 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 29 patienter (30,2 %) i placebogruppen ( $p=0,4759$ ) och minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens var högre i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med placebo (-24,4 % mot -10,5 %); skillnaden på 13,9 % var dock inte statistiskt signifikant ( $p=0,1040$ ). Totalt 39 % av patienterna i studie 305 titrerades upp till den maximala möjliga dosen (30 mg/kg/dag). Bland dessa, när patienter som var 6 år och yngre exkluderades, svarade 14 (48,3 %) och 11 (30,6 %) av patienterna i eslikarbazepinacetat- respektive placebogruppen ( $p=0,1514$ ). Även om robustheten för dessa *post-hoc* subgruppsanalyser är begränsad tyder data på en ålders- och dosberoende ökning av effektstorlek.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zebinix för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid behandling av epilepsi med partiella anfall (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Eslikarbazepinacetat omvandlas i hög omfattning till eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat kvarstår vanligtvis under kvantifieringsgränsen efter oral administrering. Eslikarbazepin  $C_{max}$  uppnås 2 till 3 timmar efter dosering ( $t_{max}$ ). Biotillgängligheten kan förväntas vara hög eftersom halten metaboliter återfunna i urinen motsvarade mer än 90 % av en dos eslikarbazepinacetat.

### Distribution

Bindningen av eslikarbazepinacetat till plasmaproteiner är relativt låg (<40 %) och oberoende av koncentrationen. *In vitro* studier har visat att plasmaproteinbindning inte nämnvärt påverkades av närvaron av warfarin, diazepam, digoxin, fenytoin och tolbutamid. Bindningen av warfarin, diazepam, digoxin, fenytoin och tolbutamid var inte signifikant påverkad av närvaron av eslikarbazepin.

### Metabolism

Eslikarbazepinacetat biotransformeras snabbt och fullständigt genom hydrolytisk första passage metabolism till dess främsta aktiva metabolit eslikarbazepin. Steady-state plasmakoncentrationerna uppnås efter 4 till 5 dagar vid dosering en gång dagligen, motsvarande en effektiv halveringstid i storleksordningen 20-24 timmar. I studier på friska individer och epilepsipatienter var den apparenta halveringstiden för eslikarbazepin 10-20 timmar respektive 13-20 timmar. Mindre förekommande metaboliter i plasma är R-likarbazepin och oxkarbazepin, vilka visade sig vara aktiva, och glukuronsyrekonjugaten av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin och oxkarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påverkar inte sin egen metabolism eller clearance.

Eslikarbazepin är en svag inducerare av CYP3A4 och har hämmande egenskaper med avseende på CYP2C19 (som anges i avsnitt 4.5).

I studier med eslikarbazepin på färsk humana hepatocyter observerades en lätt induktion av UGT1A1- medierad glukuronidering.

### Eliminering

Eslikarbazepinacetatmetaboliter elimineras från systemcirkulationen primärt via renal utsöndring, i oförändrade och glukuroniderade konjugatformer. Totalt svarar eslikarbazepin och dess glukuronid

för mer än 90 % av totala metaboliter utsöndrade i urinen, ungefär två tredjedelar i oförändrad form och en tredjedel som glukuronidkonjugat.

### Linjäritet / icke-linjäritet

Farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat är linjär och dosproportionell i området 400-1200 mg både hos friska individer och patienter.

### Äldre (över 65 års ålder)

Den farmakokinetiska profilen hos eslikarbazepinacetat är opåverkad hos äldre patienter med kreatininclearance >60 ml/min (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt njurfunktion

Eslikarbazepinacetatmetaboliter elimineras från den systemiska cirkulationen primärt via renal utsöndring. En studie på vuxna patienter med lätt till svårt nedsatt njurfunktion visade att clearance beror på njurfunktionen. Vid behandling med Zebinix rekommenderas dosjustering hos patienter, vuxna och barn över 6 år med kreatininclearance <60 ml/min (se avsnitt 4.2).

Hos barn mellan 2 och 6 år rekommenderas inte användning av eslikarbazepinacetat. Vid denna ålder har den inneboende elimineringsprocessens funktion ännu inte mognat.

Hemodialys avlägsnar eslikarbazepinacetatmetaboliter från plasma.

### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken och metabolismen för eslikarbazepinacetat undersöktes efter multipla orala doser hos friska individer och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Måttligt nedsatt leverfunktion påverkade inte farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat. Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken hos eslikarbazepinacetat har inte undersökts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### Kön

Studier på friska individer och patienter visade att farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat inte påverkades av kön.

### ***Pediatrisk population***

I likhet med hos vuxna omvandlas eslikarbazepinacetat i hög utsträckning till eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat kvarstår vanligtvis under kvantifieringsgränsen efter oral administrering.  $C_{max}$  för eslikarbazepin uppnås 2-3 timmar efter dosering ( $t_{max}$ ). Kroppsvikt visade sig ha en effekt på distributionsvolym och clearance. Dessutom kunde inte en roll för ålder oberoende av vikt avseende clearance av eslikarbazepinacetat uteslutas, framför allt gör den yngsta åldersgruppen (2-6 år).

### Barn i åldern 6 år och yngre

Populationsfarmakokinetik indikerar att det hos undergruppen barn från 2 till 6 år krävs doser på 27,5 mg/kg/dag och 40 mg/kg/dag för att nå exponeringar som motsvarar de terapeutiska doserna på 20 och 30 mg/kg/dag och barn över 6 års ålder.

### Barn över 6 år

Populationsfarmakokinetik indikerar också att jämförbar exponering av eslikarbazepin observeras mellan 20 och 30 mg/kg/dag hos barn över 6 år och vuxna med 800 respektive 1 200 mg eslikarbazepinacetat en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Biverkningar observerade i djurstudier uppträdde vid exponeringsnivåer som uppskattas lägre än kliniska exponeringsnivåer för eslikarbazepin (den huvudsakliga och farmakologiskt aktiva metaboliten av eslikarbazepinacetat). Säkerhetsmarginaler baserade på jämförande exponering har därför inte fastställts.

Bevis på nefrotoxicitet observerades i toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor men sågs inte i studier på möss eller hundar vilket överensstämmer med förvärrad spontan kronisk progressiv nefropati i dessa djurslag.

Centrilobulär leverhypertrofi sågs i toxicitetsstudier med upprepad dosering på möss och råttor och en ökad incidens av levertumörer observerades i karcinogenicitetsstudier på möss; dessa fynd överensstämmer med en induktion av levermikrosomenzymer, en effekt som inte har observerats hos patienter som erhållit eslikarbazepinacetat.

#### Studier på unga djur

I studier med upprepad dosering på unga hundar var toxicitetsprofilen jämförbar med den som observerades hos vuxna djur. I 10-månadersstudien observerades minskad bentäthet, minskad benyta och/eller bentäthet i ländkotor och/eller lårben i högdos hondjur vid exponeringsnivåer som var lägre än de kliniska exponeringsnivåerna av eslikarbazepinacetat till barn.

Gentoxicitetsstudier med eslikarbazepinacetat tyder inte på några speciella risker för människa.

Nedsatt fertilitet observerades hos honråttor. I musfertilitetsstudien sågs en minskning av implantationer och levande foster vilket också kan tyda på effekter på kvinnlig fertilitet. Antalet gulkroppar utvärderades dock inte. Eslikarbazepinacetat var inte teratogent i råttor eller kanin men inducerade skelettanomaliteter i mus. Fördröjd benbildning, minskad fostervikt, en ökning av mindre skelett- och invärtes defekter observerades vid doser som var toxiska för modern i embryotoxicitetsstudier på möss, råttor och kaniner. En fördröjning i sexuell utveckling hos F1-generationen observerades i peri-/post-natala studier på möss och råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Povidon K 29/32  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**



Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminium eller PVC/aluminium blister placerade i pappkartonger, innehållande 7, 14 eller 28 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, SA  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado -Portugal  
tfn: +351 22 986 61 00  
fax: +351 22 986 61 99  
e-post: info@bial.com

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/514/001-006

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 21 april 2009  
Datum för den senaste förnyelsen: 22 januari 2014

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zebinix 600 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 600 mg eslikarbazepinacetat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita avlånga tabletter med 'ESL 600' ingraverat på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan, 17,3 mm långa. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Zebinix är indicerat som:

- monoterapi vid behandling av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna med nyligen diagnostiserad epilepsi
- tilläggsterapi hos vuxna, ungdomar och barn över 6 år, vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna*

Zebinix kan användas som monoterapi eller läggas till i befintlig antikonvulsiv behandling.

Rekommenderad startdos är 400 mg en gång dagligen vilken ska ökas till 800 mg en gång dagligen efter en till två veckor. Baserat på individuellt svar kan dosen ökas till 1200 mg en gång dagligen.

Vissa patienter som behandlas med monoterapi kan ha nytta av en dos på 1600 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

##### ***Särskilda populationer***

##### *Äldre (över 65 år)*

Ingen dosjustering hos äldre är nödvändig förutsatt att njurfunktionen inte är störd. På grund av mycket begränsade data med dosregimen 1600 mg som monoterapi hos äldre rekommenderas inte den dosen för denna population.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter, vuxna och barn över 6 år, med nedsatt njurfunktion och dosen bör justeras enligt kreatininclearance ( $CL_{CR}$ ) enligt följande:

- $CL_{CR} >60$  ml/min: ingen dosjustering krävs
- $CL_{CR} 30-60$  ml/min: startdos 200 mg (eller 5 mg/kg hos barn över 6 år) en gång dagligen eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn över 6 år) varannan dag i 2 veckor följt av en daglig 400 mg

- (eller 10 mg/kg hos barn över 6 år) dos. Baserat på individuellt svar kan dock dosen behöva ökas.
- $CL_{CR} < 30$  ml/min: användning rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion på grund av otillräckliga data

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2) och användning hos dessa patienter rekommenderas därför inte.

#### *Pediatrik population*

##### *Barn över 6 år*

Rekommenderad startdos är 10 mg/kg/dag en gång dagligen. Dosen ska ökas varje eller varannan vecka med 10 mg/kg/dag upp till 30 mg/kg/dag, baserat på individuellt svar. Den maximala dosen är 1 200 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

##### *Barn som väger $\geq 60$ kg*

Barn som väger 60 kg eller mer ska ges samma dos som vuxna.

Säkerhet och effekt för eslikarbazepinacetat för barn i åldern 6 år och yngre har ännu inte fastställts. Tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Zebinix kan tas med eller utan mat.

#### *Byte av formulering*

Eftersom komparativa biotillgänglighetsdata för tabletten och suspensionen inte är tillgängliga, ska byte från en formulering till en annan ske med försiktighet.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra karboxamidderivat (t.ex. karbamazepin, oxkarbazepin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Själv mordstankar

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för eslikarbazepinacetat.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Centrala och perifera nervsystemet

Eslikarbazepinacetat har associerats med vissa centralnervösa biverkningar såsom yrsel och sömnhet, vilket skulle kunna öka förekomsten av oavsiktlig skada.

## Övriga varningar och försiktighet

Om Zebinix ska sättas ut, rekommenderas att det sätts ut gradvis för att minska potentialen för ökad anfallsfrekvens.

## Hudreaktioner

Utslag utvecklades som en biverkan hos 1,2 % av den totala populationen som behandlades med Zebinix i kliniska studier med patienter med epilepsi. Fall av urtikaria och angioödem har rapporterats hos patienter som tar Zebinix. Angioödem i samband med överkänslighet/anafylaktisk reaktion med larynxödem kan vara fatal. Om tecken eller symtom på överkänslighet utvecklas, måste eslikarbazepinacetat omedelbart sättas ut och alternativ behandling initieras.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARS) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), som kan vara livshotande eller fatala, har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med Zebinix. Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska Zebinix omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas (vid behov). Hos patienter som har utvecklat sådana reaktioner, ska behandling med Zebinix inte återupptas vid någon tidpunkt.

## HLA-B\*1502-allel - hos Han-kineser, thailändska och andra asiatiska populationer

HLA-B\*1502 har hos individer av Han-kinesiskt och thailändskt ursprung visats vara starkt förknippat med risken att utveckla svåra hudreaktioner, kända som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), vid behandling med karbamazepin. Den kemiska strukturen hos eslikarbazepinacetat liknar den hos karbamazepin och det är möjligt att patienter som är HLA-B\*1502-positiva också kan riskera att få SJS vid behandling med eslikarbazepinacetat. Prevalensen för bärare av HLA-B\*1502 är ca 10 % hos Han-kineser och thailändska populationer. Närhelst det är möjligt ska dessa individer screenas för denna allel innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade aktiva substanser påbörjas. Om patienter med detta etniska ursprung testats positivt för HLA-B\*1502-allelen kan användning av eslikarbazepinacetat övervägas om fördelarna bedöms överväga riskerna. På grund av prevalensen av denna allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15 % i Filipinerna och Malaysia) kan genetisk testning för närvaro av för HLA-B\*1502 hos riskpopulationer övervägas.

## HLA-A\*3101-allel - europeiskt härstammande och japanska populationer

Det finns vissa data som antyder att HLA-A\*3101 är förknippad med en ökad risk för karbamazepininducerade hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili (DRESS) eller mindre svår akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och makulopapulära hudutslag hos människor av europeisk härkomst och japaner.

Frekvensen av HLA-A\*3101-allelen varierar brett mellan etniska populationer. HLA-A\*3101-allelen har en prevalens av 2 till 5 % i europeiska populationer och ca 10 % i den japanska populationen. Närvaron av HLA-A\*3101-allel kan öka risken för karbamazepininducerade hudreaktioner (mestadels mindre svåra) från 5 % i den allmänna populationen till 26 % bland individer av europeisk härkomst medan dess frånvaro kan minska risken från 5 % till 3,8 %.

Det finns inte tillräckliga data som stödjer en rekommendation för screening av HLA-A\*3101 innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser påbörjas.

Om det är känt att patienter av europeisk eller japansk härkomst är positiva för HLA-A\*3101-allel kan användningen av karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser övervägas om fördelarna bedöms överväga riskerna.

## Hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats som en biverkan hos 1,5 % av patienterna behandlade med Zebinix. Hyponatremi är asymtomatiskt i de flesta fall men det kan åtföljas av kliniska symtom som förvärrade anfall, förvirring, minskat medvetande. Frekvensen av hyponatremi ökade med ökad dos eslikarbazepinacetat. Hos patienter med etablerad njursjukdom vilken orsakar hyponatremi, eller hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel vilka i sig själva kan leda till hyponatremi (t.ex. diuretika, desmopressin, karbamazepin), ska natriumnivåerna i serum kontrolleras före och under behandling med eslikarbazepinacetat. Dessutom ska natriumnivåerna i serum bestämmas om kliniska symtom av hyponatremi uppträder. Förutom detta ska natriumnivåerna bestämmas vid rutinmässiga laboratorieundersökningar. Om kliniskt relevant hyponatremi utvecklas, ska eslikarbazepinacetat sättas ut.

#### PR-intervall

Förlängt PR-intervall har observerats i kliniska studier med eslikarbazepinacetat. Försiktighet ska iaktas hos patienter med medicinska tillstånd (t.ex. låga tyroxinnivåer, avvikelser i retledningssystemet), eller vid samtidigt intag av läkemedel som är kända att vara förknippade med PR-förlängning.

#### Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion och dosen ska justeras enligt kreatininclearance (se avsnitt 4.2). Användning rekommenderas inte hos patienter med  $CL_{CR} < 30$  ml/min på grund av otrillräckliga data.

#### Nedsatt leverfunktion

Eftersom kliniska data är begränsade hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och farmakokinetiska och kliniska data saknas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, ska eslikarbazepinacetat användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eslikarbazepinacetat omvandlas i hög omfattning till eslikarbazepin, vilket huvudsakligen elimineras genom glukuronidering. *In vitro* är eslikarbazepin en svag inducerare av CYP3A4 och UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* visade eslikarbazepin en inducerande effekt på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom metabolism via CYP3A4 (t.ex. simvastatin). En dosökning av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 kan därför behövas vid samtidig användning med eslikarbazepinacetat. Eslikarbazepin kan *in vivo* ha en inducerande effekt på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. När behandling med Zebinix sätts in eller sätts ut, eller om dosen förändras, kan det ta 2 till 3 veckor för att nå den nya nivån av enzymaktivitet. Denna tidsfördröjning måste tas i beaktande när Zebinix används just innan eller i kombination med läkemedel som kräver dosjustering vid samtidig administrering med Zebinix. Eslikarbazepin har hämmande egenskaper vad gäller CYP2C19. Interaktioner kan därför uppstå vid samtidig administrering av eslikarbazepinacetat i höga doser med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. fenytoin).

#### Interaktioner med andra antiepileptika

##### *Karbamazepin*

I en studie med friska individer resulterade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 800 mg dagligen och karbamazepin 400 mg två gånger dagligen i en genomsnittlig sänkning av den aktiva metaboliten eslikarbazepins exponering med 32 %, mest troligt orsakat av en induktion av glukuronidering. Ingen förändring i exponeringen av karbamazepin eller dess metabolit

karbamazepinepoxid noterades. Beroende på det individuella svaret kan dosen för eslikarbazepinacetat behöva ökas om det används tillsammans med karbamazepin. Resultat från patientstudier visade att samtidig behandling kan öka risken för följande biverkningar: diplopi, koordinationssvårigheter och yrsel. Risken för en ökning av andra specifika biverkningar orsakade av samtidig administrering av karbamazepin och eslikarbazepinacetat kan inte uteslutas.

#### *Fenytoin*

I en studie på friska individer resulterade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen och fenytoin i en minskning i exponering av den aktiva metaboliten eslikarbazepin med i genomsnitt 31-33 %, mest troligt orsakat av en induktion av glukuronideringen, och i en ökning i exponeringen av fenytoin med i genomsnitt 31-35 %, mest troligt orsakat av en inhibering av CYP2C19. Baserat på individuellt svar, kan dosen eslikarbazepinacetat behöva ökas och dosen fenytoin behöva sänkas.

#### *Lamotrigin*

Glukuronidering är den viktigaste metaboliseringsvägen för både eslikarbazepin och lamotrigin och därför skulle en interaktion kunna förväntas. En studie med eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen på friska individer visade i genomsnitt en mindre farmakokinetisk interaktion (exponeringen av lamotrigin minskade 15 %) mellan eslikarbazepinacetat och lamotrigin, och följaktligen krävs inga dosjusteringar. Beroende på interindividuell variabilitet kan dock effekten bli kliniskt relevant hos vissa individer.

#### *Topiramot*

I en studie på friska individer visade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen och topiramot ingen signifikant ändring i exponeringen av eslikarbazepin men en minskning på 18 % i exponeringen av topiramot, mest troligt orsakad av en minskad biotillgänglighet för topiramot. Ingen dosjustering krävs.

#### *Valproat och levetiracetam*

En populationsfarmakokinetisk analys av fas III studier med vuxna epilepsipatienter indikerade att samtidig administrering av valproat eller levetiracetam inte påverkade exponeringen av eslikarbazepin men detta har inte verifierats av konventionella interaktionsstudier.

#### *Oxkarbazepin*

Samtidig användning av eslikarbazepinacetat och oxkarbazepin rekommenderas inte eftersom det kan orsaka överexponering av de aktiva metaboliterna.

### Andra läkemedel

#### *Perorala preventivmedel*

Administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen hos kvinnor som använde ett kombinerat oralt preventivmedel visade en minskning på i genomsnitt 37 % och 42 % i systemexponering av levonorgestrel respektive etinylestradiol, mest troligt orsakat av en induktion av CYP3A4. Därför ska kvinnor i fertil ålder använda adekvata preventivmedel vid behandling med Zebinix och upp till slutet av innevarande menstruationscykel efter att behandlingen har avslutats (se avsnitt 4.6).

#### *Simvastatin*

En studie med friska individer visade en i genomsnitt 50 % lägre systemisk exponering för simvastatin vid samtidig administrering med eslikarbazepinacetat 800 mg en gång dagligen, mest troligt orsakat av en induktion av CYP3A4. En ökning av simvastatindosen kan krävas när det används tillsammans med eslikarbazepinacetat.

#### *Rosuvastatin*

Det var en genomsnittlig minskning på 36-39 % i systemexponering hos friska individer vid samtidig administrering med eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen. Mekanismen för denna

minskning är okänd men kan bero på interferens av transportaktivitet för rosuvastatin ensamt eller i kombination med induktion av dess metabolism. Eftersom sambandet mellan exponering och läkemedelsaktivitet är oklar rekommenderas övervakning av terapivar (t.ex. kolesterolnivåer).

#### *Warfarin*

Samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen med warfarin visade en liten (23 %) men statistiskt signifikant minskning av exponeringen för S-warfarin. Ingen effekt på farmakokinetiken för R-warfarin eller på koagulationen sågs. På grund av interindividuell variabilitet av interaktionen ska emellertid särskild uppmärksamhet avseende kontroll av INR utföras de första veckorna efter påbörjad eller avslutad samtidig behandling med warfarin och eslikarbazepinacetat.

#### *Digoxin*

En studie på friska individer visade ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen på farmakokinetiken för digoxin, vilket tyder på att eslikarbazepinacetat inte har någon effekt på transportproteinet P-glykoprotein.

#### *Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)*

Baserat på strukturella likheter mellan eslikarbazepinacetat och tricykliska antidepressiva är en interaktion mellan eslikarbazepinacetat och MAO-hämmare teoretiskt möjlig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Man har visat att hos barn till kvinnor med epilepsi är förekomsten av missbildningar två till tre gånger större än andelen på ungefär 3 % hos den allmänna populationen. Mest frekvent rapporteras gomspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrördefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenat med en högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi och det är därför viktigt att monoterapi eftersträvas så långt det är möjligt. Specialistråd bör ges till kvinnor som planerar att bli gravida eller som är fertila. Behovet av antiepileptisk terapi ska ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Inget hastigt utsättande av antiepileptisk terapi får ske eftersom detta kan leda till genombrottsanfall som kan ha allvarliga konsekvenser för både mor och barn.

### Fertila kvinnor/födelsekontroll

Eslikarbazepinacetat interagerar negativt med orala preventivmedel. Därför bör en alternativ, effektiv och säker preventivmetod användas under behandling och upp till slutet av innevarande menstruationscykel efter avslutad behandling.

### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med eslikarbazepinacetat saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Fertilitet). Om kvinnor som får eslikarbazepinacetat blir gravida eller planerar att bli gravida, ska användningen av Zebinix noggrant omvärderas. Minsta effektiva doser ska ges och monoterapi, när det är möjligt, är att föredra åtminstone under de första tre månaderna av graviditeten. Patienterna ska rådask om risken för ökade missbildningar och ges möjlighet för fosterscreening.

### *Övervakning och prevention*

Antiepileptika kan bidra till folsyrabrist vilket möjligen kan vara en bidragande orsak till fosterskada. Folsyratillskott rekommenderas före och under graviditet. Eftersom effekten av detta tillskott inte är bevisad, kan specifik fosterdiagnostik erbjudas även till kvinnor som ges folsyratillskott.

### *Det nyfödda barnet*

Blödningsrubbingar hos det nyfödda barnet orsakade av antiepileptika har rapporterats. Som en försiktighetsåtgärd ska vitamin K1 ges i förebyggande syfte under de allra sista veckorna av graviditeten samt till det nyfödda barnet.

### Amning

Det är okänt om eslikarbazepinacetat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att eslikarbazepin utsöndras i bröstmjolk. Eftersom en risk för det ammade barnet inte kan uteslutas, bör amningen avbrytas vid behandling med eslikarbazepinacetat.

### Fertilitet

Det finns inga data på effekterna av eslikarbazepinacetat på human fertilitet. Djurstudier har visat nedsatt fertilitet efter behandling med eslikarbazepinacetat (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Zebinix har liten till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa patienter kan uppleva yrsel, sömnhighet eller synrubbingar, speciellt vid början av behandlingen. Därför bör patienter upplysas om att deras fysiska och/eller mentala förmåga som behövs för att använda maskiner eller framföra fordon kan bli försämrade, och att de inte bör utföra sådana aktiviteter till dess att det har blivit fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier (tilläggsterapi och monoterapi) behandlades 2434 patienter med partiella anfall med eslikarbazepinacetat (1983 vuxna patienter och 451 pediatrika patienter). Av dessa patienter upplevde 51 % biverkningar.

Biverkningarna var vanligtvis lätta till måttliga i intensitet och uppträdde framför allt under de första veckorna av behandlingen med eslikarbazepinacetat.

Riskerna som har identifierats med Zebinix är huvudsakligen klassrelaterade, dosberoende biverkningar. De vanligaste biverkningarna som rapporterades i placebokontrollerade studier på tilläggsterapi med vuxna epilepsipatienter och i en aktivt kontrollerad studie på monoterapi där eslikarbazepinacetat jämfördes med karbamazepin med kontrollerad frisättning, var yrsel, sömnhighet, huvudvärk och illamående. De flesta biverkningarna rapporterades i < 3 % av individerna i någon behandlingsgrupp.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARS) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med Zebinix.

### Lista över biverkningar

Biverkningar förknippade med eslikarbazepinacetat från kliniska studier och efter marknadsföring anges i tabellen nedan.

Följande indelning har använts för klassificering av biverkningar: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar förknippade med Zebinix från kliniska studier och efter marknadsföring

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd</b>
--------------------	---------------	----------------	-----------------------	-------------------



	vanliga			frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet	
<b>Endokrina systemet</b>			Hypotyroidism	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Hyponatremi, minskad aptit	Elektrolyt-obalans, dehydrering, hypokloremi	
<b>Psykiska störningar</b>		Sömnsvårigheter	Psykiska störningar, apati, depression, nervositet, agitation, irritabilitet, uppmärksamhetsbrist/hyperaktivitetsbesvär, förvirringstillstånd, humörsvängningar, gråt, psykomotorisk retardation, ångest	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel, somnolens	Huvudvärk, uppmärksamhetsstörningar, skakningar, ataxi, balansrubbnings	Koordinationssvårigheter, försämrat minne, amnesi, hypersomni, sedering, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, cerebellärt syndrom, krampanfall, perifer neuropati, nystagmus, talsvårigheter, dysartri, brännande känsla, parestesi, migrän	
<b>Ögon</b>		Diplopi, dimsyn	Försämrad syn, oscillopsi, binokulär störning av ögonrörelserna, okulär hyperemi	
<b>Öron och</b>		Yrsel	Hypoacusis,	

<b>balansorgan</b>			tinnitus	
<b>Hjärtat</b>			Palpitationer, bradykardi	
<b>Blodkärl</b>			Hypertoni (inklusive hypertensiv kris), hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar, perifer kyla	
<b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b>			Epistaxi, bröstmärta	
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående, kräkningar, diarré	Förstoppning, dyspepsi, gastrit, buksmärta, muntorrhet, bukbesvär, spänningar i buken, tandköttinflammation,  melena, tandvärk	Pankreatit
<b>Lever och gallvägar</b>			Leverrubbningar	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag	Alopeci, torr hud, hyperhidros, erytem, hudbesvär, klåda, allergisk dermatit	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedels- reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), angioödem, urtikaria
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Myalgi, störningar i skelettmetabolis- men, muskelsvaghet, smärta i extremiteterna	
<b>Njurar och urinvägar</b>			Urinvägsinfekti- on	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället</b>		Trötthet, gångrubbningar, asteni	Sjukdomskänsla , kyla, perifert ödem	
<b>Undersökningar</b>			Sänkt blodtryck,	

			viktninskning, ökat blodtryck, sänkt blodnatrium, sänkt blodklorid, höjt osteokalcin, sänkt hematokrit, sänkt hemoglobin, ökade transaminaser	
<b>Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer</b>			Läkemedelsförg iftning, fall, brännskada	

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Sjukdomar i ögon och nervsystem*

Hos patienter som samtidigt behandlats med karbamazepin och eslikarbazepinacetat i placebokontrollerade studier observerades följande biverkningar: diplopi (11,4 % av individerna vid samtidig behandling med karbamazepin, 2,4 % av individerna utan samtidig behandling med karbamazepin), koordinationssvårigheter (6,7 % med samtidig behandling med karbamazepin, 2,7 % utan samtidig behandling med karbamazepin) och yrsel (30,0 % med samtidig behandling med karbamazepin, 11,5 % utan samtidig behandling med karbamazepin), se avsnitt 4.5.

#### *PR-intervall*

Användning av eslikarbazepinacetat är förknippat med ökat PR intervall. Biverkningar förknippade med förlängt PR-intervall (t.ex. AV-block, synkope, bradykardi) kan uppträda.

#### *Klassrelaterade biverkningar*

Sällsynta biverkningar som benmärgsdepression, anafylaktiska reaktioner, systemisk lupus erythematosus eller allvarliga hjärtarytmier uppträdde inte under de placebo-kontrollerade studierna i epilepsiprogrammet med eslikarbazepinacetat. De har emellertid rapporterats med oxkarbazepin. Deras förekomst efter behandling med eslikarbazepinacetat kan därför inte uteslutas.

Det har förekommit rapporter om minskad bentäthet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter med långtidsbehandling med de strukturellt relaterade epilepsiläkemedlen karbamazepin och oxkarbazepin. Mekanismen för hur skelettmetabolismen påverkas har inte identifierats.

### Pediatrisk population

I placebokontrollerade studier med patienter mellan 2 och 18 år med partiella anfall (238 patienter behandlade med eslikarbazepinacetat och 189 med placebo) upplevde 35,7 % av patienterna behandlade med eslikarbazepinacetat och 19 % av patienterna behandlade med placebo biverkningar. De vanligaste biverkningarna i gruppen som behandlades med eslikarbazepinacetat var diplopi (5,0%), somnolens (8,0%) och kräkningar (4,6%).

Biverkningsprofilen för eslikarbazepinacetat är i allmänhet lika för alla åldersgruppen. I åldersgruppen från 6 till 11 år var de vanligaste biverkningarna som observerades hos fler än två patienter behandlade med eslikarbazepinacetat diplopi (9,5 %), somnolens (7,4 %), yrsel (6,3 %) och krampanfall (6,3 %) och illamående (3,2 %); i åldersgruppen från 12 till 18 år somnolens (7,4 %), kräkningar (4,2 %), diplopi (3,2 %) och trötthet (3,2 %). Säkerheten för Zebinix hos barn i åldern 6 år och yngre har ännu inte fastställts.

Säkerhetsprofilen för eslikarbazepinacetat var i allmänhet densamma hos vuxna och pediatrika patienter med undantag för agitation (vanlig, 1,3 %) och buksmärta (vanlig, 2,1 %), vilka var vanligare hos barn än hos vuxna. Yrsel, somnolens, svindel, asteni, gånggrubbningar, skakningar, ataxi, balansrubbningar, dimsyn, diarré och utslag var mindre vanliga hos barn än hos vuxna. Hyponatremi rapporterades bara hos vuxna. Allergisk dermatit (mindre vanligt, 0,8 %) rapporterades bara hos den pediatrika populationen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

Centralnervösa symtom som svindel, ostadig gång och hemipares har observerats vid oavsiktlig överdosering av eslikarbazepinacetat. Det finns ingen känd antidot. Symtomatisk och stödjande behandling ska vid behov ges. Eslikarbazepinacetatmetaboliter kan vid behov renas effektivt via hemodialys (se avsnitt 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, karboxamidderivat, ATC-kod: N03AF04

#### Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för eslikarbazepinacetat är inte känd. Elektrofysiologiska studier *in vitro* tyder emellertid på att både eslikarbazepinacetat och dess metaboliter stabiliserar de inaktiverade spänningskänsliga natriumkanalerna, och förhindrar dem att återgå till det aktiverade stadiet vilket i sin tur förebygger repetitiv neuronaktivitet.

#### Farmakodynamisk effekt

Eslikarbazepinacetat och dess aktiva metaboliter förhindrade utvecklingen av anfall i prekliniska modeller prediktiva för antikonvulsiva effekter hos människa. Hos människa utövas den farmakologiska aktiviteten hos eslikarbazepinacetat framför allt genom den aktiva metaboliten eslikarbazepin.

#### Klinisk effekt

##### *Vuxna*

Effekt hos eslikarbazepinacetat som tilläggsbehandling har visats i fyra fas III dubbelblinda placebokontrollerade studier med 1703 randomiserade vuxna patienter med partiell epilepsi som inte svarade på behandling med en till tre samtidiga antiepileptika. Oxkarbazepin och felbammat var inte tillåtna som samtidiga läkemedel i dessa studier. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 400 mg (endast i studierna -301 och -302), 800 mg och 1200 mg en gång dagligen. Eslikarbazepinacetat 800 mg en gång dagligen och 1200 mg en gång dagligen var signifikant mer effektiva än placebo avseende minskning av anfallsfrekvens över en 12-veckors underhållsperiod.

Procentandelen individer med  $\geq 50$  % (1581 analyserade) minskning av anfallsfrekvensen var i fas III studierna 19,3 % för placebo, 20,8 % för eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % för eslikarbazepinacetat 800 mg och 35,3 % för eslikarbazepinacetat 1200 mg givet dagligen.

Effekten av eslikarbazepinacetat som monoterapi har visats i en dubbelblind aktivt kontrollerad studie (med karbamazepin med kontrollerad frisättning) på 815 randomiserade vuxna patienter med nyligen diagnostiserade partiella anfall. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 800 mg, 1200 mg och 1600 mg en gång dagligen. Doserna av det aktiva jämförelseläkemedlet, karbamazepin med kontrollerad frisättning, var 200 mg, 400 mg och 600 mg två gånger dagligen. Alla patienter randomiserades till lägsta dosnivå, och patienterna flyttades endast upp till nästa nivå om ett anfall inträffade. Av de 815 randomiserade patienterna behandlades 401 med eslikarbazepinacetat en gång dagligen [271 patienter (67,6 %) stannade på en dos på 800 mg, 70 patienter (17,5 %) stannade på en dos på 1200 mg och 60 patienter (15,0 %) behandlades med 1600 mg]. I den primära effektanalysen, där avhopp räknades som att patienterna ej svarat på behandlingen, klassificerades 71,1 % av patienterna i gruppen som fick eslikarbazepinacetat och 75,6 % i gruppen som fick karbamazepin med kontrollerad frisättning som fria från anfall under utvärderingsperioden på 26 veckor (genomsnittlig riskdifferens -4,28 %, 95 % konfidensintervall: [-10,30; 1,74]. Den observerade behandlingseffekten under utvärderingsperioden på 26 veckor bibehölls under 1 års behandling då 64,7 % av patienterna som fick eslikarbazepinacetat och 70,3 % av patienterna som fick karbamazepin med kontrollerad frisättning klassificerades som fria från anfall (genomsnittlig riskdifferens -5,46 %, 95 % konfidensintervall: [-11,88; 0,97]. I analysen av behandlingssvikt (risk för anfall) baserat på analys av tid till händelse (Kaplan-Meier analys och Cox regression), var Kaplan-Meier uppskattningarna av risken för anfall i slutet av utvärderingsperioden 0,06 med karbamazepin och 0,12 med eslikarbazepinacetat, och i slutet av år 1 med en ytterligare ökad risk till 0,11 med karbamazepin och 0,19 med eslikarbazepinacetat ( $p = 0,0002$ ).

Vid 1 år var sannolikheten att patienter hoppade av, på grund av antingen biverkningar eller bristande effektivitet, 0,26 för eslikarbazepinacetat och 0,21 för karbamazepin med kontrollerad frisättning.

Effekten av eslikarbazepinacetat vid konvertering till monoterapi utvärderades i 2 dubbelblinda, randomiserade kontrollerade studier på 365 vuxna patienter med partiella anfall. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 1200 mg och 1600 mg en gång dagligen. Frekvensen för anfallsfrihet under hela monoterapiperioden på 10 veckor var 7,6 % (1600 mg) och 8,3 % (1200 mg) i den ena studien och 10,0 % (1600 mg) respektive 7,4 % (1200 mg) i den andra studien.

### *Äldre*

Säkerhet och effekt för eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi vid partiella anfall hos äldre patienter utvärderades i en 26 veckor lång icke-kontrollerad studie med 72 äldre ( $\geq 65$  år). Data visar att incidensen av biverkningar hos denna population (65,3 %) liknar den hos den allmänna populationen som deltog i de dubbelblinda epilepsistudierna (66,8 %). De vanligaste enskilda biverkningarna var yrsel (12,5 % av patienterna), somnolens (9,7 %), trötthet, krampanfall och hyponatremi (8,3 % vardera), nasofaryngit (6,9 %) och övre luftvägsinfektion (5,6 %). Totalt 50 av de 72 patienterna som påbörjade studien fullföljde behandlingsperioden på 26 veckor, vilket motsvarar 69,4 % av patienterna (se avsnitt 4.2 för information om användning till äldre). Det finns endast begränsade data på monoterapi på äldre patienter. Endast några få patienter ( $N=27$ ) över 65 år behandlades med eslikarbazepinacetat i monoterapistudien.

### *Pediatrisk population*

Effekt och säkerhet för eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi för partiella anfall hos barn utvärderades i en fas II-studie på barn från 6 till 16 år ( $N=123$ ) och i en fas III-studie på barn från 2 till 18 år ( $N=304$ ). Båda studierna var dubbelblinda och placebokontrollerade med en 8-veckors (studie 208) respektive en 12-veckors underhållsperiod (studie 305). Eslikarbazepinacetat testades vid doser på 20 och 30 mg/kg/dag, upp till maximalt 1 200 mg/dag. Måldosen var 30 mg/kg/dag i studie 208 och 20 mg/kg/dag i studie 305. Doser kunde justeras baserat på tolerans och behandlingssvar.

I fas II-studien var utvärderingen av effekt ett sekundärt mål. Minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens från baseline till underhållsperiod var signifikant ( $p < 0,001$ ) högre med eslikarbazepinacetat (-34,8 %) jämfört med placebo (-13,8 %). Fyrtiotvå patienter (50,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 10 patienter (25,0 %) i placebogruppen

svarade ( $\geq 50$  % minskning av standardiserad anfallsfrekvens), vilket ledde till en signifikant skillnad ( $p=0,009$ ).

I fas III-studien var minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens med eslikarbazepinacetat (-18,1 % mot baseline) avvikande jämfört med placebo (-8,6 % mot baseline), men inte statistiskt signifikant ( $p=0,2490$ ). Fyrtyoen patienter (30,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 40 patienter (31,0 %) i placebogruppen svarade ( $\geq 50$  % minskning av standardiserad anfallsfrekvens), vilket ledde till en icke-signifikant skillnad ( $p=0,9017$ ). *Post-hoc* undergruppsanalyser för fas III-studien utfördes per åldersstrata och över 6 år samt per dos. Hos barn över 6 år svarade 36 patienter (35,0 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 29 patienter (30,2 %) i placebogruppen ( $p=0,4759$ ) och minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens var högre i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med placebo (-24,4 % mot -10,5 %); skillnaden på 13,9 % var dock inte statistiskt signifikant ( $p=0,1040$ ). Totalt 39 % av patienterna i studie 305 titrerades upp till den maximala möjliga dosen (30 mg/kg/dag). Bland dessa, när patienter som var 6 år och yngre exkluderades, svarade 14 (48,3 %) och 11 (30,6 %) av patienterna i eslikarbazepinacetat- respektive placebogruppen ( $p=0,1514$ ). Även om robustheten för dessa *post-hoc* subgruppsanalyser är begränsad tyder data på en ålders- och dosberoende ökning av effektstorlek.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zebinix för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid behandling av epilepsi med partiella anfall (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Eslikarbazepinacetat omvandlas i hög omfattning till eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat kvarstår vanligtvis under kvantifieringsgränsen efter oral administrering. Eslikarbazepin  $C_{max}$  uppnås 2 till 3 timmar efter dosering ( $t_{max}$ ). Biotillgängligheten kan förväntas vara hög eftersom halten metaboliter återfunna i urinen motsvarade mer än 90 % av en dos eslikarbazepinacetat.

### Distribution

Bindningen av eslikarbazepinacetat till plasmaproteiner är relativt låg (<40 %) och oberoende av koncentrationen. *In vitro* studier har visat att plasmaproteinbindning inte nämnvärt påverkades av närvaron av warfarin, diazepam, digoxin, fenytoin och tolbutamid. Bindningen av warfarin, diazepam, digoxin, fenytoin och tolbutamid var inte signifikant påverkad av närvaron av eslikarbazepin.

### Metabolism

Eslikarbazepinacetat biotransformeras snabbt och fullständigt genom hydrolytisk första passage metabolism till dess främsta aktiva metabolit eslikarbazepin. Steady-state plasmakoncentrationerna uppnås efter 4 till 5 dagar vid dosering en gång dagligen, motsvarande en effektiv halveringstid i storleksordningen 20-24 timmar. I studier på friska individer och epilepsipatienter var den apparenta halveringstiden för eslikarbazepin 10-20 timmar respektive 13-20 timmar. Mindre förekommande metaboliter i plasma är R-likarbazepin och oxkarbazepin, vilka visade sig vara aktiva, och glukuronsyrekonjugaten av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin och oxkarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påverkar inte sin egen metabolism eller clearance.

Eslikarbazepin är en svag inducerare av CYP3A4 och har hämmande egenskaper med avseende på CYP2C19 (som anges i avsnitt 4.5).

I studier med eslikarbazepin på friska humana hepatocyter observerades en lätt induktion av UGT1A1- medierad glukuronidering.

### Eliminering

Eslikarbazepinacetatmetaboliter elimineras från systemcirkulationen primärt via renal utsöndring, i oförändrade och glukuroniderade konjugatformer. Totalt svarar eslikarbazepin och dess glukuronid för mer än 90 % av totala metaboliter utsöndrade i urinen, ungefär två tredjedelar i oförändrad form och en tredjedel som glukuronidkonjugat.

### Linjäritet / icke-linjäritet

Farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat är linjär och dosproportionell i området 400-1200 mg både hos friska individer och patienter.

### Äldre (över 65 års ålder)

Den farmakokinetiska profilen hos eslikarbazepinacetat är opåverkad hos äldre patienter med kreatininclearance >60 ml/min (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt njurfunktion

Eslikarbazepinacetatmetaboliter elimineras från den systemiska cirkulationen primärt via renal utsöndring. En studie på vuxna patienter med lätt till svårt nedsatt njurfunktion visade att clearance beror på njurfunktionen. Vid behandling med Zebinix rekommenderas dosjustering hos patienter, vuxna och barn över 6 år med kreatininclearance <60 ml/min (se avsnitt 4.2).

Hos barn mellan 2 och 6 år rekommenderas inte användning av eslikarbazepinacetat. Vid denna ålder har den inneboende elimineringsprocessens funktion ännu inte mognat.

Hemodialys avlägsnar eslikarbazepinacetatmetaboliter från plasma.

### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken och metabolismen för eslikarbazepinacetat undersöktes efter multipla orala doser hos friska individer och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Måttligt nedsatt leverfunktion påverkade inte farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat. Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken hos eslikarbazepinacetat har inte undersökts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### Kön

Studier på friska individer och patienter visade att farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat inte påverkades av kön.

### ***Pediatrisk population***

I likhet med hos vuxna omvandlas eslikarbazepinacetat i hög utsträckning till eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat kvarstår vanligtvis under kvantifieringsgränsen efter oral administrering.  $C_{max}$  för eslikarbazepin uppnås 2-3 timmar efter dosering ( $t_{max}$ ). Kroppsvikt visade sig ha en effekt på distributionsvolym och clearance. Dessutom kunde inte en roll för ålder oberoende av vikt avseende clearance av eslikarbazepinacetat uteslutas, framför allt gör den yngsta åldersgruppen (2-6 år).

### Barn i åldern 6 år och yngre

Populationsfarmakokinetik indikerar att det hos undergruppen barn från 2 till 6 år krävs doser på 27,5 mg/kg/dag och 40 mg/kg/dag för att nå exponeringar som motsvarar de terapeutiska doserna på 20 och 30 mg/kg/dag och barn över 6 års ålder.

#### Barn över 6 år

Populationsfarmakokinetik indikerar också att jämförbar exponering av eslikarbazepin observeras mellan 20 och 30 mg/kg/dag hos barn över 6 år och vuxna med 800 respektive 1 200 mg eslikarbazepinacetat en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Biverkningar observerade i djurstudier uppträdde vid exponeringsnivåer som uppskattas lägre än kliniska exponeringsnivåer för eslikarbazepin (den huvudsakliga och farmakologiskt aktiva metaboliten av eslikarbazepinacetat). Säkerhetsmarginaler baserade på jämförande exponering har därför inte fastställts.

Bevis på nefrotoxicitet observerades i toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor men sågs inte i studier på möss eller hundar vilket överensstämmer med förvärrad spontan kronisk progressiv nefropati i dessa djurslag.

Centrilobulär leverhypertrofi sågs i toxicitetsstudier med upprepad dosering på möss och råttor och en ökad incidens av levertumörer observerades i karcinogenicitetsstudier på möss; dessa fynd överensstämmer med en induktion av levermikrosomenzymer, en effekt som inte har observerats hos patienter som erhållit eslikarbazepinacetat.

#### Studier på unga djur

I studier med upprepad dosering på unga hundar var toxicitetsprofilen jämförbar med den som observerades hos vuxna djur. I 10-månadersstudien observerades minskad bentäthet, minskad benyta och/eller bentäthet i ländkotor och/eller lårben i högdos hondjur vid exponeringsnivåer som var lägre än de kliniska exponeringsnivåerna av eslikarbazepinacetat till barn.

Gentoxicitetsstudier med eslikarbazepinacetat tyder inte på några speciella risker för människa.

Nedsatt fertilitet observerades hos honråttor. I musfertilitetsstudien sågs en minskning av implantationer och levande foster vilket också kan tyda på effekter på kvinnlig fertilitet. Antalet gulkroppar utvärderades dock inte. Eslikarbazepinacetat var inte teratogent i råttor eller kanin men inducerade skelettanomaliteter i mus. Fördröjd benbildning, minskad fostervikt, en ökning av mindre skelett- och invärtes defekter observerades vid doser som var toxiska för modern i embryotoxicitetsstudier på möss, råttor och kaniner. En fördröjning i sexuell utveckling hos F1-generationen observerades i peri-/post-natala studier på möss och råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Povidon K 29/32  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.



### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminium eller PVC/aluminium blister placerade i pappkartonger, innehållande 30 eller 60 tabletter.

HDPE burkar med barnskyddad förslutning av polypropen, placerade i pappkartonger, innehållande 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, SA  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado -Portugal  
tfn: +351 22 986 61 00  
fax: +351 22 986 61 99  
e-post: info@bial.com

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/514/007-011

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 21 april 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 22 januari 2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zebinix 800 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 800 mg eslikarbazepinacetat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita avlånga tabletter med 'ESL 800' ingraverat på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan, 19 mm långa. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Zebinix är indicerat som:

- monoterapi vid behandling av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna med nyligen diagnostiserad epilepsi
- tilläggsterapi hos vuxna, ungdomar och barn över 6 år, vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna*

Zebinix kan användas som monoterapi eller läggas till i befintlig antikonvulsiv behandling.

Rekommenderad startdos är 400 mg en gång dagligen vilken ska ökas till 800 mg en gång dagligen efter en till två veckor. Baserat på individuellt svar kan dosen ökas till 1200 mg en gång dagligen.

Vissa patienter som behandlas med monoterapi kan ha nytta av en dos på 1600 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

##### ***Särskilda populationer***

##### *Äldre (över 65 år)*

Ingen dosjustering hos äldre är nödvändig förutsatt att njurfunktionen inte är störd. På grund av mycket begränsade data med dosregimen 1600 mg som monoterapi hos äldre rekommenderas inte den dosen för denna population.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter, vuxna och barn över 6 år, med nedsatt njurfunktion och dosen bör justeras enligt kreatininclearance ( $CL_{CR}$ ) enligt följande:

- $CL_{CR} >60$  ml/min: ingen dosjustering krävs
- $CL_{CR} 30-60$  ml/min: startdos 200 mg (eller 5 mg/kg hos barn över 6 år) en gång dagligen eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn över 6 år) varannan dag i 2 veckor följt av en daglig 400 mg

- (eller 10 mg/kg hos barn över 6 år) dos. Baserat på individuellt svar kan dock dosen behöva ökas.
- $CL_{CR} < 30$  ml/min: användning rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion på grund av otillräckliga data

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2) och användning hos dessa patienter rekommenderas därför inte.

#### *Pediatrik population*

##### *Barn över 6 år*

Rekommenderad startdos är 10 mg/kg/dag en gång dagligen. Dosen ska ökas varje eller varannan vecka med 10 mg/kg/dag upp till 30 mg/kg/dag, baserat på individuellt svar. Den maximala dosen är 1 200 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

##### *Barn som väger $\geq 60$ kg*

Barn som väger 60 kg eller mer ska ges samma dos som vuxna.

Säkerhet och effekt för eslikarbazepinacetat för barn i åldern 6 år och yngre har ännu inte fastställts. Tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Zebinix kan tas med eller utan mat.

#### *Byte av formulering*

Eftersom komparativa biotillgänglighetsdata för tablett och suspensionen inte är tillgängliga, ska byte från en formulering till en annan ske med försiktighet.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra karboxamidderivat (t.ex. karbamazepin, oxkarbazepin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Själv mordstankar

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för eslikarbazepinacetat.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Centrala och perifera nervsystemet

Eslikarbazepinacetat har associerats med vissa centralnervösa biverkningar såsom yrsel och sömnhet, vilket skulle kunna öka förekomsten av oavsiktlig skada.

## Övriga varningar och försiktighet

Om Zebinix ska sättas ut, rekommenderas att det sätts ut gradvis för att minska potentialen för ökad anfallsfrekvens.

## Hudreaktioner

Utslag utvecklades som en biverkan hos 1,2 % av den totala populationen som behandlades med Zebinix i kliniska studier med patienter med epilepsi. Fall av urtikaria och angioödem har rapporterats hos patienter som tar Zebinix. Angioödem i samband med överkänslighet/anafylaktisk reaktion med larynxödem kan vara fatal. Om tecken eller symtom på överkänslighet utvecklas, måste eslikarbazepinacetat omedelbart sättas ut och alternativ behandling initieras.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARS) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller fatala, har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med Zebinix. Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska Zebinix omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas (vid behov). Hos patienter som har utvecklat sådana reaktioner, ska behandling med Zebinix inte återupptas vid någon tidpunkt.

## HLA-B\*1502-allel - hos Han-kineser, thailändska och andra asiatiska populationer

HLA-B\*1502 har hos individer av Han-kinesiskt och thailändskt ursprung visats vara starkt förknippat med risken att utveckla svåra hudreaktioner, kända som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), vid behandling med karbamazepin. Den kemiska strukturen hos eslikarbazepinacetat liknar den hos karbamazepin och det är möjligt att patienter som är HLA-B\*1502-positiva också kan riskera att få SJS vid behandling med eslikarbazepinacetat. Prevalensen för bärare av HLA-B\*1502 är ca 10 % hos Han-kineser och thailändska populationer. Närhelst det är möjligt ska dessa individer screenas för denna allel innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade aktiva substanser påbörjas. Om patienter med detta etniska ursprung testats positivt för HLA-B\*1502-allelen kan användning av eslikarbazepinacetat övervägas om fördelarna bedöms överväga riskerna.

På grund av prevalensen av denna allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15 % i Filipinerna och Malaysia) kan genetisk testning för närvaro av för HLA-B\*1502 hos riskpopulationer övervägas.

## HLA-A\*3101-allel - europeiskt härstammande och japanska populationer

Det finns vissa data som antyder att HLA-A\*3101 är förknippad med en ökad risk för karbamazepininducerade hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili (DRESS) eller mindre svår akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och makulopapulära hudutslag hos människor av europeisk härkomst och japaner.

Frekvensen av HLA-A\*3101-allelen varierar brett mellan etniska populationer. HLA-A\*3101-allelen har en prevalens av 2 till 5 % i europeiska populationer och ca 10 % i den japanska populationen. Närvaron av HLA-A\*3101-allel kan öka risken för karbamazepininducerade hudreaktioner (mestadels mindre svåra) från 5 % i den allmänna populationen till 26 % bland individer av europeisk härkomst medan dess frånvaro kan minska risken från 5 % till 3,8 %.

Det finns inte tillräckliga data som stödjer en rekommendation för screening av HLA-A\*3101 innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser påbörjas.

Om det är känt att patienter av europeisk eller japansk härkomst är positiva för HLA-A\*3101-allel kan användningen av karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser övervägas om fördelarna bedöms överväga riskerna.

## Hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats som en biverkan hos 1,5 % av patienterna behandlade med Zebinix. Hyponatremi är asymtomatiskt i de flesta fall men det kan åtföljas av kliniska symtom som förvärrade

anfall, förvirring, minskat medvetande. Frekvensen av hyponatremi ökade med ökad dos eslikarbazepinacetat. Hos patienter med etablerad njursjukdom vilken orsakar hyponatremi, eller hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel vilka i sig själva kan leda till hyponatremi (t.ex. diuretika, desmopressin, karbamazepin), ska natriumnivåerna i serum kontrolleras före och under behandling med eslikarbazepinacetat. Dessutom ska natriumnivåerna i serum bestämmas om kliniska symtom av hyponatremi uppträder. Förutom detta ska natriumnivåerna bestämmas vid rutinmässiga laboratorieundersökningar. Om kliniskt relevant hyponatremi utvecklas, ska eslikarbazepinacetat sättas ut.

#### PR-intervall

Förlängt PR-intervall har observerats i kliniska studier med eslikarbazepinacetat. Försiktighet ska iaktas hos patienter med medicinska tillstånd (t.ex. låga tyroxinnivåer, avvikelser i retledningssystemet), eller vid samtidigt intag av läkemedel som är kända att vara förknippade med PR-förlängning.

#### Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion och dosen ska justeras enligt kreatininclearance (se avsnitt 4.2). Användning rekommenderas inte hos patienter med  $CL_{CR} < 30$  ml/min på grund av otrillräckliga data.

#### Nedsatt leverfunktion

Eftersom kliniska data är begränsade hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och farmakokinetiska och kliniska data saknas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, ska eslikarbazepinacetat användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eslikarbazepinacetat omvandlas i hög omfattning till eslikarbazepin, vilket huvudsakligen elimineras genom glukuronidering. *In vitro* är eslikarbazepin en svag inducerare av CYP3A4 och UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* visade eslikarbazepin en inducerande effekt på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom metabolism via CYP3A4 (t.ex. simvastatin). En dosökning av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 kan därför behövas vid samtidig användning med eslikarbazepinacetat. Eslikarbazepin kan *in vivo* ha en inducerande effekt på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. När behandling med Zebinix sätts in eller sätts ut, eller om dosen förändras, kan det ta 2 till 3 veckor för att nå den nya nivån av enzymaktivitet. Denna tidsfördröjning måste tas i beaktande när Zebinix används just innan eller i kombination med läkemedel som kräver dosjustering vid samtidig administrering med Zebinix. Eslikarbazepin har hämmande egenskaper vad gäller CYP2C19. Interaktioner kan därför uppstå vid samtidig administrering av eslikarbazepinacetat i höga doser med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. fenytoin).

#### Interaktioner med andra antiepileptika

##### *Karbamazepin*

I en studie med friska individer resulterade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 800 mg dagligen och karbamazepin 400 mg två gånger dagligen i en genomsnittlig sänkning av den aktiva metaboliten eslikarbazepins exponering med 32 %, mest troligt orsakat av en induktion av glukuronidering. Ingen förändring i exponeringen av karbamazepin eller dess metabolit karbamazepinepoxid noterades. Beroende på det individuella svaret kan dosen för eslikarbazepinacetat behöva ökas om det används tillsammans med karbamazepin. Resultat från

patientstudier visade att samtidig behandling kan öka risken för följande biverkningar: diplopi, koordinationssvårigheter och yrsel. Risken för en ökning av andra specifika biverkningar orsakade av samtidig administrering av karbamazepin och eslikarbazepinacetat kan inte uteslutas.

#### *Fenytoin*

I en studie på friska individer resulterade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen och fenytoin i en minskning i exponering av den aktiva metaboliten eslikarbazepin med i genomsnitt 31-33 %, mest troligt orsakat av en induktion av glukuronideringen, och i en ökning i exponeringen av fenytoin med i genomsnitt 31-35 %, mest troligt orsakat av en inhibering av CYP2C19. Baserat på individuellt svar, kan dosen eslikarbazepinacetat behöva ökas och dosen fenytoin behöva sänkas.

#### *Lamotrigin*

Glukuronidering är den viktigaste metaboliseringsvägen för både eslikarbazepin och lamotrigin och därför skulle en interaktion kunna förväntas. En studie med eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen på friska individer visade i genomsnitt en mindre farmakokinetisk interaktion (exponeringen av lamotrigin minskade 15 %) mellan eslikarbazepinacetat och lamotrigin, och följaktligen krävs inga dosjusteringar. Beroende på interindividuell variabilitet kan dock effekten bli kliniskt relevant hos vissa individer.

#### *Topiramat*

I en studie på friska individer visade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen och topiramat ingen signifikant ändring i exponeringen av eslikarbazepin men en minskning på 18 % i exponeringen av topiramat, mest troligt orsakad av en minskad biotillgänglighet för topiramat. Ingen dosjustering krävs.

#### *Valproat och levetiracetam*

En populationsfarmakokinetisk analys av fas III studier med vuxna epilepsipatienter indikerade att samtidig administrering av valproat eller levetiracetam inte påverkade exponeringen av eslikarbazepin men detta har inte verifierats av konventionella interaktionsstudier.

#### *Oxkarbazepin*

Samtidig användning av eslikarbazepinacetat och oxkarbazepin rekommenderas inte eftersom det kan orsaka överexponering av de aktiva metaboliterna.

#### Andra läkemedel

##### *Perorala preventivmedel*

Administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen hos kvinnor som använde ett kombinerat oralt preventivmedel visade en minskning på i genomsnitt 37 % och 42 % i systemexponering av levonorgestrel respektive etinylestradiol, mest troligt orsakat av en induktion av CYP3A4. Därför ska kvinnor i fertil ålder använda adekvata preventivmedel vid behandling med Zebinix och upp till slutet av innevarande menstruationscykel efter att behandlingen har avslutats (se avsnitt 4.6).

##### *Simvastatin*

En studie med friska individer visade en i genomsnitt 50 % lägre systemisk exponering för simvastatin vid samtidig administrering med eslikarbazepinacetat 800 mg en gång dagligen, mest troligt orsakat av en induktion av CYP3A4. En ökning av simvastatindosen kan krävas när det används tillsammans med eslikarbazepinacetat.

##### *Rosuvastatin*

Det var en genomsnittlig minskning på 36-39 % i systemexponering hos friska individer vid samtidig administrering med eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen. Mekanismen för denna minskning är okänd men kan bero på interferens av transportaktivitet för rosuvastatin ensamt eller i

kombination med induktion av dess metabolism. Eftersom sambandet mellan exponering och läkemedelsaktivitet är oklar rekommenderas övervakning av terapivar (t.ex. kolesterolnivåer).

#### *Warfarin*

Samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen med warfarin visade en liten (23 %) men statistiskt signifikant minskning av exponeringen för S-warfarin. Ingen effekt på farmakokinetiken för R-warfarin eller på koagulationen sågs. På grund av interindividuell variabilitet av interaktionen ska emellertid särskild uppmärksamhet avseende kontroll av INR utföras de första veckorna efter påbörjad eller avslutad samtidig behandling med warfarin och eslikarbazepinacetat.

#### *Digoxin*

En studie på friska individer visade ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen på farmakokinetiken för digoxin, vilket tyder på att eslikarbazepinacetat inte har någon effekt på transportproteinet P-glykoprotein.

#### *Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)*

Baserat på strukturella likheter mellan eslikarbazepinacetat och tricykliska antidepressiva är en interaktion mellan eslikarbazepinacetat och MAO-hämmare teoretiskt möjlig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Man har visat att hos barn till kvinnor med epilepsi är förekomsten av missbildningar två till tre gånger större än andelen på ungefär 3 % hos den allmänna populationen. Mest frekvent rapporteras gomspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrördefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenat med en högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi och det är därför viktigt att monoterapi eftersträvas så långt det är möjligt. Specialistråd bör ges till kvinnor som planerar att bli gravida eller som är fertila. Behovet av antiepileptisk terapi ska ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Inget hastigt utsättande av antiepileptisk terapi får ske eftersom detta kan leda till genombrottsanfall som kan ha allvarliga konsekvenser för både mor och barn.

### Fertila kvinnor/födelsekontroll

Eslikarbazepinacetat interagerar negativt med orala preventivmedel. Därför bör en alternativ, effektiv och säker preventivmetod användas under behandling och upp till slutet av innevarande menstruationscykel efter avslutad behandling.

### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med eslikarbazepinacetat saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Fertilitet). Om kvinnor som får eslikarbazepinacetat blir gravida eller planerar att bli gravida, ska användningen av Zebinix noggrant omvärderas. Minsta effektiva doser ska ges och monoterapi, när det är möjligt, är att föredra åtminstone under de första tre månaderna av graviditeten. Patienterna ska rådask om risken för ökade missbildningar och ges möjlighet för fosterscreening.

### *Övervakning och prevention*

Antiepileptika kan bidra till folsyrabrist vilket möjligen kan vara en bidragande orsak till fosterskada. Folsyratillskott rekommenderas före och under graviditet. Eftersom effekten av detta tillskott inte är bevisad, kan specifik fosterdiagnostik erbjudas även till kvinnor som ges folsyratillskott.

### *Det nyfödda barnet*

Blödningsrubbingar hos det nyfödda barnet orsakade av antiepileptika har rapporterats. Som en försiktighetsåtgärd ska vitamin K1 ges i förebyggande syfte under de allra sista veckorna av graviditeten samt till det nyfödda barnet.

## Amning

Det är okänt om eslikarbazepinacetat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att eslikarbazepin utsöndras i bröstmjolk. Eftersom en risk för det ammade barnet inte kan uteslutas, bör amningen avbrytas vid behandling med eslikarbazepinacetat.

## Fertilitet

Det finns inga data på effekterna av eslikarbazepinacetat på human fertilitet. Djurstudier har visat nedsatt fertilitet efter behandling med eslikarbazepinacetat (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Zebinix har liten till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa patienter kan uppleva yrsel, sömnhet eller synrubbingar, speciellt vid början av behandlingen. Därför bör patienter upplysas om att deras fysiska och/eller mentala förmåga som behövs för att använda maskiner eller framföra fordon kan bli försämrade, och att de inte bör utföra sådana aktiviteter till dess att det har blivit fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier (tilläggsbehandling och monoterapi) behandlades 2434 patienter med partiella anfall med eslikarbazepinacetat (1983 vuxna patienter och 451 pediatrika patienter). Av dessa patienter upplevde 51 % biverkningar.

Biverkningarna var vanligtvis lätta till måttliga i intensitet och uppträdde framför allt under de första veckorna av behandlingen med eslikarbazepinacetat.

Riskerna som har identifierats med Zebinix är huvudsakligen klassrelaterade, dosberoende biverkningar. De vanligaste biverkningarna som rapporterades i placebokontrollerade studier på tilläggsbehandling med vuxna epilepsipatienter och i en aktivt kontrollerad studie på monoterapi, där eslikarbazepinacetat jämfördes med karbamazepin med kontrollerad frisättning, var yrsel, sömnhet, huvudvärk och illamående. De flesta biverkningarna rapporterades i < 3 % av individerna i någon behandlingsgrupp.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARS) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med Zebinix.

#### Lista över biverkningar

Biverkningar förknippade med eslikarbazepinacetat från kliniska studier och efter marknadsföring anges i tabellen nedan.

Följande indelning har använts för klassificering av biverkningar: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar förknippade med Zebinix från kliniska studier och efter marknadsföring

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni



<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet	
<b>Endokrina systemet</b>			Hypotyroidism	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Hyponatremi, minskad aptit	Elektrolyt-obalans, dehydrering, hypokloremi	
<b>Psykiska störningar</b>		Sömnsvårigheter	Psykiska störningar, apati, depression, nervositet, agitation, irritabilitet, uppmärksamhetsbrist/hyperaktivitetsbesvär, förvirringstillstånd, humörsvängningar, gråt, psykomotorisk retardation, ångest	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel, somnolens	Huvudvärk, uppmärksamhetsstörningar, skakningar, ataxi, balansrubbnings	Koordinationssvårigheter, försämrat minne, amnesi, hypersomni, sedering, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, cerebellärt syndrom, krampanfall, perifer neuropati, nystagmus, talsvårigheter, dysartri, brännande känsla, parestesi, migrän	
<b>Ögon</b>		Diplopi, dimsyn	Försämrad syn, oscillopsi, binokulär störning av ögonrörelserna, okulär hyperemi	
<b>Öron och balansorgan</b>		Yrsel	Hypoacusis, tinnitus	
<b>Hjärtat</b>			Palpitationer, bradykardi	

<b>Blodkärl</b>			Hypertoni (inklusive hypertensiv kris), hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar, perifer kyla	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			Epistaxi, bröstsmärta	
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående, kräkningar, diarré	Förstoppning, dyspepsi, gastrit, buksmärta, muntorrhet, bukbesvär, spänningar i buken, tandköttsinflammation, melena, tandvärk	Pankreatit
<b>Lever och gallvägar</b>			Leverrubbningar	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag	Alopeci, torr hud, hyperhidros, erytem, hudbesvär, klåda, allergisk dermatit	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), angioödem, urtikaria
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Myalgi, störningar i skelettmetabolismen, muskelsvaghet, smärta i extremiteterna	
<b>Njurar och urinvägar</b>			Urinvägsinfektion	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Trötthet, gångrubbningar, asteni	Sjukdomskänsla, kyla, perifert ödem	
<b>Undersökningar</b>			Sänkt blodtryck, viktnedgång, ökat blodtryck, sänkt blodnatrium,	

			sänkt blodklorid, höjt osteokalcin, sänkt hematokrit, sänkt hemoglobin, ökade transaminaser	
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			Läkemedelsförgiftning, fall, brännskada	

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Sjukdomar i ögon och nervsystem*

Hos patienter som samtidigt behandlats med karbamazepin och eslikarbazepinacetat i placebokontrollerade studier observerades följande biverkningar: diplopi (11,4 % av individerna vid samtidig behandling med karbamazepin, 2,4 % av individerna utan samtidig behandling med karbamazepin), koordinationssvårigheter (6,7 % med samtidig behandling med karbamazepin, 2,7 % utan samtidig behandling med karbamazepin) och yrsel (30,0 % med samtidig behandling med karbamazepin, 11,5 % utan samtidig behandling med karbamazepin), se avsnitt 4.5.

#### *PR-intervall*

Användning av eslikarbazepinacetat är förknippat med ökat PR intervall. Biverkningar förknippade med förlängt PR-intervall (t.ex. AV-block, synkope, bradykardi) kan uppträda.

#### *Klassrelaterade biverkningar*

Sällsynta biverkningar som benmärgsdepression, anafylaktiska reaktioner, systemisk lupus erythematosus eller allvarliga hjärtarytmier uppträdde inte under de placebo-kontrollerade studierna i eplilepsiprogrammet med eslikarbazepinacetat. De har emellertid rapporterats med oxkarbamazepin. Deras förekomst efter behandling med eslikarbazepinacetat kan därför inte uteslutas.

Det har förekommit rapporter om minskad bentäthet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter med långtidsbehandling med de strukturellt relaterade epilepsiläkemedlen karbamazepin och oxkarbazepin. Mekanismen för hur skelettmetabolismen påverkas har inte identifierats.

### Pediatrik population

I placebokontrollerade studier med patienter mellan 2 och 18 år med partiella anfall (238 patienter behandlade med eslikarbazepinacetat och 189 med placebo) upplevde 35,7 % av patienterna behandlade med eslikarbazepinacetat och 19 % av patienterna behandlade med placebo biverkningar. De vanligaste biverkningarna i gruppen som behandlades med eslikarbazepinacetat var diplopi (5,0%), somnolens (8,0%) och kräkningar (4,6%).

Biverkningsprofilen för eslikarbazepinacetat är i allmänhet lika för alla åldersgruppen. I åldersgruppen från 6 till 11 år var de vanligaste biverkningarna som observerades hos fler än två patienter behandlade med eslikarbazepinacetat diplopi (9,5 %), somnolens (7,4 %), yrsel (6,3 %) och krampanfall (6,3 %) och illamående (3,2 %); i åldersgruppen från 12 till 18 år somnolens (7,4 %), kräkningar (4,2 %), diplopi (3,2 %) och trötthet (3,2 %). Säkerheten för Zebinix hos barn i åldern 6 år och yngre har ännu inte fastställts.

Säkerhetsprofilen för eslikarbazepinacetat var i allmänhet densamma hos vuxna och pediatrika patienter med undantag för agitation (vanlig, 1,3 %) och buksmärta (vanlig, 2,1 %), vilka var vanligare hos barn än hos vuxna. Yrsel, somnolens, svindel, asteni, gånggrubbningar, skakningar, ataxi, balansrubbningar, dimsyn, diarré och utslag var mindre vanliga hos barn än hos vuxna. Hyponatremi

rapporterades bara hos vuxna. Allergisk dermatit (mindre vanligt, 0,8 %) rapporterades bara hos den pediatriiska populationen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

Centralnervösa symtom som svindel, ostadig gång och hemipares har observerats vid oavsiktlig överdosering av eslikarbazepinacetat. Det finns ingen känd antidot. Symtomatisk och stödjande behandling ska vid behov ges. Eslikarbazepinacetatmetaboliter kan vid behov renas effektivt via hemodialys (se avsnitt 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, karboxamidderivat, ATC-kod: N03AF04

#### Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för eslikarbazepinacetat är inte känd. Elektrofysiologiska studier *in vitro* tyder emellertid på att både eslikarbazepinacetat och dess metaboliter stabiliserar de inaktiverade spänningskänsliga natriumkanalerna, och förhindrar dem att återgå till det aktiverade stadiet vilket i sin tur förebygger repetitiv neuronaktivitet.

#### Farmakodynamisk effekt

Eslikarbazepinacetat och dess aktiva metaboliter förhindrade utvecklingen av anfall i prekliniska modeller prediktiva för antikonvulsiva effekter hos människa. Hos människa utövas den farmakologiska aktiviteten hos eslikarbazepinacetat framför allt genom den aktiva metaboliten eslikarbazepin.

#### Klinisk effekt

##### *Vuxna*

Effekt av eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi har visats i fyra fas III dubbelblinda placebokontrollerade studier med 1703 randomiserade vuxna patienter med partiell epilepsi som inte svarade på behandling med en till tre samtidiga antiepileptika. Oxkarbazepin och felbamat var inte tillåtna som samtidiga läkemedel i dessa studier. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 400 mg (endast i studierna -301 och -302), 800 mg och 1200 mg en gång dagligen. Eslikarbazepinacetat 800 mg en gång dagligen och 1200 mg en gång dagligen var signifikant mer effektiva än placebo avseende minskning av anfallsfrekvens över en 12-veckors underhållsperiod. Procentandelen individer med  $\geq 50$  % (1581 analyserade) minskning av anfallsfrekvensen var i fas III studierna 19,3 % för placebo, 20,8 % för eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % för eslikarbazepinacetat 800 mg och 35,3 % för eslikarbazepinacetat 1200 mg givet dagligen.

Effekten av eslikarbazepinacetat som monoterapi har visats i en dubbelblind aktivt kontrollerad studie (med karbamazepin med kontrollerad frisättning) på 815 randomiserade vuxna patienter med nyligen diagnostiserade partiella anfall. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 800 mg, 1200 mg och 1600 mg en gång dagligen. Doserna av det aktiva jämförelseläkemedlet, karbamazepin med kontrollerad frisättning, var 200 mg, 400 mg och 600 mg två gånger dagligen. Alla patienter

randomiserades till lägsta dosnivå, och patienterna flyttades endast upp till nästa nivå om ett anfall inträffade. Av de 815 randomiserade patienterna behandlades 401 med eslikarbazepinacetat en gång dagligen [271 patienter (67,6 %) stannade på en dos på 800 mg, 70 patienter (17,5 %) stannade på en dos på 1200 mg och 60 patienter (15,0 %) behandlades med 1600 mg]. I den primära effektanalysen, där avhopp räknades som att patienterna ej svarat på behandlingen, klassificerades 71,1 % av patienterna i gruppen som fick eslikarbazepinacetat och 75,6 % i gruppen som fick karbamazepin med kontrollerad frisättning som fria från anfall under utvärderingsperioden på 26 veckor (genomsnittlig riskdifferens -4,28 %, 95 % konfidensintervall: [-10,30; 1,74]. Den observerade behandlingseffekten under utvärderingsperioden på 26 veckor bibehölls under 1 års behandling då 64,7 % av patienterna som fick eslikarbazepinacetat och 70,3 % av patienterna som fick karbamazepin med kontrollerad frisättning klassificerades som fria från anfall (genomsnittlig riskdifferens -5,46 %, 95 % konfidensintervall: [-11,88; 0,97]. I analysen av behandlingssvikt (risk för anfall) baserat på analys av tid till händelse (Kaplan-Meier analys och Cox regression), var Kaplan-Meier uppskattningarna av risken för anfall i slutet av utvärderingsperioden 0,06 med karbamazepin och 0,12 med eslikarbazepinacetat, och i slutet av år 1 med en ytterligare ökad risk till 0,11 med karbamazepin och 0,19 med eslikarbazepinacetat ( $p = 0,0002$ ).

Vid 1 år var sannolikheten att patienter hoppade av, på grund av antingen biverkningar eller bristande effektivitet, 0,26 för eslikarbazepinacetat och 0,21 för karbamazepin med kontrollerad frisättning.

Effekten av eslikarbazepinacetat vid konvertering till monoterapi utvärderades i 2 dubbelblinda, randomiserade kontrollerade studier på 365 vuxna patienter med partiella anfall. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 1200 mg och 1600 mg en gång dagligen. Frekvensen för anfallsfrihet under hela monoterapiperioden på 10 veckor var 7,6 % (1600 mg) och 8,3 % (1200 mg) i den ena studien och 10,0 % (1600 mg) respektive 7,4 % (1200 mg) i den andra studien.

#### *Äldre*

Säkerhet och effekt för eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi vid partiella anfall hos äldre patienter utvärderades i en 26 veckor lång icke-kontrollerad studie med 72 äldre ( $\geq 65$  år). Data visar att incidensen av biverkningar hos denna population (65,3 %) liknar den hos den allmänna populationen som deltog i de dubbelblinda epilepsistudierna (66,8 %). De vanligaste enskilda biverkningarna var yrsel (12,5 % av patienterna), somnolens (9,7 %), trötthet, krampanfall och hyponatremi (8,3 % vardera), nasofaryngit (6,9 %) och övre luftvägsinfektion (5,6 %). Totalt 50 av de 72 patienterna som påbörjade studien fullföljde behandlingsperioden på 26 veckor, vilket motsvarar 69,4 % av patienterna (se avsnitt 4.2 för information om användning till äldre). Det finns endast begränsade data på monoterapi på äldre patienter. Endast några få patienter ( $N=27$ ) över 65 år behandlades med eslikarbazepinacetat i monoterapistudien.

#### *Pediatrik population*

Effekt och säkerhet för eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi för partiella anfall hos barn utvärderades i en fas II-studie på barn från 6 till 16 år ( $N=123$ ) och i en fas III-studie på barn från 2 till 18 år ( $N=304$ ). Båda studierna var dubbelblinda och placebokontrollerade med en 8-veckors (studie 208) respektive en 12-veckors underhållsperiod (studie 305). Eslikarbazepinacetat testades vid doser på 20 och 30 mg/kg/dag, upp till maximalt 1 200 mg/dag. Måldosen var 30 mg/kg/dag i studie 208 och 20 mg/kg/dag i studie 305. Doser kunde justeras baserat på tolerans och behandlingssvar.

I fas II-studien var utvärderingen av effekt ett sekundärt mål. Minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens från baseline till underhållsperiod var signifikant ( $p < 0,001$ ) högre med eslikarbazepinacetat (-34,8 %) jämfört med placebo (-13,8 %). Fyrtiotvå patienter (50,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 10 patienter (25,0 %) i placebogruppen svarade ( $\geq 50$  % minskning av standardiserad anfallsfrekvens), vilket ledde till en signifikant skillnad ( $p=0,009$ ).

I fas III-studien var minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens med eslikarbazepinacetat (-18,1 % mot baseline) avvikande jämfört med placebo (-8,6 % mot baseline),

men inte statistiskt signifikant ( $p=0,2490$ ). Fyrtioen patienter (30,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 40 patienter (31,0 %) i placebogruppern svarade ( $\geq 50$  % minskning av standardiserad anfallsfrekvens), vilket ledde till en icke-signifikant skillnad ( $p=0,9017$ ). *Post-hoc* undergruppsanalyser för fas III-studien utfördes per åldersstrata och över 6 år samt per dos. Hos barn över 6 år svarade 36 patienter (35,0 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 29 patienter (30,2 %) i placebogruppern ( $p=0,4759$ ) och minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens var högre i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med placebo (-24,4 % mot -10,5 %); skillnaden på 13,9 % var dock inte statistiskt signifikant ( $p=0,1040$ ). Totalt 39 % av patienterna i studie 305 titrerades upp till den maximala möjliga dosen (30 mg/kg/dag). Bland dessa, när patienter som var 6 år och yngre exkluderades, svarade 14 (48,3 %) och 11 (30,6 %) av patienterna i eslikarbazepinacetat- respektive placebogruppern ( $p=0,1514$ ). Även om robustheten för dessa *post-hoc* subgruppsanalyser är begränsad tyder data på en ålders- och dosberoende ökning av effektstorlek.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zebinix för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid behandling av epilepsi med partiella anfall (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Eslikarbazepinacetat omvandlas i hög omfattning till eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat kvarstår vanligtvis under kvantifieringsgränsen efter oral administrering. Eslikarbazepin  $C_{max}$  uppnås 2 till 3 timmar efter dosering ( $t_{max}$ ). Biotillgängligheten kan förväntas vara hög eftersom halten metaboliter återfunna i urinen motsvarade mer än 90 % av en dos eslikarbazepinacetat.

### Distribution

Bindningen av eslikarbazepinacetat till plasmaproteiner är relativt låg (<40 %) och oberoende av koncentrationen. *In vitro* studier har visat att plasmaproteinbindning inte nämnvärt påverkades av närvaron av warfarin, diazepam, digoxin, fenytoin och tolbutamid. Bindningen av warfarin, diazepam, digoxin, fenytoin och tolbutamid var inte signifikant påverkad av närvaron av eslikarbazepin.

### Metabolism

Eslikarbazepinacetat biotransformeras snabbt och fullständigt genom hydrolytisk första passage metabolism till dess främsta aktiva metabolit eslikarbazepin. Steady-state plasmakoncentrationerna uppnås efter 4 till 5 dagar vid dosering en gång dagligen, motsvarande en effektiv halveringstid i storleksordningen 20-24 timmar. I studier på friska individer och epilepsipatienter var den apparenta halveringstiden för eslikarbazepin 10-20 timmar respektive 13-20 timmar. Mindre förekommande metaboliter i plasma är R-likarbazepin och oxkarbazepin, vilka visade sig vara aktiva, och glukuronsyrekonjugaten av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin och oxkarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påverkar inte sin egen metabolism eller clearance.

Eslikarbazepin är en svag inducerare av CYP3A4 och har hämmande egenskaper med avseende på CYP2C19 (som anges i avsnitt 4.5).

I studier med eslikarbazepin på färsk humana hepatocyter observerades en lätt induktion av UGT1A1- medierad glukuronidering.

### Eliminering

Eslikarbazepinacetatmetaboliter elimineras från systemcirkulationen primärt via renal utsöndring, i oförändrade och glukuroniderade konjugatformer. Totalt svarar eslikarbazepin och dess glukuronid för mer än 90 % av totala metaboliter utsöndrade i urinen, ungefär två tredjedelar i oförändrad form och en tredjedel som glukuronidkonjugat.

#### Linjäritet / icke-linjäritet

Farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat är linjär och dosproportionell i området 400-1200 mg både hos friska individer och patienter.

#### Äldre (över 65 års ålder)

Den farmakokinetiska profilen hos eslikarbazepinacetat är opåverkad hos äldre patienter med kreatininclearance >60 ml/min (se avsnitt 4.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Eslikarbazepinacetatmetaboliter elimineras från den systemiska cirkulationen primärt via renal utsöndring. En studie på vuxna patienter med lätt till svårt nedsatt njurfunktion visade att clearance beror på njurfunktionen. Vid behandling med Zebinix rekommenderas dosjustering hos patienter, vuxna och barn över 6 år med kreatininclearance <60 ml/min (se avsnitt 4.2).

Hos barn mellan 2 och 6 år rekommenderas inte användning av eslikarbazepinacetat. Vid denna ålder har den inneboende elimineringsprocessens funktion ännu inte mognat.

Hemodialys avlägsnar eslikarbazepinacetatmetaboliter från plasma.

#### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken och metabolismen för eslikarbazepinacetat undersöktes efter multipla orala doser hos friska individer och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Måttligt nedsatt leverfunktion påverkade inte farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat. Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken hos eslikarbazepinacetat har inte undersökts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

#### Kön

Studier på friska individer och patienter visade att farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat inte påverkades av kön.

#### ***Pediatrisk population***

I likhet med hos vuxna omvandlas eslikarbazepinacetat i hög utsträckning till eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat kvarstår vanligtvis under kvantifieringsgränsen efter oral administrering.  $C_{max}$  för eslikarbazepin uppnås 2-3 timmar efter dosering ( $t_{max}$ ). Kroppsvikt visade sig ha en effekt på distributionsvolym och clearance. Dessutom kunde inte en roll för ålder oberoende av vikt avseende clearance av eslikarbazepinacetat uteslutas, framför allt för den yngsta åldersgruppen (2-6 år).

#### Barn i åldern 6 år och yngre

Populationsfarmakokinetik indikerar att det hos undergruppen barn från 2 till 6 år krävs doser på 27,5 mg/kg/dag och 40 mg/kg/dag för att nå exponeringar som motsvarar de terapeutiska doserna på 20 och 30 mg/kg/dag och barn över 6 års ålder.

## Barn över 6 år

Populationsfarmakokinetik indikerar också att jämförbar exponering av eslikarbazepin observeras mellan 20 och 30 mg/kg/dag hos barn över 6 år och vuxna med 800 respektive 1 200 mg eslikarbazepinacetat en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Biverkningar observerade i djurstudier uppträdde vid exponeringsnivåer som uppskattas lägre än kliniska exponeringsnivåer för eslikarbazepin (den huvudsakliga och farmakologiskt aktiva metaboliten av eslikarbazepinacetat). Säkerhetsmarginaler baserade på jämförande exponering har därför inte fastställts.

Bevis på nefrotoxicitet observerades i toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor men sågs inte i studier på möss eller hundar vilket överensstämmer med förvärrad spontan kronisk progressiv nefropati i dessa djurslag.

Centrilobulär leverhypertrofi sågs i toxicitetsstudier med upprepad dosering på möss och råttor och en ökad incidens av levertumörer observerades i karcinogenicitetsstudier på möss; dessa fynd överensstämmer med en induktion av levermikrosomenzymer, en effekt som inte har observerats hos patienter som erhållit eslikarbazepinacetat.

### Studier på unga djur

I studier med upprepad dosering på unga hundar var toxicitetsprofilen jämförbar med den som observerades hos vuxna djur. I 10-månadersstudien observerades minskad bentäthet, minskad benyta och/eller bentäthet i ländkotor och/eller lårben i högdos hondjur vid exponeringsnivåer som var lägre än de kliniska exponeringsnivåerna av eslikarbazepinacetat till barn.

Gentoxicitetsstudier med eslikarbazepinacetat tyder inte på några speciella risker för människa.

Nedsatt fertilitet observerades hos honråttor. I musfertilitetsstudien sågs en minskning av implantationer och levande foster vilket också kan tyda på effekter på kvinnlig fertilitet. Antalet gulkroppar utvärderades dock inte. Eslikarbazepinacetat var inte teratogent i råttor eller kanin men inducerade skelettanomaliteter i mus. Fördröjd benbildning, minskad fostervikt, en ökning av mindre skelett- och invärtes defekter observerades vid doser som var toxiska för modern i embryotoxicitetsstudier på möss, råttor och kaniner. En fördröjning i sexuell utveckling hos F1-generationen observerades i peri-/post-natala studier på möss och råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Povidon K 29/32  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.



#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/aluminium eller PVC/aluminium blister placerade i pappkartonger, innehållande 20, 30, 60 eller 90 tabletter och i multipelförpackningar innehållande 180 (2 förpackningar med 90) tabletter.

HDPE burkar med barnskyddad förslutning av polypropen, placerade i pappkartonger, innehållande 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, SA  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado -Portugal  
tfn: +351 22 986 61 00  
fax: +351 22 986 61 99  
e-post: info@bial.com

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 21 april 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 22 januari 2014

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zebinix 50 mg/ml oral suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml oral suspension innehåller 50 mg eslikarbazepinacetat.

### Hjälpämnen med känd effekt:

En ml oral suspension innehåller 2,0 mg metylparahydroxibensoat (E218) och cirka 0,00001 mg sulfid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension.

Benvit till vit suspension.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Zebinix är indicerat som:

- monoterapi vid behandling av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna med nyligen diagnostiserad epilepsi
- tilläggsterapi hos vuxna, ungdomar och barn över 6 år, vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna*

Zebinix kan användas som monoterapi eller läggas till i befintlig antikonvulsiv behandling.

Rekommenderad startdos är 400 mg en gång dagligen vilken ska ökas till 800 mg en gång dagligen efter en till två veckor. Baserat på individuellt svar kan dosen ökas till 1200 mg en gång dagligen.

Vissa patienter som behandlas med monoterapi kan ha nytta av en dos på 1600 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

##### *Särskilda populationer*

##### *Äldre (över 65 år)*

Ingen dosjustering hos äldre är nödvändig förutsatt att njurfunktionen inte är störd. På grund av mycket begränsade data med dosregimen 1600 mg som monoterapi hos äldre rekommenderas inte den dosen för denna population.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter, vuxna och barn över 6 år, med nedsatt njurfunktion och dosen bör justeras enligt kreatininclearance ( $CL_{CR}$ ) enligt följande:

- $CL_{CR} > 60$  ml/min: ingen dosjustering krävs

- $CL_{CR}$  30-60 ml/min: startdos 200 mg (eller 5 mg/kg hos barn över 6 år) en gång dagligen eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn över 6 år) varannan dag i 2 veckor följt av en daglig 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn över 6 år) dos. Baserat på individuellt svar kan dock dosen behöva ökas.
- $CL_{CR} < 30$  ml/min: användning rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion på grund av otillräckliga data

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2) och användning hos dessa patienter rekommenderas därför inte.

#### *Pediatrisk population*

##### *Barn över 6 år*

Rekommenderad startdos är 10 mg/kg/dag en gång dagligen. Dosen ska ökas varje eller varannan vecka med 10 mg/kg/dag upp till 30 mg/kg/dag, baserat på individuellt svar. Den maximala dosen är 1 200 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.1).

##### *Barn som väger $\geq 60$ kg*

Barn som väger 60 kg eller mer ska ges samma dos som vuxna.

Säkerhet och effekt för eslikarbazepinacetat för barn i åldern 6 år och yngre har ännu inte fastställts. Tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

#### Administreringsätt

Oral användning.

Zebinix kan tas med eller utan mat.

#### *Byte av formulering*

Eftersom komparativa biotillgänglighetsdata för tabletten och suspensionen inte är tillgängliga, ska byte från en formulering till en annan ske med försiktighet.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra karboxamidderivat (t.ex. karbamazepin, oxkarbazepin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Själv mordstankar

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för eslikarbazepinacetat.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Centrala och perifera nervsystemet

Eslikarbazepinacetat har associerats med vissa centralnervösa biverkningar såsom yrsel och sömnhet, vilket skulle kunna öka förekomsten av oavsiktlig skada.

### Övriga varningar och försiktighet

Om Zebinix ska sättas ut, rekommenderas att det sätts ut gradvis för att minska potentialen för ökad anfallsfrekvens.

### Hudreaktioner

Utslag utvecklades som en biverkan hos 1,2 % av den totala populationen som behandlades med Zebinix i kliniska studier med patienter med epilepsi. Fall av urtikaria och angioödem har rapporterats hos patienter som tar Zebinix. Angioödem i samband med överkänslighet/anafylaktisk reaktion med larynxödem kan vara fatal. Om tecken eller symptom på överkänslighet utvecklas, måste eslikarbazepinacetat omedelbart sättas ut och alternativ behandling initieras.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARS) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), som kan vara livshotande eller fatala, har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med Zebinix. Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symptom och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symptom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska Zebinix omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas (vid behov). Hos patienter som har utvecklat sådana reaktioner, ska behandling med Zebinix inte återupptas vid någon tidpunkt.

### HLA-B\*1502-allel - hos Han-kineser, thailändska och andra asiatiska populationer

HLA-B\*1502 har hos individer av Han-kinesiskt och thailändskt ursprung visats vara starkt förknippat med risken att utveckla svåra hudreaktioner, kända som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), vid behandling med karbamazepin. Den kemiska strukturen hos eslikarbazepinacetat liknar den hos karbamazepin och det är möjligt att patienter som är HLA-B\*1502-positiva också kan riskera att få SJS vid behandling med eslikarbazepinacetat. Prevalensen för bärare av HLA-B\*1502 är ca 10 % hos Han-kineser och thailändska populationer. Närhelst det är möjligt ska dessa individer screenas för denna allel innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade aktiva substanser påbörjas. Om patienter med detta etniska ursprung testats positivt för HLA-B\*1502-allelen kan användning av eslikarbazepinacetat övervägas om fördelarna bedöms överväga riskerna.

På grund av prevalensen av denna allel i andra asiatiska populationer (t.ex. över 15 % i Filipinerna och Malaysia) kan genetisk testning för närvaro av för HLA-B\*1502 hos riskpopulationer övervägas.

### HLA-A\*3101-allel - europeiskt härstammande och japanska populationer

Det finns vissa data som antyder att HLA-A\*3101 är förknippad med en ökad risk för karbamazepininducerade hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili (DRESS) eller mindre svår akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och makulopapulära hudutslag hos människor av europeisk härkomst och japaner.

Frekvensen av HLA-A\*3101-allelen varierar brett mellan etniska populationer. HLA-A\*3101-allelen har en prevalens av 2 till 5 % i europeiska populationer och ca 10 % i den japanska populationen.

Närvaron av HLA-A\*3101-allel kan öka risken för karbamazepininducerade hudreaktioner (mestadels mindre svåra) från 5 % i den allmänna populationen till 26 % bland individer av europeisk härkomst medan dess frånvaro kan minska risken från 5 % till 3,8 %.

Det finns inte tillräckliga data som stödjer en rekommendation för screening av HLA-A\*3101 innan behandling med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser påbörjas.

Om det är känt att patienter av europeisk eller japansk härkomst är positiva för HLA-A\*3101-allel kan användningen av karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser övervägas om fördelarna bedöms överväga riskerna.

### Hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats som en biverkan hos 1,5 % av patienterna behandlade med Zebinix. Hyponatremi är asymtomatiskt i de flesta fall men det kan åtföljas av kliniska symtom som förvärrade anfall, förvirring, minskat medvetande. Frekvensen av hyponatremi ökade med ökad dos eslikarbazepinacetat. Hos patienter med etablerad njursjukdom vilken orsakar hyponatremi, eller hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel vilka i sig själva kan leda till hyponatremi (t.ex. diuretika, desmopressin, karbamazepin), ska natriumnivåerna i serum kontrolleras före och under behandling med eslikarbazepinacetat. Dessutom ska natriumnivåerna i serum bestämmas om kliniska symtom av hyponatremi uppträder. Förutom detta ska natriumnivåerna bestämmas vid rutinmässiga laboratorieundersökningar. Om kliniskt relevant hyponatremi utvecklas, ska eslikarbazepinacetat sättas ut.

#### PR-intervall

Förlängt PR-intervall har observerats i kliniska studier med eslikarbazepinacetat. Försiktighet ska iaktas hos patienter med medicinska tillstånd (t.ex. låga tyroxinnivåer, avvikelser i retledningssystemet), eller vid samtidigt intag av läkemedel som är kända att vara förknippade med PR-förlängning.

#### Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion och dosen ska justeras enligt kreatininclearance (se avsnitt 4.2). Användning rekommenderas inte hos patienter med  $CL_{CR} < 30$  ml/min på grund av otrillräckliga data.

#### Nedsatt leverfunktion

Eftersom kliniska data är begränsade hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och farmakokinetiska och kliniska data saknas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, ska eslikarbazepinacetat användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Zebinix oral suspension innehåller metylparahydroxibensoat (E218) som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda) och sulfit som i sällsynta fall kan ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eslikarbazepinacetat omvandlas i hög omfattning till eslikarbazepin, vilket huvudsakligen elimineras genom glukuronidering. *In vitro* är eslikarbazepin en svag inducerare av CYP3A4 och UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* visade eslikarbazepin en inducerande effekt på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom metabolism via CYP3A4 (t.ex. simvastatin). En dosökning av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 kan därför behövas vid samtidig användning med eslikarbazepinacetat. Eslikarbazepin kan *in vivo* ha en inducerande effekt på metabolismen av läkemedel som huvudsakligen elimineras genom konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. När behandling med Zebinix sätts in eller sätts ut, eller om dosen förändras, kan det ta 2 till 3 veckor för att nå den nya nivån av enzymaktivitet. Denna tidsfördröjning måste tas i beaktande när Zebinix används just innan eller i kombination med läkemedel som kräver dosjustering vid samtidig administrering med Zebinix. Eslikarbazepin har hämmande egenskaper vad gäller CYP2C19. Interaktioner kan därför uppstå vid samtidig administrering av eslikarbazepinacetat i höga doser med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP2C19 (t.ex. fenytoin).

#### Interaktioner med andra antiepileptika

### *Karbamazepin*

I en studie med friska individer resulterade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 800 mg dagligen och karbamazepin 400 mg två gånger dagligen i en genomsnittlig sänkning av den aktiva metaboliten eslikarbazepins exponering med 32 %, mest troligt orsakat av en induktion av glukuronidering. Ingen förändring i exponeringen av karbamazepin eller dess metabolit karbamazepineoxid noterades. Beroende på det individuella svaret kan dosen för eslikarbazepinacetat behöva ökas om det används tillsammans med karbamazepin. Resultat från patientstudier visade att samtidig behandling kan öka risken för följande biverkningar: diplopi, koordinationssvårigheter och yrsel. Risken för en ökning av andra specifika biverkningar orsakade av samtidig administrering av karbamazepin och eslikarbazepinacetat kan inte uteslutas.

### *Fenytoin*

I en studie på friska individer resulterade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen och fenytoin i en minskning i exponering av den aktiva metaboliten eslikarbazepin med i genomsnitt 31-33 %, mest troligt orsakat av en induktion av glukuronideringen, och i en ökning i exponeringen av fenytoin med i genomsnitt 31-35 %, mest troligt orsakat av en inhibering av CYP2C19. Baserat på individuellt svar, kan dosen eslikarbazepinacetat behöva ökas och dosen fenytoin behöva sänkas.

### *Lamotrigin*

Glukuronidering är den viktigaste metaboliseringsvägen för både eslikarbazepin och lamotrigin och därför skulle en interaktion kunna förväntas. En studie med eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen på friska individer visade i genomsnitt en mindre farmakokinetisk interaktion (exponeringen av lamotrigin minskade 15 %) mellan eslikarbazepinacetat och lamotrigin, och följaktligen krävs inga dosjusteringar. Beroende på interindividuell variabilitet kan dock effekten bli kliniskt relevant hos vissa individer.

### *Topiramat*

I en studie på friska individer visade samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen och topiramat ingen signifikant ändring i exponeringen av eslikarbazepin men en minskning på 18 % i exponeringen av topiramat, mest troligt orsakad av en minskad biotillgänglighet för topiramat. Ingen dosjustering krävs.

### *Valproat och levetiracetam*

En populationsfarmakokinetisk analys av fas III studier med vuxna epilepsipatienter indikerade att samtidig administrering av valproat eller levetiracetam inte påverkade exponeringen av eslikarbazepin men detta har inte verifierats av konventionella interaktionsstudier.

### *Oxkarbazepin*

Samtidig användning av eslikarbazepinacetat och oxkarbazepin rekommenderas inte eftersom det kan orsaka överexponering av de aktiva metaboliterna.

## Andra läkemedel

### *Perorala preventivmedel*

Administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen hos kvinnor som använde ett kombinerat oralt preventivmedel visade en minskning på i genomsnitt 37 % och 42 % i systemexponering av levonorgestrel respektive etinylestradiol, mest troligt orsakat av en induktion av CYP3A4. Därför ska kvinnor i fertil ålder använda adekvata preventivmedel vid behandling med Zebinix och upp till slutet av innevarande menstruationscykel efter att behandlingen har avslutats (se avsnitt 4.6).

### *Simvastatin*

En studie med friska individer visade en i genomsnitt 50 % lägre systemisk exponering för simvastatin vid samtidig administrering med eslikarbazepinacetat 800 mg en gång dagligen, mest troligt orsakat av

en induktion av CYP3A4. En ökning av simvastatindosen kan krävas när det används tillsammans med eslikarbazepinacetat.

#### *Rosuvastatin*

Det var en genomsnittlig minskning på 36-39 % i systemexponering hos friska individer vid samtidig administrering med eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen. Mekanismen för denna minskning är okänd men kan bero på interferens av transportaktivitet för rosuvastatin ensamt eller i kombination med induktion av dess metabolism. Eftersom sambandet mellan exponering och läkemedelsaktivitet är oklar rekommenderas övervakning av terapivar (t.ex. kolesterolnivåer).

#### *Warfarin*

Samtidig administrering av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen med warfarin visade en liten (23 %) men statistiskt signifikant minskning av exponeringen för S-warfarin. Ingen effekt på farmakokinetiken för R-warfarin eller på koagulationen sågs. På grund av interindividuell variabilitet av interaktionen ska emellertid särskild uppmärksamhet avseende kontroll av INR utföras de första veckorna efter påbörjad eller avslutad samtidig behandling med warfarin och eslikarbazepinacetat.

#### *Digoxin*

En studie på friska individer visade ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg en gång dagligen på farmakokinetiken för digoxin, vilket tyder på att eslikarbazepinacetat inte har någon effekt på transportproteinet P-glykoprotein.

#### *Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)*

Baserat på strukturella likheter mellan eslikarbazepinacetat och tricykliska antidepressiva är en interaktion mellan eslikarbazepinacetat och MAO-hämmare teoretiskt möjlig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Man har visat att hos barn till kvinnor med epilepsi är förekomsten av missbildningar två till tre gånger större än andelen på ungefär 3 % hos den allmänna populationen. Mest frekvent rapporteras gomspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrördefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenat med en högre risk för medfödda missbildningar än vid monoterapi och det är därför viktigt att monoterapi eftersträvas så långt det är möjligt. Specialistråd bör ges till kvinnor som planerar att bli gravida eller som är fertila. Behovet av antiepileptisk terapi ska ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Inget hastigt utsättande av antiepileptisk terapi får ske eftersom detta kan leda till genombrottsanfall som kan ha allvarliga konsekvenser för både mor och barn.

### Fertila kvinnor/födelsekontroll

Eslikarbazepinacetat interagerar negativt med orala preventivmedel. Därför bör en alternativ, effektiv och säker preventivmetod användas under behandling och upp till slutet av innevarande menstruationscykel efter avslutad behandling.

### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med eslikarbazepinacetat saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Fertilitet). Om kvinnor som får eslikarbazepinacetat blir gravida eller planerar att bli gravida, ska användningen av Zebinix noggrant omvärderas. Minsta effektiva doser ska ges och monoterapi, när det är möjligt, är att föredra åtminstone under de första tre månaderna av graviditeten. Patienterna ska rådask om risken för ökade missbildningar och ges möjlighet för fosterscreening.

### *Övervakning och prevention*

Antiepileptika kan bidra till folsyrabrist vilket möjligen kan vara en bidragande orsak till forsterskada. Folsyratillskott rekommenderas före och under graviditet. Eftersom effekten av detta tillskott inte är bevisad, kan specifik fosterdiagnostik erbjudas även till kvinnor som ges folsyratillskott.

#### *Det nyfödda barnet*

Blödningsrubbningar hos det nyfödda barnet orsakade av antiepileptika har rapporterats. Som en försiktighetsåtgärd ska vitamin K1 ges i förebyggande syfte under de allra sista veckorna av graviditeten samt till det nyfödda barnet.

#### Amning

Det är okänt om eslikarbazepinacetat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att eslikarbazepin utsöndras i bröstmjolk. Eftersom en risk för det ammade barnet inte kan uteslutas, bör amningen avbrytas vid behandling med eslikarbazepinacetat.

#### Fertilitet

Det finns inga data på effekterna av eslikarbazepinacetat på human fertilitet. Djurstudier har visat nedsatt fertilitet efter behandling med eslikarbazepinacetat (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Zebinix har liten till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa patienter kan uppleva yrsel, sömnhet eller synrubbningar, speciellt vid början av behandlingen. Därför bör patienter upplysas om att deras fysiska och/eller mentala förmåga som behövs för att använda maskiner eller framföra fordon kan bli försämrade, och att de inte bör utföra sådana aktiviteter till dess att det har blivit fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier (tilläggsterapi och monoterapi) behandlades 2434 patienter med partiella anfall med eslikarbazepinacetat (1983 vuxna patienter och 451 pediatrika patienter). Av dessa patienter upplevde 51 % biverkningar

Biverkningarna var vanligtvis lätta till måttliga i intensitet och uppträdde framför allt under de första veckorna av behandlingen med eslikarbazepinacetat.

Riskerna som har identifierats med Zebinix är huvudsakligen klassrelaterade, dosberoende biverkningar. De vanligaste biverkningarna som rapporterades i placebokontrollerade studier på tilläggsterapi med vuxna epilepsipatienter och i en aktivt kontrollerad studie på monoterapi, där eslikarbazepinacetat jämfördes med karbamazepin med kontrollerad frisättning, var yrsel, sömnhet, huvudvärk och illamående. De flesta biverkningarna rapporterades i < 3 % av individerna i någon behandlingsgrupp.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARS) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), har rapporterats efter marknadsföring vid behandling med Zebinix.

#### Lista över biverkningar

Biverkningar förknippade med eslikarbazepinacetat från kliniska studier och efter marknadsföring anges i tabellen nedan.

Följande indelning har använts för klassificering av biverkningar: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.



Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar förknippade med Zebinix från kliniska studier och efter marknadsföring

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet	
<b>Endokrina systemet</b>			Hypotyroidism	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Hyponatremi, minskad aptit	Elektrolyt-obalans, dehydrering, hypokloremi	
<b>Psykiska störningar</b>		Sömnsvårigheter	Psykiska störningar, apati, depression, nervositet, agitation, irritabilitet, uppmärksamhetsbrist/hyperaktivitetsbesvär, förvirringstillstånd, humörsvängningar, gråt, psykomotorisk retardation, ångest	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel, somnolens	Huvudvärk, uppmärksamhetsstörningar, skakningar, ataxi, balansrubbnings	Koordinationsvårigheter, försämrat minne, amnesi, hypersomni, sedering, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, cerebellärt syndrom, krampanfall, perifer neuropati, nystagmus, talsvårigheter, dysartri, brännande känsla, parestesi, migrän	
<b>Ögon</b>		Diplopi, dimsyn	Försämrad syn, oscillopsi, binokulär störning av ögonrörelserna, okulär hyperemi	
<b>Öron och balansorgan</b>		Yrsel	Hypoacusis, tinnitus	

<b>Hjärtat</b>			Palpitationer, bradykardi	
<b>Blodkärl</b>			Hypertoni (inklusive hypertensiv kris), hypotoni, ortostatisk hypotoni, blodvallningar, perifer kyla	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			Epistaxi, bröstsmärta	
<b>Magtarmkanalen</b>		Illamående, kräkningar, diarré	Förstoppning, dyspepsi, gastrit, buksmärta, muntorrhet, bukbesvär, spänningar i buken, tandköttsinflammation, melena, tandvärk	Pankreatit
<b>Lever och gallvägar</b>			Leverrubbningar	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag	Alopeci, torr hud, hyperhidros, erytem, hudbesvär, klåda, allergisk dermatit	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedels- reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), angioödem, urtikaria
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Myalgi, störningar i skelettmetabolismen, muskelsvaghet, smärta i extremiteterna	
<b>Njurar och urinvägar</b>			Urinvägsinfektion	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället</b>		Trötthet, gångrubbningar, asteni	Sjukdomskänsla, kyla, perifert ödem	
<b>Undersökningar</b>			Sänkt blodtryck, viktninskning, ökat blodtryck, sänkt blodnatrium, sänkt blodklorid,	

			höjt osteokalcin, sänkt hematokrit, sänkt hemoglobin, ökade transaminaser	
<b>Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer</b>			Läkemedelsförgif tning, fall, brännskada	

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Sjukdomar i ögon och nervsystem*

Hos patienter som samtidigt behandlats med karbamazepin och eslikarbazepinacetat i placebokontrollerade studier observerades följande biverkningar: diplopi (11,4 % av individerna vid samtidig behandling med karbamazepin, 2,4 % av individerna utan samtidig behandling med karbamazepin), koordinationssvårigheter (6,7 % med samtidig behandling med karbamazepin, 2,7 % utan samtidig behandling med karbamazepin) och yrsel (30,0 % med samtidig behandling med karbamazepin, 11,5 % utan samtidig behandling med karbamazepin), se avsnitt 4.5.

#### *PR-intervall*

Användning av eslikarbazepinacetat är förknippat med ökat PR intervall. Biverkningar förknippade med förlängt PR-intervall (t.ex. AV-block, synkope, bradykardi) kan uppträda.

#### *Klassrelaterade biverkningar*

Sällsynta biverkningar som benmärgsdepression, anafylaktiska reaktioner, systemisk lupus erythematosus eller allvarliga hjärtarytmier uppträdde inte under de placebo-kontrollerade studierna i epilepsiprogrammet med eslikarbazepinacetat. De har emellertid rapporterats med oxkarbamazepin. Deras förekomst efter behandling med eslikarbazepinacetat kan därför inte uteslutas.

Det har förekommit rapporter om minskad bentäthet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter med långtidsbehandling med de strukturellt relaterade epilepsiläkemedlen karbamazepin och oxkarbazepin. Mekanismen för hur skelettmetabolismen påverkas har inte identifierats.

### Pediatrik population

I placebokontrollerade studier med patienter mellan 2 och 18 år med partiella anfall (238 patienter behandlade med eslikarbazepinacetat och 189 med placebo) upplevde 35,7 % av patienterna behandlade med eslikarbazepinacetat och 19 % av patienterna behandlade med placebo biverkningar. De vanligaste biverkningarna i gruppen som behandlades med eslikarbazepinacetat var diplopi (5,0%), somnolens (8,0%) och kräkningar (4,6%).

Biverkningsprofilen för eslikarbazepinacetat är i allmänhet lika för alla åldersgruppen. I åldersgruppen från 6 till 11 år var de vanligaste biverkningarna som observerades hos fler än två patienter behandlade med eslikarbazepinacetat diplopi (9,5 %), somnolens (7,4 %), yrsel (6,3 %) och krampanfall (6,3 %) och illamående (3,2 %); i åldersgruppen från 12 till 18 år somnolens (7,4 %), kräkningar (4,2 %), diplopi (3,2 %) och trötthet (3,2 %). Säkerheten för Zebinix hos barn i åldern 6 år och yngre har ännu inte fastställts.

Säkerhetsprofilen för eslikarbazepinacetat var i allmänhet densamma hos vuxna och pediatrika patienter med undantag för agitation (vanlig, 1,3 %) och buksmärta (vanlig, 2,1 %), vilka var vanligare hos barn än hos vuxna. Yrsel, somnolens, svindel, asteni, gångrubbningar, skakningar, ataxi, balansrubbningar, dimsyn, diarré och utslag var mindre vanliga hos barn än hos vuxna. Hyponatremi rapporterades bara hos vuxna. Allergisk dermatit (mindre vanligt, 0,8 %) rapporterades bara hos den pediatrika populationen.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

#### 4.9 Överdoser

Centralnervösa symtom som svindel, ostadig gång och hemipares har observerats vid oavsiktlig överdosering av eslikarbazepinacetat. Det finns ingen känd antidot. Symtomatisk och stödjande behandling ska vid behov ges. Eslikarbazepinacetatmetaboliter kan vid behov renas effektivt via hemodialys (se avsnitt 5.2).

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, karboxamidderivat, ATC-kod: N03AF04

##### Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för eslikarbazepinacetat är inte känd. Elektrofysiologiska studier *in vitro* tyder emellertid på att både eslikarbazepinacetat och dess metaboliter stabiliserar de inaktiverade spänningskänsliga natriumkanalerna, och förhindrar dem att återgå till det aktiverade stadiet vilket i sin tur förebygger repetitiv neuronaktivitet.

##### Farmakodynamisk effekt

Eslikarbazepinacetat och dess aktiva metaboliter förhindrade utvecklingen av anfall i prekliniska modeller prediktiva för antikonvulsiva effekter hos människa. Hos människa utövas den farmakologiska aktiviteten hos eslikarbazepinacetat framför allt genom den aktiva metaboliten eslikarbazepin.

##### Klinisk effekt

###### *Vuxna*

Effekt av eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi har visats i fyra fas III dubbelblinda placebokontrollerade studier med 1703 randomiserade vuxna patienter med partiell epilepsi som inte svarade på behandling med en till tre samtidiga antiepileptika. Oxkarbazepin och felbammat var inte tillåtna som samtidiga läkemedel i dessa studier. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 400 mg (endast i studierna -301 och -302), 800 mg och 1200 mg en gång dagligen. Eslikarbazepinacetat 800 mg en gång dagligen och 1200 mg en gång dagligen var signifikant mer effektiva än placebo avseende minskning av anfallsfrekvens över en 12-veckors underhållsperiod. Procentandelen individer med  $\geq 50$  % (1581 analyserade) minskning av anfallsfrekvensen var i fas III studierna 19,3 % för placebo, 20,8 % för eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % för eslikarbazepinacetat 800 mg och 35,3 % för eslikarbazepinacetat 1200 mg givet dagligen.

Effekten av eslikarbazepinacetat som monoterapi har visats i en dubbelblind aktivt kontrollerad studie (med karbamazepin med kontrollerad frisättning) på 815 randomiserade vuxna patienter med nyligen diagnostiserade partiella anfall. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 800 mg, 1200 mg och 1600 mg en gång dagligen. Doserna av det aktiva jämförelseläkemedlet, karbamazepin med kontrollerad frisättning, var 200 mg, 400 mg och 600 mg två gånger dagligen. Alla patienter randomiserades till lägsta dosnivå, och patienterna flyttades endast upp till nästa nivå om ett anfall inträffade. Av de 815 randomiserade patienterna behandlades 401 med eslikarbazepinacetat en gång dagligen [271 patienter (67,6 %) stannade på en dos på 800 mg, 70 patienter (17,5 %) stannade på en dos på 1200 mg och 60 patienter (15,0 %) behandlades med 1600 mg]. I den primära effektanalysen,

där avhopp räknades som att patienterna ej svarat på behandlingen, klassificerades 71,1 % av patienterna i gruppen som fick eslikarbazepinacetat och 75,6 % i gruppen som fick karbamazepin med kontrollerad frisättning som fria från anfall under utvärderingsperioden på 26 veckor (genomsnittlig riskdifferens -4,28 %, 95 % konfidensintervall: [-10,30; 1,74]. Den observerade behandlingseffekten under utvärderingsperioden på 26 veckor bibehölls under 1 års behandling då 64,7 % av patienterna som fick eslikarbazepinacetat och 70,3 % av patienterna som fick karbamazepin med kontrollerad frisättning klassificerades som fria från anfall (genomsnittlig riskdifferens -5,46 %, 95 % konfidensintervall: [-11,88; 0,97]. I analysen av behandlingssvikt (risk för anfall) baserat på analys av tid till händelse (Kaplan-Meier analys och Cox regression), var Kaplan-Meier uppskattningarna av risken för anfall i slutet av utvärderingsperioden 0,06 med karbamazepin och 0,12 med eslikarbazepinacetat, och i slutet av år 1 med en ytterligare ökad risk till 0,11 med karbamazepin och 0,19 med eslikarbazepinacetat ( $p = 0,0002$ ).

Vid 1 år var sannolikheten att patienter hoppade av, på grund av antingen biverkningar eller bristande effektivitet, 0,26 för eslikarbazepinacetat och 0,21 för karbamazepin med kontrollerad frisättning.

Effekten av eslikarbazepinacetat vid konvertering till monoterapi utvärderades i 2 dubbelblinda, randomiserade kontrollerade studier på 365 vuxna patienter med partiella anfall. Eslikarbazepinacetat testades vid doserna 1200 mg och 1600 mg en gång dagligen. Frekvensen för anfallsfrihet under hela monoterapiperioden på 10 veckor var 7,6 % (1600 mg) och 8,3 % (1200 mg) i den ena studien och 10,0 % (1600 mg) respektive 7,4 % (1200 mg) i den andra studien.

#### *Äldre*

Säkerhet och effekt för eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi vid partiella anfall hos äldre patienter utvärderades i en 26 veckor lång icke-kontrollerad studie med 72 äldre ( $\geq 65$  år). Data visar att incidensen av biverkningar hos denna population (65,3 %) liknar den hos den allmänna populationen som deltog i de dubbelblinda epilepsistudierna (66,8 %). De vanligaste enskilda biverkningarna var yrsel (12,5 % av patienterna), somnolens (9,7 %), trötthet, krampanfall och hyponatremi (8,3 % vardera), nasofaryngit (6,9 %) och övre luftvägsinfektion (5,6 %). Totalt 50 av de 72 patienterna som påbörjade studien fullföljde behandlingsperioden på 26 veckor, vilket motsvarar 69,4 % av patienterna (se avsnitt 4.2 för information om användning till äldre). Det finns endast begränsade data på monoterapi på äldre patienter. Endast några få patienter ( $N=27$ ) över 65 år behandlades med eslikarbazepinacetat i monoterapistudien.

#### *Pediatrik population*

Effekt och säkerhet för eslikarbazepinacetat som tilläggsterapi för partiella anfall hos barn utvärderades i en fas II-studie på barn från 6 till 16 år ( $N=123$ ) och i en fas III-studie på barn från 2 till 18 år ( $N=304$ ). Båda studierna var dubbelblinda och placebokontrollerade med en 8-veckors (studie 208) respektive en 12-veckors underhållsperiod (studie 305). Eslikarbazepinacetat testades vid doser på 20 och 30 mg/kg/dag, upp till maximalt 1 200 mg/dag. Måldosen var 30 mg/kg/dag i studie 208 och 20 mg/kg/dag i studie 305. Doser kunde justeras baserat på tolerans och behandlingssvar.

I fas II-studien var utvärderingen av effekt ett sekundärt mål. Minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens från baseline till underhållsperiod var signifikant ( $p < 0,001$ ) högre med eslikarbazepinacetat (-34,8 %) jämfört med placebo (-13,8 %). Fyrtiotvå patienter (50,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 10 patienter (25,0 %) i placebogruppen svarade ( $\geq 50$  % minskning av standardiserad anfallsfrekvens), vilket ledde till en signifikant skillnad ( $p=0,009$ ).

I fas III-studien var minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens med eslikarbazepinacetat (-18,1 % mot baseline) avvikande jämfört med placebo (-8,6 % mot baseline), men inte statistiskt signifikant ( $p=0,2490$ ). Fyrtioen patienter (30,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 40 patienter (31,0 %) i placebogruppen svarade ( $\geq 50$  % minskning av standardiserad anfallsfrekvens), vilket ledde till en icke-signifikant skillnad ( $p=0,9017$ ). *Post-hoc* undergruppsanalyser för fas III-studien utfördes per åldersstrata och över 6 år samt per dos. Hos barn

över 6 år svarade 36 patienter (35,0 %) i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med 29 patienter (30,2 %) i placebogruppen ( $p=0,4759$ ) och minskningen av minsta kvadratmedelvärde av standardiserad anfallsfrekvens var högre i eslikarbazepinacetatgruppen jämfört med placebo (-24,4 % mot -10,5 %); skillnaden på 13,9 % var dock inte statistiskt signifikant ( $p=0,1040$ ). Totalt 39 % av patienterna i studie 305 titrerades upp till den maximala möjliga dosen (30 mg/kg/dag). Bland dessa, när patienter som var 6 år och yngre exkluderades, svarade 14 (48,3 %) och 11 (30,6 %) av patienterna i eslikarbazepinacetat- respektive placebogruppen ( $p=0,1514$ ). Även om robustheten för dessa *post-hoc* subgruppsanalyser är begränsad tyder data på en ålders- och dosberoende ökning av effektstorlek.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zebinix för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid behandling av epilepsi med partiella anfall (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Eslikarbazepinacetat omvandlas i hög omfattning till eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat kvarstår vanligtvis under kvantifieringsgränsen efter oral administrering. Eslikarbazepin  $C_{max}$  uppnås 2 till 3 timmar efter dosering ( $t_{max}$ ). Biotillgängligheten kan förväntas vara hög eftersom halten metaboliter återfunna i urinen motsvarade mer än 90 % av en dos eslikarbazepinacetat.

### Distribution

Bindningen av eslikarbazepinacetat till plasmaproteiner är relativt låg (<40 %) och oberoende av koncentrationen. *In vitro* studier har visat att plasmaproteinbindning inte nämnvärt påverkades av närvaron av warfarin, diazepam, digoxin, fenytoin och tolbutamid. Bindningen av warfarin, diazepam, digoxin, fenytoin och tolbutamid var inte signifikant påverkad av närvaron av eslikarbazepin.

### Metabolism

Eslikarbazepinacetat biotransformeras snabbt och fullständigt genom hydrolytisk första passage metabolism till dess främsta aktiva metabolit eslikarbazepin. Steady-state plasmakoncentrationerna uppnås efter 4 till 5 dagar vid dosering en gång dagligen, motsvarande en effektiv halveringstid i storleksordningen 20-24 timmar. I studier på friska individer och epilepsipatienter var den apparenta halveringstiden för eslikarbazepin 10-20 timmar respektive 13-20 timmar. Mindre förekommande metaboliter i plasma är R-likarbazepin och oxkarbazepin, vilka visade sig vara aktiva, och glukuronsyrekonjugaten av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin och oxkarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påverkar inte sin egen metabolism eller clearance.

Eslikarbazepin är en svag inducerare av CYP3A4 och har hämmande egenskaper med avseende på CYP2C19 (som anges i avsnitt 4.5).

I studier med eslikarbazepin på färskas humana hepatocyter observerades en lätt induktion av UGT1A1- medierad glukuronidering.

### Eliminering

Eslikarbazepinacetatmetaboliter elimineras från systemcirkulationen primärt via renal utsöndring, i oförändrade och glukuroniderade konjugatformer. Totalt svarar eslikarbazepin och dess glukuronid för mer än 90 % av totala metaboliter utsöndrade i urinen, ungefär två tredjedelar i oförändrad form och en tredjedel som glukuronidkonjugat.

### Linjäritet / icke-linjäritet

Farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat är linjär och dosproportionell i området 400-1200 mg både hos friska individer och patienter.

### Äldre (över 65 års ålder)

Den farmakokinetiska profilen hos eslikarbazepinacetat är opåverkad hos äldre patienter med kreatininclearance >60 ml/min (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt njurfunktion

Eslikarbazepinacetatmetaboliter elimineras från den systemiska cirkulationen primärt via renal utsöndring. En studie på vuxna patienter med lätt till svårt nedsatt njurfunktion visade att clearance beror på njurfunktionen. Vid behandling med Zebinix rekommenderas dosjustering hos patienter, vuxna och barn över 6 år med kreatininclearance <60 ml/min (se avsnitt 4.2).

Hos barn mellan 2 och 6 år rekommenderas inte användning av eslikarbazepinacetat. Vid denna ålder har den inneboende elimineringsprocessens funktion ännu inte mognat.

Hemodialys avlägsnar eslikarbazepinacetatmetaboliter från plasma.

### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken och metabolismen för eslikarbazepinacetat undersöktes efter multipla orala doser hos friska individer och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Måttligt nedsatt leverfunktion påverkade inte farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat. Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken hos eslikarbazepinacetat har inte undersökts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### Kön

Studier på friska individer och patienter visade att farmakokinetiken för eslikarbazepinacetat inte påverkades av kön.

### ***Pediatrisk population***

I likhet med hos vuxna omvandlas eslikarbazepinacetat i hög utsträckning till eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat kvarstår vanligtvis under kvantifieringsgränsen efter oral administrering.  $C_{max}$  för eslikarbazepin uppnås 2-3 timmar efter dosering ( $t_{max}$ ). Kroppsvikt visade sig ha en effekt på distributionsvolym och clearance. Dessutom kunde inte en roll för ålder oberoende av vikt avseende clearance av eslikarbazepinacetat uteslutas, framför allt gör den yngsta åldersgruppen (2-6 år).

### Barn i åldern 6 år och yngre

Populationsfarmakokinetik indikerar att det hos undergruppen barn från 2 till 6 år krävs doser på 27,5 mg/kg/dag och 40 mg/kg/dag för att nå exponeringar som motsvarar de terapeutiska doserna på 20 och 30 mg/kg/dag och barn över 6 års ålder.

### Barn över 6 år

Populationsfarmakokinetik indikerar också att jämförbar exponering av eslikarbazepin observeras mellan 20 och 30 mg/kg/dag hos barn över 6 år och vuxna med 800 respektive 1 200 mg eslikarbazepinacetat en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Biverkningar observerade i djurstudier uppträdde vid exponeringsnivåer som uppskattas lägre än kliniska exponeringsnivåer för eslikarbazepin (den huvudsakliga och farmakologiskt aktiva metaboliten av eslikarbazepinacetat). Säkerhetsmarginaler baserade på jämförande exponering har därför inte fastställts.

Bevis på nefrotoxicitet observerades i toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor men sågs inte i studier på möss eller hundar vilket överensstämmer med förvärrad spontan kronisk progressiv nefropati i dessa djurslag.

Centrilobulär leverhypertrofi sågs i toxicitetsstudier med upprepad dosering på möss och råttor och en ökad incidens av levertumörer observerades i karcinogenicitetsstudier på möss; dessa fynd överensstämmer med en induktion av levermikrosomenzymer, en effekt som inte har observerats hos patienter som erhållit eslikarbazepinacetat.

#### Studier på unga djur

I studier med upprepad dosering på unga hundar var toxicitetsprofilen jämförbar med den som observerades hos vuxna djur. I 10-månadersstudien observerades minskad bentäthet, minskad benyta och/eller bentäthet i ländkotor och/eller lårben i högdos hondjur vid exponeringsnivåer som var lägre än de kliniska exponeringsnivåerna av eslikarbazepinacetat till barn.

Gentoxicitetsstudier med eslikarbazepinacetat tyder inte på några speciella risker för människa.

Nedsatt fertilitet observerades hos honråttor. I musfertilitetsstudien sågs en minskning av implantationer och levande foster vilket också kan tyda på effekter på kvinnlig fertilitet. Antalet gulkroppar utvärderades dock inte. Eslikarbazepinacetat var inte teratogent i råttor eller kanin men inducerade skelettanomaliteter i mus. Fördröjd benbildning, minskad fostervikt, en ökning av mindre skelett- och invärtes defekter observerades vid doser som var toxiska för modern i embryotoxicitetsstudier på möss, råttor och kaniner. En fördröjning i sexuell utveckling hos F1-generationen observerades i peri-/post-natala studier på möss och råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Xantangummi (E415)

Makrogol-100-stearat

Metylparahydroxibensoat (E218)

Natriumsackarin (E954)

Artificiell tutti-fruttismak (innehåller maltodextrin, propylenglykol, naturliga och artificiella smakämnen och gummi arabicum (E414)

Smakmaskering (innehåller propylenglykol, vatten och naturliga och artificiella smakämnen)

Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**



3 år.

Efter första öppnandet: 2 månader

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bärnstensfärgade glasflaskor med barnskyddad HDPE-förslutning innehållande 200 ml oral suspension i en pappkartong. Varje pappkartong innehåller en 10 ml graderad spruta av polypropen med 0,2 ml graderingar, och en flaskadapter av copolymer.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, SA  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado -Portugal  
tfn: +351 22 986 61 00  
fax: +351 22 986 61 99  
e-post: info@bial.com

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/514/024

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 21 april 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 22 januari 2014

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Kartong med 20 eller 60 tabletter

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zebinix 200 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 200 mg eslikarbazepinacetat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

20 tabletter  
60 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

zebinix 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.  
(endast på ytterförpackningen)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:  
(endast på ytterförpackningen)

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER**

PVC/ALU blister

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zebinix 200 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIAL

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**Kartong för HDPE burkar och HPDE burkar med 60 tabletter**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zebinix 200 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 200 mg eslikarbazepinacetat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/514/023

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

zebinix 200 mg

(endast på ytterförpackningen)

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

(endast på ytterförpackningen)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

(endast på ytterförpackningen)

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Kartong med 7, 14 eller 28 tabletter

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zebinix 400 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 400 mg eslikarbazepinacetat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

7 tabletter  
14 tabletter  
28 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

zebinix 400 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.  
(endast på ytterförpackningen)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:  
(endast på ytterförpackningen)

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER**

**ALU/ALU blister**  
**PVC/ALU blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zebinix 400 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIAL

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Kartong med 30 eller 60 tabletter

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zebinix 600 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 600 mg eslikarbazepinacetat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter  
60 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

zebinix 600 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.  
(endast på ytterförpackningen)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

(endast på ytterförpackningen)

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER**

**ALU/ALU blister**  
**PVC/ALU blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zebinix 600 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIAL

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**Kartong för HDPE burkar och HPDE burkar med 90 tabletter**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zebinix 600 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 600 mg eslikarbazepinacetat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/514/011

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

zebinix 600 mg

(endast på ytterförpackningen)

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

(endast på ytterförpackningen)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

(endast på ytterförpackningen)

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Kartong med 20, 30, 60 eller 90 tabletter

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zebinix 800 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 800 mg eslikarbazepinacetat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

20 tabletter  
30 tabletter  
60 tabletter  
90 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

zebinix 800 mg

**19. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.  
(endast på ytterförpackningen)

**20. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:  
(endast på ytterförpackningen)

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER**

**ALU/ALU blister**  
**PVC/ALU blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zebinix 800 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BIAL

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**Kartong för HDPE burkar och HPDE burkar med 90 tabletter**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zebinix 800 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 800 mg eslikarbazepinacetat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/514/020

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

zebinix 800 mg

(endast på ytterförpackningen)

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.  
(endast på ytterförpackningen)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

(endast på ytterförpackningen)

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****Ytterkartong på multipelförpackning (inklusive "blue box")****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zebinix 800 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 800 mg eslikarbazepinacetat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 180 (2 förpackning med 90) tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.



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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/514/025-026

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

zebinix 800 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.  
(endast på yttreförpackningen)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

(endast på yttreförpackningen)

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Kartong som intermediärförpackning del av multipelförpackning (utan ”blue box”)

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zebinix 800 mg tabletter  
Eslikarbazepinacetat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 800 mg eslikarbazepinacetat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 tabletter. Beståndsdel av multipelförpackning. Ska ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/514/025-026

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

zebinix 800 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.  
*(endast på ytterförpackningen)*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

*(endast på ytterförpackningen)*

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

Ytterkartong/flaska

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zebinix 50 mg/ml oral suspension  
Eslikarbazepinacetat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En ml oral suspension innehåller 50 mg eslikarbazepinacetat

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller metylparahydroxibensoat (E218) och sulfit  
Se bipacksedeln för ytterligare information

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Oral suspension

200 ml flaska

Oral spruta (10 ml) (endast på ytterförpackningen)

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning  
Oral användning  
Skakas ordentligt före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Efter första öppnandet kan den orala suspensionen användas i upp till 2 månader

Öppnad datum: ---/---/---

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/514/024

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

zebinix 50 mg/ml

(endast på ytterförpackningen)

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

(endast på ytterförpackningen)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

(endast på ytterförpackningen)

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Zebinix 200 mg tabletter**

Eslikarbazepinacetat

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Zebinix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zebinix
3. Hur du tar Zebinix
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zebinix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Zebinix är och vad det används för**

Zebinix innehåller den aktiva substansen eslikarbazepinacetat.

Zebinix tillhör en grupp läkemedel som kallas antiepileptika vilka används för att behandla epilepsi, ett tillstånd när någon har upprepade kramper eller anfall.

Zebinix används:

- som enda behandling (monoterapi) av vuxna patienter med nyligen diagnostiserad epilepsi
- i kombination med andra läkemedel mot epilepsi (tilläggssterapi) av vuxna, ungdomar och barn över 6 år som upplever kramper som påverkar en del av hjärnan (partiella anfall). Dessa kramper kan eller kan inte följas av kramper som påverkar hela hjärnan (sekundär generalisering).

Zebinix har givits till dig av din läkare för att minska antalet kramper.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Zebinix**

**Ta inte Zebinix:**

- om du är allergisk mot eslikarbazepinacetat, mot andra karboxamidderivat (t.ex. karbamazepin eller oxkarbazepin, läkemedel för behandling mot epilepsi) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om du lider av en viss typ av hjärtrytmrubbningar (andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block).

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zebinix.

Kontakta genast din läkare:

- om du har blåsor eller hud- och/eller slemhinneavlossning, hudutslag, problem att svälja eller andas, svullna läppar, ansikte, ögonlock, hals eller tunga. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion;
- om du lider av förvirring, förvårade anfall eller minskat medvetande vilka kan vara tecken på låga saltnivåer i blodet.

Berätta för din läkare:

- om du har njurproblem. Din läkare kan behöva ändra dosen. Zebinix rekommenderas inte för patienter med allvarlig njursjukdom.
- om du har leverproblem. Zebinix rekommenderas inte för patienter med allvarliga leverproblem.
- om du tar något läkemedel som kan orsaka en avvikelse på EKG (elektrokardiogram) som kallas ökat PR-intervall. Om du inte är säker på om läkemedel som du tar kan ha denna effekt, prata med din läkare.
- om du lider av en hjärtsjukdom som hjärtsvikt eller hjärtattack, eller har några besvär med hjärtrytmen.
- om du lider av anfall som börjar med en utbredd elektrisk urladdning som omfattar båda hjärnhalvorna.

Ett litet antal personer som behandlas med läkemedel mot epilepsi har också haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord. Om du någon gång får dessa tankar när du tar Zebinix, kontakta omedelbart din läkare.

Zebinix kan göra att du känner dig yr och/eller dåsig, speciellt i början av behandlingen. Var speciellt försiktig vid intag av Zebinix för att undvika oavsiktlig skada, såsom fall.

Var särskilt försiktig med Zebinix:

Allvarliga och möjligt livshotande hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats efter marknadsföring hos patienter som behandlats med Zebinix.

Om du utvecklar ett allvarligt utslag eller andra hudsymptom (se avsnitt 4), sluta ta Zebinix och omedelbart kontakta din läkare eller sök sjukvård.

Hos patienter med Hankinesiskt eller thailändskt ursprung kan risken för allvarliga hudreaktioner förknippade med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser förutses genom ett blodprov från dessa patienter. Din läkare ska kunna ge råd om det är nödvändigt med ett blodprov före intag av Zebinix.

## **Barn**

Zebinix ska inte ges till barn under 6 år.

## **Andra läkemedel och Zebinix**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta eftersom de kan påverka hur Zebinix fungerar, eller så kan Zebinix påverka deras effekt. Tala om för din läkare om du tar:

- fenytoin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) eftersom din dos kan behöva ändras.
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) eftersom din dos kan behöva ändras och följande biverkningar av Zebinix kan uppträda i en högre frekvens: dubbelseende, koordinationssvårigheter och yrsel.
- hormonella preventivmedel (såsom p-piller) eftersom Zebinix kan göra dessa mindre effektiva.
- simvastatin (ett läkemedel för sänkning av kolesterolnivåer) eftersom din dos kan behöva ändras.
- rosuvastatin, ett läkemedel för sänkning av kolesterolnivåer.
- blodförtunnande läkemedel – warfarin.



- tricykliska läkemedel mot depression t.ex. amitriptylin.
- ta inte oxkarbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) med Zebinix eftersom man inte vet om det är säkert att ta dessa läkemedel tillsammans.

Se avsnittet 'Graviditet och amning' för råd om preventivmetoder.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns inga data från användning av eslikarbazepinacetat hos gravida kvinnor. Forskning har visat en ökad risk för missbildningar hos barn till mödrar som tar läkemedel mot epilepsi. Å andra sidan får inte effektiv behandling mot epilepsi avbrytas eftersom ett förvärrande av sjukdomen är skadlig för både modern och det ofödda barnet.

Amma inte när du tar Zebinix. Det är inte känt om Zebinix går över i bröstmjolk.

Zebinix kan göra hormonella preventivmedel som p-piller mindre effektiva. Därför rekommenderas att du använder andra former av säkra och effektiva preventivmetoder när du tar Zebinix och fram till slutet av den innevarande menstruationscykeln efter avslutad behandling.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Zebinix kan göra att du känner dig yr, dåsig och påverka din synskärpa, framför allt i början av behandlingen. Om det händer dig, kör inte eller använd inte några verktyg eller maskiner.

## **3. Hur du tar Zebinix**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### Vuxna

#### *Dos när du börjar behandlingen*

400 mg en gång dagligen i en eller två veckor, innan ökning till underhållsdosen. Din läkare kommer att bestämma om du ska få doseringen i en eller två veckor.

#### *Underhållsdos*

Den vanliga underhållsdosen är 800 mg en gång dagligen.

Beroende på hur du svarar på Zebinix kan din dos behöva ökas till 1200 mg en gång dagligen. Om du tar Zebinix som enda behandling endast tar Zebinix kan din läkare överväga om du har nytta av en dos på 1600 mg en gång dagligen.

### Patienter med njurproblem

Om du har njurproblem kommer du vanligtvis att ges en lägre dos Zebinix. Din läkare kommer att bestämma rätt dos för dig. Zebinix rekommenderas inte om du har allvarliga njurproblem.

### Äldre (över 65 år)

Om du är äldre och tar Zebinix som enda behandling är dosen på 1600 mg inte lämplig för dig.

### Barn över 6 år

#### *Dos när du börjar behandlingen*

Startdosen är 10 mg per kg kroppsvikt en gång dagligen i en eller två veckor, innan dosen ökas till underhållsdos.

### *Underhållsdos*

Beroende på hur du svarar på Zebinix kan din dos behöva ökas med 10 mg per kg kroppsvikt, med ett eller två veckors mellanrum, upp till 30 mg per kg kroppsvikt. Maximal dos är 1 200 mg en gång dagligen.

### Barn som väger $\geq$ 60 kg

Barn som väger 60 kg eller mer ska ta samma dos som vuxna.

Andra typer av läkemedel, som oral suspension, kan vara mer lämpliga för barn. Fråga läkaren eller apotekspersonal.

### Administreringsätt och administreringsväg

Zebinix ska tas via munnen. Svälj tabletten med ett glas vatten.

Zebinix tabletter kan tas med eller utan mat.

### **Om du har tagit för stor mängd av Zebinix**

Om du av misstag har tagit för stor mängd av Zebinix kan du känna dig ostadig eller gå ostadigt eller ha muskelsvaghet på ena sidan av kroppen. Tala genast med din läkare eller uppsök sjukhusets akutmottagning. Ta med läkemedelsförpackningen. Detta för att din läkare ska kunna veta vad du har tagit.

### **Om du har glömt att ta Zebinix**

Om du har glömt att ta en tablett, ta den så snart som du kommer ihåg och fortsätt som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Zebinix**

Sluta inte ta dina tabletter plötsligt. Om du gör det finns det risk för att du kommer att få fler kramper. Din läkare kommer att tala om för dig hur länge du ska ta Zebinix. Om din läkare beslutar att behandlingen med Zebinix ska avslutas kommer din dos vanligtvis att minskas successivt. Det är viktigt att din behandling avslutas enligt läkares inrådan, annars kan dina symtom förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan vara mycket allvarliga. Om dom drabbar dig sluta ta Zebinix och tala genast med en läkare eller uppsök sjukhus, eftersom du kan behöva få omedelbar medicinsk behandling:

- blåsor, hud- och/eller slemhinneavlossning, hudutslag, problem att svälja eller andas, svullna läppar, ansikte, ögonlock, hals eller tunga. Dessa kan vara tecken på en allergisk reaktion

**Mycket vanliga** biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) är:

- yrsel eller sömnhet

**Vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) är:

- ostadighet eller en känsla av att det snurrar eller gungar
- illamående eller kräkningar
- huvudvärk
- diarré
- dubbelseende eller dimsyn
- koncentrationssvårigheter

- svaghet eller trötthet
- skakningar
- hudrodnad
- blodprover som visar att du har låga nivåer av natrium i blodet
- minskad aptit
- sömnsvårigheter
- koordinationssvårigheter (ataxi).

**Mindre vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) är:

- klumpighet
- allergi
- förstoppning
- krampanfall
- underaktiv sköldkörtel. Symtom inkluderar minskade nivåer av sköldkörtelhormon (ses i blodprover), intolerans mot kyla, förstorad tunga, tunna och sköra fingernaglar eller hår och låg kroppstemperatur.
- leverproblem
- högt blodtryck eller uttalad blodtrycksökning
- lågt blodtryck eller blodtrycksfall när du ställer dig upp
- blodtester som visar att du har låga nivåer av salter (inklusive klorid) i blodet eller en minskning av röda blodkroppar
- vätskebrist
- förändring i ögonrörelserna, suddig syn eller röda ögon
- fall
- brännskada
- dåligt minne eller glömska
- gråt, känsla av nedstämdhet, nervositet eller förvirring, brist på intresse eller känslor
- oförmåga att tala eller skriva eller förstå muntligt eller skriftligt språk
- upprördhet
- brist på uppmärksamhet/hyperaktivitetsstörning
- irritabilitet
- humörsvängningar eller hallucinationer
- talsvårigheter
- näsblod
- bröstsmärta
- känsla av stickningar och/eller domningar i någon del av kroppen
- migrän
- värmekänsla
- onormal känsel
- störningar i lukt
- ringningar i öronen
- hörselsvårigheter
- svullnad i ben och armar
- halsbränna, orolig mage, eller buksmärta, buksvullnad och obehag eller muntorrhet
- kolsvart (mörk) avföring
- inflammerat tandkött eller tandvärk
- svettningar eller torr hud
- klåda
- hudförändringar (t.ex hudrodnad)
- håravfall
- urinvägsinfektion
- generell svaghet olustkänsla eller kyla
- viktminskning

- muskelsmärter, smärta i ben eller armar, muskelsvaghet
- störningar i skelettmetabolismen
- ökning av protein i benvävnad
- blodvallningar, kalla lemmar
- mer långsamma eller oregelbundna hjärtslag
- extrem sömnhet
- sänkt medvetandegrad
- neurologiska besvär i rörelseapparaten då dina muskler drar ihop sig och orsakar vridningar och upprepade rörelser eller onormala kroppsställningar. Symtom inkluderar skakningar, smärta, kramper.
- läkemedelsförgiftning
- ångest.

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare):

- minskat antal blodplättar som ökar risken för blödning eller blåmärken
- svår smärta i ryggen och magen (orsakad av inflammation i bukspottkörteln)
- minskat antal vita blodkroppar som kan öka risken för infektioner
- rödaktiga, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan, könsorganen och ögonen, röda och svullna ögon och kan föregås av feber och/eller influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom / toxisk epidermal nekrolys)
- inledningsvis influensaliknande symtom, utslag i ansiktet sedan utbrett utslag, hög kroppstemperatur, leverenzymhöjningar, onormala blodvärden (eosinofili), förstörade lymfkörtlar och inblandning av andra kroppsorgan (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom som också är känd som DRESS eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom)
- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad i ansikte, hals, hand, fötter, anklar eller underben
- nässelutslag (hudutslag med klåda).

Användning av Zebinix är förknippat med en förändring i EKG (elektrokardiogram) som kallas ökat PR-intervall. Biverkningar förknippade med denna EKG förändring (t.ex. svimning och minskad puls) kan uppträda.

Det har förekommit rapporter om skelettpåverkan, inklusive minskad bentäthet, benskörhet och frakturer med epilepsiläkemedel som har en liknande struktur t.ex. karbamazepin och oxkarbazepin. Tala med läkare eller apotekspersonal om du får långtidsbehandling mot epilepsi, om du har haft benskörhet tidigare eller tar steroider.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Zebinix ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd före utgångsdatum som anges på blistret, burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är eslikarbazepinacetat. Varje tablett innehåller 200 mg eslikarbazepinacetat.
- Övriga innehållsämnen är povidon K29/32, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zebinix 200 mg tabletter är vita och avlånga. Tabletterna har 'ESL 200' ingraverat på ena sidan, är skårade på den andra sidan och 11 mm långa. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Tabletterna är förpackade i blister i pappkartonger innehållande 20 eller 60 tabletter, och i HDPE burkar med barnskyddad förslutning i kartonglådor innehållande 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugal  
tfn: +351 22 986 61 00  
fax: +351 22 986 61 99  
e-post: info@bial.com

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

#### 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, 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

**Eesti**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

**Latvija**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

**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<sup>a</sup>, S.A.

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

**Portugal**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalia)

**Slovenija**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, 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

tfn: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom**

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0) 208 600 1400

**Lietuva**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Zebinix 400 mg tabletter**

Eslikarbazepinacetat

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Zebinix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zebinix
3. Hur du tar Zebinix
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zebinix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Zebinix är och vad det används för**

Zebinix innehåller den aktiva substansen eslikarbazepinacetat.

Zebinix tillhör en grupp läkemedel som kallas antiepileptika vilka används för att behandla epilepsi, ett tillstånd när någon har upprepade kramper eller anfall.

Zebinix används:

- som enda behandling (monoterapi) av vuxna patienter med nyligen diagnostiserad epilepsi
- i kombination med andra läkemedel mot epilepsi ( (tilläggsterapi) av vuxna, ungdomar och barn över 6 år som upplever kramper som påverkar en del av hjärnan (partiella anfall). Dessa kramper kan eller kan inte följas av kramper som påverkar hela hjärnan (sekundär generalisering).

Zebinix har givits till dig av din läkare för att minska antalet kramper.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Zebinix**

**Ta inte Zebinix:**

- om du är allergisk mot eslikarbazepinacetat, mot andra karboxamidderivat (t.ex. karbamazepin eller oxkarbazepin, läkemedel för behandling mot epilepsi) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om du lider av en viss typ av hjärtrytmrubbningar (andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block).

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zebinix.

Kontakta genast din läkare:



- om du har blåsor eller hud- och/eller slemhinneavlossning, hudutslag, problem att svälja eller andas, svullna läppar, ansikte, ögonlock, hals eller tunga. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion;
- om du lider av förvirring, förvårade anfall eller minskat medvetande vilka kan vara tecken på låga saltnivåer i blodet.

Berätta för din läkare:

- om du har njurproblem. Din läkare kan behöva ändra dosen. Zebinix rekommenderas inte för patienter med allvarlig njursjukdom.
- om du har leverproblem. Zebinix rekommenderas inte för patienter med allvarliga leverproblem.
- om du tar något läkemedel som kan orsaka en avvikelse på EKG (elektrokardiogram) som kallas ökat PR-intervall. Om du inte är säker på om läkemedel som du tar kan ha denna effekt, prata med din läkare.
- om du lider av en hjärtsjukdom som hjärtsvikt eller hjärtattack, eller har några besvär med hjärtrytmen.
- om du lider av anfall som börjar med en utbredd elektrisk urladdning som omfattar båda hjärnhalvorna.

Ett litet antal personer som behandlas med läkemedel mot epilepsi har också haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord. Om du någon gång får dessa tankar när du tar Zebinix, kontakta omedelbart din läkare.

Zebinix kan göra att du känner dig yr och/eller dåsig, speciellt i början av behandlingen. Var speciellt försiktig vid intag av Zebinix för att undvika oavsiktlig skada, såsom fall.

Var särskilt försiktig med Zebinix:

Allvarliga och möjligt livshotande hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats efter marknadsföring hos patienter som behandlats med Zebinix.

Om du utvecklar ett allvarligt utslag eller andra hudsymptom (se avsnitt 4), sluta ta Zebinix och omedelbart kontakta din läkare eller sök sjukvård.

Hos patienter med Hankinesiskt eller thailändskt ursprung kan risken för allvarliga hudreaktioner förknippade med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser förutses genom ett blodprov från dessa patienter. Din läkare ska kunna ge råd om det är nödvändigt med ett blodprov före intag av Zebinix.

## **Barn**

Zebinix ska inte ges till barn under 6 år.

## **Andra läkemedel och Zebinix**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta eftersom de kan påverka hur Zebinix fungerar, eller så kan Zebinix påverka deras effekt. Tala om för din läkare om du tar:

- fenytoin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) eftersom din dos kan behöva ändras.
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) eftersom din dos kan behöva ändras och följande biverkningar av Zebinix kan uppträda i en högre frekvens: dubbelseende, koordinationssvårigheter och yrsel.
- hormonella preventivmedel (såsom p-piller) eftersom Zebinix kan göra dessa mindre effektiva.
- simvastatin (ett läkemedel för sänkning av kolesterolnivåer) eftersom din dos kan behöva ändras.
- rosuvastatin, ett läkemedel för sänkning av kolesterolnivåer.
- blodförtunnande läkemedel – warfarin.

- tricykliska läkemedel mot depression t.ex. amitriptylin.
- ta inte oxkarbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) med Zebinix eftersom man inte vet om det är säkert att ta dessa läkemedel tillsammans.

Se avsnittet 'Graviditet och amning' för råd om preventivmetoder.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns inga data från användning av eslikarbazepinacetat hos gravida kvinnor. Forskning har visat en ökad risk för missbildningar hos barn till mödrar som tar läkemedel mot epilepsi. Å andra sidan får inte effektiv behandling mot epilepsi avbrytas eftersom ett förvärrande av sjukdomen är skadlig för både modern och det ofödda barnet.

Amma inte när du tar Zebinix. Det är inte känt om Zebinix går över i bröstmjolk.

Zebinix kan göra hormonella preventivmedel som p-piller mindre effektiva. Därför rekommenderas att du använder andra former av säkra och effektiva preventivmetoder när du tar Zebinix och fram till slutet av den innevarande menstruationscykeln efter avslutad behandling.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Zebinix kan göra att du känner dig yr, dåsig och påverka din synskärpa, framför allt i början av behandlingen. Om det händer dig, kör inte eller använd inte några verktyg eller maskiner.

## **3. Hur du tar Zebinix**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### Vuxna

#### *Dos när du börjar behandlingen*

400 mg en gång dagligen i en eller två veckor, innan ökning till underhållsdosen. Din läkare kommer att bestämma om du ska få doseringen i en eller två veckor.

#### *Underhållsdos*

Den vanliga underhållsdosen är 800 mg en gång dagligen.

Beroende på hur du svarar på Zebinix kan din dos behöva ökas till 1200 mg en gång dagligen. Om du tar Zebinix som enda behandling endast tar Zebinix kan din läkare överväga om du har nytta av en dos på 1600 mg en gång dagligen.

### Patienter med njurproblem

Om du har njurproblem kommer du vanligtvis att ges en lägre dos Zebinix. Din läkare kommer att bestämma rätt dos för dig. Zebinix rekommenderas inte om du har allvarliga njurproblem.

### Äldre (över 65 år)

Om du är äldre och tar Zebinix som enda behandling är dosen på 1600 mg inte lämplig för dig.

### Barn över 6 år

#### *Dos när du börjar behandlingen*

Startdosen är 10 mg per kg kroppsvikt en gång dagligen i en eller två veckor, innan dosen ökas till underhållsdos.

### *Underhållsdos*

Beroende på hur du svarar på Zebinix kan din dos behöva ökas med 10 mg per kg kroppsvikt, med ett eller två veckors mellanrum, upp till 30 mg per kg kroppsvikt. Maximal dos är 1 200 mg en gång dagligen.

### Barn som väger $\geq$ 60 kg

Barn som väger 60 kg eller mer ska ta samma dos som vuxna.

Andra typer av läkemedel, som oral suspension, kan vara mer lämpliga för barn. Fråga läkaren eller apotekspersonal.

### Administreringsätt och administreringsväg

Zebinix ska tas via munnen. Svälj tablett med ett glas vatten.

Zebinix tabletter kan tas med eller utan mat.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

### **Om du har tagit för stor mängd av Zebinix**

Om du av misstag har tagit för stor mängd av Zebinix kan du känna dig ostadig eller gå ostadigt eller ha muskelsvaghet på ena sidan av kroppen. Tala genast med din läkare eller uppsök sjukhusets akutmottagning. Ta med läkemedelsförpackningen. Detta för att din läkare ska kunna veta vad du har tagit.

### **Om du har glömt att ta Zebinix**

Om du har glömt att ta en tablett, ta den så snart som du kommer ihåg och fortsätt som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Zebinix**

Sluta inte ta dina tabletter plötsligt. Om du gör det finns det risk för att du kommer att få fler kramper. Din läkare kommer att tala om för dig hur länge du ska ta Zebinix. Om din läkare beslutar att behandlingen med Zebinix ska avslutas kommer din dos vanligtvis att minska successivt. Det är viktigt att din behandling avslutas enligt läkares inrådan, annars kan dina symtom förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan vara mycket allvarliga. Om dom drabbar dig sluta ta Zebinix och tala genast med en läkare eller uppsök sjukhus, eftersom du kan behöva få omedelbar medicinsk behandling:

- blåsor, hud- och/eller slemhinneavlossning, hudutslag, problem att svälja eller andas, svullna läppar, ansikte, ögonlock, hals eller tunga. Dessa kan vara tecken på en allergisk reaktion

**Mycket vanliga** biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) är:

- yrsel eller sömnhet

**Vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) är:

- ostadighet eller en känsla av att det snurrar eller gungar
- illamående eller kräkningar
- huvudvärk
- diarré

- dubbelseende eller dimsyn
- koncentrationssvårigheter
- svaghet eller trötthet
- skakningar
- hudrodnad
- blodprover som visar att du har låga nivåer av natrium i blodet
- minskad aptit
- sömnsvårigheter
- koordinationssvårigheter (ataxi).

**Mindre vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) är:

- klumpighet
- allergi
- förstoppning
- krampanfall
- underaktiv sköldkörtel. Symtom inkluderar minskade nivåer av sköldkörtelhormon (ses i blodprover), intolerans mot kyla, förstora tunga, tunna och sköra fingernaglar eller hår och låg kroppstemperatur.
- leverproblem
- högt blodtryck eller uttalad blodtrycksökning
- lågt blodtryck eller blodtrycksfall när du ställer dig upp
- blodtester som visar att du har låga nivåer av salter (inklusive klorid) i blodet eller en minskning av röda blodkroppar
- vätskebrist
- förändring i ögonrörelserna, suddig syn eller röda ögon
- fall
- brännskada
- dåligt minne eller glömska
- gråt, känsla av nedstämdhet, nervositet eller förvirring, brist på intresse eller känslor
- oförmåga att tala eller skriva eller förstå muntligt eller skriftligt språk
- upprördhet
- brist på uppmärksamhet/hyperaktivitetsstörning
- irritabilitet
- humörsvängningar eller hallucinationer
- talsvårigheter
- näsblod
- bröstsmärta
- känsla av stickningar och/eller domningar i någon del av kroppen
- migrän
- värmekänsla
- onormal känsel
- störningar i lukt
- ringningar i öronen
- hörselsvårigheter
- svullnad i ben och armar
- halsbränna, orolig mage, eller buksmärta, buksvullnad och obehag eller muntorrhet
- kolsvart (mörk) avföring
- inflammerat tandkött eller tandvärk
- svettningar eller torr hud
- klåda
- hudförändringar (t.ex hudrodnad)
- håravfall
- urinvägsinfektion

- generell svaghet olustkänsla eller kyla
- viktninskning
- muskelsmärter, smärta i ben eller armar, muskelsvaghet
- störningar i skelettmetabolismen
- ökning av protein i benvävnad
- blodvallningar, kalla lemmar
- mer långsamma eller oregelbundna hjärtslag
- extrem sömnhet
- sänkt medvetandegrad
- neurologiska besvär i rörelseapparaten då dina muskler drar ihop sig och orsakar vridningar och upprepade rörelser eller onormala kroppsställningar. Symtom inkluderar skakningar, smärta, kramper.
- läkemedelsförgiftning
- ångest.

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare):

- minskat antal blodplättar som ökar risken för blödning eller blåmärken
- svår smärta i ryggen och magen (orsakad av inflammation i bukspottkörteln)
- minskat antal vita blodkroppar som kan öka risken för infektioner
- rödaktiga, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan, könsorganen och ögonen, röda och svullna ögon och kan föregås av feber och/eller influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom / toxisk epidermal nekrolys)
- inledningsvis influensaliknande symtom, utslag i ansiktet sedan utbrett utslag, hög kroppstemperatur, leverenzymhöjningar, onormala blodvärden (eosinofili), förstörade lymfkörtlar och inblandning av andra kroppsorgan (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom som också är känd som DRESS eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom)
- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad i ansikte, hals, hand, fötter, anklar eller underben
- nässelutslag (hudutslag med klåda).

Användning av Zebinix är förknippat med en förändring i EKG (elektrokardiogram) som kallas ökat PR-intervall. Biverkningar förknippade med denna EKG förändring (t.ex. svimning och minskad puls) kan uppträda.

Det har förekommit rapporter om skelettpåverkan, inklusive minskad bentäthet, benskörhet och frakturer med epilepsiläkemedel som har en liknande struktur t.ex. karbamazepin och oxkarbazepin. Tala med läkare eller apotekspersonal om du får långtidsbehandling mot epilepsi, om du har haft benskörhet tidigare eller tar steroider.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Zebinix ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd före utgångsdatum som anges på blistret och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är eslikarbazepinacetat. Varje tablett innehåller 400 mg eslikarbazepinacetat.
- Övriga innehållsämnen är povidon K29/32, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zebinix 400 mg tabletter är vita, runda och bikonvexa. Tabletterna har 'ESL 400' ingraverat på ena sidan, är skårade på den andra sidan och 11 mm i diameter. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Tabletterna är förpackade i blister i pappkartonger innehållande 7, 14 eller 28 tableter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugal  
tfn: +351 22 986 61 00  
fax: +351 22 986 61 99  
e-post: info@bial.com

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

#### 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, 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

**Eesti**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

**Latvija**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

**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<sup>a</sup>, S.A.

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

**Portugal**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalia)

**Slovenija**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, 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

tfn: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom**

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0) 208 600 1400

**Lietuva**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Zebinix 600 mg tabletter**

Eslikarbazepinacetat

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Zebinix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zebinix
3. Hur du tar Zebinix
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zebinix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Zebinix är och vad det används för**

Zebinix innehåller den aktiva substansen eslikarbazepinacetat.

Zebinix tillhör en grupp läkemedel som kallas antiepileptika vilka används för att behandla epilepsi, ett tillstånd när någon har upprepade kramper eller anfall.

Zebinix används:

- som enda behandling (monoterapi) av vuxna patienter med nyligen diagnostiserad epilepsi
- i kombination med andra läkemedel mot epilepsi ( (tilläggsterapi) av vuxna, ungdomar och barn över 6 år som upplever kramper som påverkar en del av hjärnan (partiella anfall). Dessa kramper kan eller kan inte följas av kramper som påverkar hela hjärnan (sekundär generalisering).

Zebinix har givits till dig av din läkare för att minska antalet kramper.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Zebinix**

**Ta inte Zebinix:**

- om du är allergisk mot eslikarbazepinacetat, mot andra karboxamidderivat (t.ex. karbamazepin eller oxkarbazepin, läkemedel för behandling mot epilepsi) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om du lider av en viss typ av hjärtrytmrubbningar (andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block).

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zebinix.

Kontakta genast din läkare:

- om du har blåsor eller hud- och/eller slemhinneavlossning, hudutslag, problem att svälja eller andas, svullna läppar, ansikte, ögonlock, hals eller tunga. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion;
- om du lider av förvirring, förvärrade anfall eller minskat medvetande vilka kan vara tecken på låga saltnivåer i blodet.

Berätta för din läkare:

- om du har njurproblem. Din läkare kan behöva ändra dosen. Zebinix rekommenderas inte för patienter med allvarlig njursjukdom.
- om du har leverproblem. Zebinix rekommenderas inte för patienter med allvarliga leverproblem.
- om du tar något läkemedel som kan orsaka en avvikelse på EKG (elektrokardiogram) som kallas ökat PR-intervall. Om du inte är säker på om läkemedel som du tar kan ha denna effekt, prata med din läkare.
- om du lider av en hjärtsjukdom som hjärtsvikt eller hjärtattack, eller har några besvär med hjärtrytmen.
- om du lider av anfall som börjar med en utbredd elektrisk urladdning som omfattar båda hjärnhalvorna.

Ett litet antal personer som behandlas med läkemedel mot epilepsi har också haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord. Om du någon gång får dessa tankar när du tar Zebinix, kontakta omedelbart din läkare.

Zebinix kan göra att du känner dig yr och/eller dåsig, speciellt i början av behandlingen. Var speciellt försiktig vid intag av Zebinix för att undvika oavsiktlig skada, såsom fall.

Var särskilt försiktig med Zebinix:

Allvarliga och möjligt livshotande hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats efter marknadsföring hos patienter som behandlats med Zebinix.

Om du utvecklar ett allvarligt utslag eller andra hudsymptom (se avsnitt 4), sluta ta Zebinix och omedelbart kontakta din läkare eller sök sjukvård.

Hos patienter med Hankinesiskt eller thailändskt ursprung kan risken för allvarliga hudreaktioner förknippade med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser förutses genom ett blodprov från dessa patienter. Din läkare ska kunna ge råd om det är nödvändigt med ett blodprov före intag av Zebinix.

## **Barn**

Zebinix ska inte ges till barn under 6 år.

## **Andra läkemedel och Zebinix**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta eftersom de kan påverka hur Zebinix fungerar, eller så kan Zebinix påverka deras effekt. Tala om för din läkare om du tar:

- fenytoin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) eftersom din dos kan behöva ändras.
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) eftersom din dos kan behöva ändras och följande biverkningar av Zebinix kan uppträda i en högre frekvens: dubbelseende, koordinationssvårigheter och yrsel.
- hormonella preventivmedel (såsom p-piller) eftersom Zebinix kan göra dessa mindre effektiva.
- simvastatin (ett läkemedel för sänkning av kolesterolnivåer) eftersom din dos kan behöva ändras.
- rosuvastatin, ett läkemedel för sänkning av kolesterolnivåer.
- blodförtunnande läkemedel – warfarin.

- tricykliska läkemedel mot depression t.ex. amitriptylin.
- ta inte oxkarbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) med Zebinix eftersom man inte vet om det är säkert att ta dessa läkemedel tillsammans.

Se avsnittet 'Graviditet och amning' för råd om preventivmetoder.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns inga data från användning av eslikarbazepinacetat hos gravida kvinnor.

Forskning har visat en ökad risk för missbildningar hos barn till mödrar som tar läkemedel mot epilepsi. Å andra sidan får inte effektiv behandling mot epilepsi avbrytas eftersom ett förvärrande av sjukdomen är skadlig för både modern och det ofödda barnet.

Amma inte när du tar Zebinix. Det är inte känt om Zebinix går över i bröstmjolk.

Zebinix kan göra hormonella preventivmedel som p-piller mindre effektiva. Därför rekommenderas att du använder andra former av säkra och effektiva preventivmetoder när du tar Zebinix och fram till slutet av den innevarande menstruationscykeln efter avslutad behandling.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Zebinix kan göra att du känner dig yr, dåsig och påverka din synskärpa, framför allt i början av behandlingen. Om det händer dig, kör inte eller använd inte några verktyg eller maskiner.

## **3. Hur du tar Zebinix**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### Vuxna

#### *Dos när du börjar behandlingen*

400 mg en gång dagligen i en eller två veckor, innan ökning till underhållsdosen. Din läkare kommer att bestämma om du ska få doseringen i en eller två veckor.

#### *Underhållsdos*

Den vanliga underhållsdosen är 800 mg en gång dagligen.

Beroende på hur du svarar på Zebinix kan din dos behöva ökas till 1200 mg en gång dagligen. Om du tar Zebinix som enda behandling endast tar Zebinix kan din läkare överväga om du har nytta av en dos på 1600 mg en gång dagligen.

### Patienter med njurproblem

Om du har njurproblem kommer du vanligtvis att ges en lägre dos Zebinix. Din läkare kommer att bestämma rätt dos för dig. Zebinix rekommenderas inte om du har allvarliga njurproblem.

### Äldre (över 65 år)

Om du är äldre och tar Zebinix som enda behandling är dosen på 1600 mg inte lämplig för dig.

### Barn över 6 år

#### *Dos när du börjar behandlingen*

Startdosen är 10 mg per kg kroppsvikt en gång dagligen i en eller två veckor, innan dosen ökas till underhållsdos.

### *Underhållsdos*

Beroende på hur du svarar på Zebinix kan din dos behöva ökas med 10 mg per kg kroppsvikt, med ett eller två veckors mellanrum, upp till 30 mg per kg kroppsvikt. Maximal dos är 1 200 mg en gång dagligen.

### Barn som väger $\geq$ 60 kg

Barn som väger 60 kg eller mer ska ta samma dos som vuxna.

Andra typer av läkemedel, som oral suspension, kan vara mer lämpliga för barn. Fråga läkaren eller apotekspersonal.

### Administreringsätt och administreringsväg

Zebinix ska tas via munnen. Svälj tablett med ett glas vatten.

Zebinix tabletter kan tas med eller utan mat.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### **Om du har tagit för stor mängd av Zebinix**

Om du av misstag har tagit för stor mängd av Zebinix kan du känna dig ostadig eller gå ostadigt eller ha muskelsvaghet på ena sidan av kroppen. Tala genast med din läkare eller uppsök sjukhusets akutmottagning. Ta med läkemedelsförpackningen. Detta för att din läkare ska kunna veta vad du har tagit.

### **Om du har glömt att ta Zebinix**

Om du har glömt att ta en tablett, ta den så snart som du kommer ihåg och fortsätt som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Zebinix**

Sluta inte ta dina tabletter plötsligt. Om du gör det finns det risk för att du kommer att få fler kramper. Din läkare kommer att tala om för dig hur länge du ska ta Zebinix. Om din läkare beslutar att behandlingen med Zebinix ska avslutas kommer din dos vanligtvis att minskas successivt. Det är viktigt att din behandling avslutas enligt läkares inrådan, annars kan dina symtom förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan vara mycket allvarliga. Om dom drabbar dig sluta ta Zebinix och tala genast med en läkare eller uppsök sjukhus, eftersom du kan behöva få omedelbar medicinsk behandling:

- blåsor, hud- och/eller slemhinneavlossning, hudutslag, problem att svälja eller andas, svullna läppar, ansikte, ögonlock, hals eller tunga. Dessa kan vara tecken på en allergisk reaktion

**Mycket vanliga** biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) är:

- yrsel eller sömnhet

**Vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) är:

- ostadighet eller en känsla av att det snurrar eller gungar
- illamående eller kräkningar
- huvudvärk
- diarré

- dubbelseende eller dimsyn
- koncentrationssvårigheter
- svaghet eller trötthet
- skakningar
- hudrodnad
- blodprover som visar att du har låga nivåer av natrium i blodet
- minskad aptit
- sömnsvårigheter
- koordinationssvårigheter (ataxi).

**Mindre vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) är:

- klumpighet
- allergi
- förstoppning
- krampanfall
- underaktiv sköldkörtel. Symtom inkluderar minskade nivåer av sköldkörtelhormon (ses i blodprover), intolerans mot kyla, förstora tunga, tunna och sköra fingernaglar eller hår och låg kroppstemperatur.
- leverproblem
- högt blodtryck eller uttalad blodtrycksökning
- lågt blodtryck eller blodtrycksfall när du ställer dig upp
- blodtester som visar att du har låga nivåer av salter (inklusive klorid) i blodet eller en minskning av röda blodkroppar
- vätskebrist
- förändring i ögonrörelserna, suddig syn eller röda ögon
- fall
- brännskada
- dåligt minne eller glömska
- gråt, känsla av nedstämdhet, nervositet eller förvirring, brist på intresse eller känslor
- oförmåga att tala eller skriva eller förstå muntligt eller skriftligt språk
- upprördhet
- brist på uppmärksamhet/hyperaktivitetsstörning
- irritabilitet
- humörsvängningar eller hallucinationer
- talsvårigheter
- näsblod
- bröstsmärta
- känsla av stickningar och/eller domningar i någon del av kroppen
- migrän
- värmekänsla
- onormal känsel
- störningar i lukt
- ringningar i öronen
- hörselsvårigheter
- svullnad i ben och armar
- halsbränna, orolig mage, eller buksmärta, buksvullnad och obehag eller muntorrhet
- kolsvart (mörk) avföring
- inflammerat tandkött eller tandvärk
- svettningar eller torr hud
- klåda
- hudförändringar (t.ex hudrodnad)
- håravfall
- urinvägsinfektion

- generell svaghet olustkänsla eller kyla
- viktninskning
- muskelsmärter, smärta i ben eller armar, muskelsvaghet
- störningar i skelettmetabolismen
- ökning av protein i benvävnad
- blodvallningar, kalla lemmar
- mer långsamma eller oregelbundna hjärtslag
- extrem sömnhet
- sänkt medvetandegrad
- neurologiska besvär i rörelseapparaten då dina muskler drar ihop sig och orsakar vridningar och upprepade rörelser eller onormala kroppsställningar. Symtom inkluderar skakningar, smärta, kramper.
- läkemedelsförgiftning
- ångest.

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare):

- minskat antal blodplättar som ökar risken för blödning eller blåmärken
- svår smärta i ryggen och magen (orsakad av inflammation i bukspottkörteln)
- minskat antal vita blodkroppar som kan öka risken för infektioner
- rödaktiga, eller runda fläckar på bålen ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan, könsorganen och ögonen, röda och svullna ögon och kan föregås av feber och/eller influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom / toxisk epidermal nekrolys)
- inledningsvis influensaliknande symtom, utslag i ansiktet sedan utbrett utslag, hög kroppstemperatur, leverenzymhöjningar, onormala blodvärden (eosinofili), förstörade lymfkörtlar och inblandning av andra kroppsorgan (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom som också är känd som DRESS eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom)
- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad i ansikte, hals, hand, fötter, anklar eller underben
- nässelutslag (hudutslag med klåda)..

Användning av Zebinix är förknippat med en förändring i EKG (elektrokardiogram) som kallas ökat PR-intervall. Biverkningar förknippade med denna EKG förändring (t.ex. svimning och minskad puls) kan uppträda.

Det har förekommit rapporter om skelettpåverkan, inklusive minskad bentäthet, benskörhet och frakturer med epilepsiläkemedel som har en liknande struktur t.ex. karbamazepin och oxkarbazepin. Tala med läkare eller apotekspersonal om du får långtidsbehandling mot epilepsi, om du har haft benskörhet tidigare eller tar steroider.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Zebinix ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd före utgångsdatum som anges på blistret, burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är eslikarbazepinacetat. Varje tablett innehåller 600 mg eslikarbazepinacetat.
- Övriga innehållsämnen är povidon K29/32, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zebinix 600 mg tablett är vita och avlånga. Tabletterna har 'ESL 600' ingraverat på ena sidan, är skårade på den andra sidan och 17,3 mm långa. Tabletten kan delas i två lika stora doser. Tabletterna är förpackade i blister i pappkartonger innehållande 30 eller 60 tablett, och i HDPE burkar med barnskyddad förslutning i kartonglådor innehållande 90 tablett.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugal  
tfn: +351 22 986 61 00  
fax: +351 22 986 61 99  
e-post: info@bial.com

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

#### 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, S.A.  
Τηλ: + 351 22 986 61 00  
(Πορτογαλία)

**Latvija**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugale)

**Lietuva**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugalija)

**Österreich**

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

**Polska**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00  
(Portugália)

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugalia)

**Slovenija**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, 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  
tfn: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom**

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



**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Zebinix 800 mg tabletter**

Eslikarbazepinacetat

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Zebinix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zebinix
3. Hur du tar Zebinix
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zebinix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Zebinix är och vad det används för**

Zebinix innehåller den aktiva substansen eslikarbazepinacetat.

Zebinix tillhör en grupp läkemedel som kallas antiepileptika vilka används för att behandla epilepsi, ett tillstånd när någon har upprepade kramper eller anfall.

Zebinix används:

- som enda behandling (monoterapi) av vuxna patienter med nyligen diagnostiserad epilepsi
- i kombination med andra läkemedel mot epilepsi (tilläggssterapi) av vuxna, ungdomar och barn över 6 år som upplever kramper som påverkar en del av hjärnan (partiella anfall). Dessa kramper kan eller kan inte följas av kramper som påverkar hela hjärnan (sekundär generalisering).

Zebinix har givits till dig av din läkare för att minska antalet kramper.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Zebinix**

**Ta inte Zebinix:**

- om du är allergisk mot eslikarbazepinacetat, mot andra karboxamidderivat (t.ex. karbamazepin eller oxkarbazepin, läkemedel för behandling mot epilepsi) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om du lider av en viss typ av hjärtrytmrubbningar (andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block).

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zebinix.

Kontakta genast din läkare:

- om du har blåsor eller hud- och/eller slemhinneavlossning, hudutslag, problem att svälja eller andas, svullna läppar, ansikte, ögonlock, hals eller tunga. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion;
- om du lider av förvirring, förvårade anfall eller minskat medvetande vilka kan vara tecken på låga saltnivåer i blodet.

Berätta för din läkare:

- om du har njurproblem. Din läkare kan behöva ändra dosen. Zebinix rekommenderas inte för patienter med allvarlig njursjukdom.
- om du har leverproblem. Zebinix rekommenderas inte för patienter med allvarliga leverproblem.
- om du tar något läkemedel som kan orsaka en avvikelse på EKG (elektrokardiogram) som kallas ökat PR-intervall. Om du inte är säker på om läkemedel som du tar kan ha denna effekt, prata med din läkare.
- om du lider av en hjärtsjukdom som hjärtsvikt eller hjärtattack, eller har några besvär med hjärtrytmen.
- om du lider av anfall som börjar med en utbredd elektrisk urladdning som omfattar båda hjärnhalvorna.

Ett litet antal personer som behandlas med läkemedel mot epilepsi har också haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord. Om du någon gång får dessa tankar när du tar Zebinix, kontakta omedelbart din läkare.

Zebinix kan göra att du känner dig yr och/eller dåsig, speciellt i början av behandlingen. Var speciellt försiktig vid intag av Zebinix för att undvika oavsiktlig skada, såsom fall.

Var särskilt försiktig med Zebinix:

Allvarliga och möjligt livshotande hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats efter marknadsföring hos patienter som behandlats med Zebinix.

Om du utvecklar ett allvarligt utslag eller andra hudsymptom (se avsnitt 4), sluta ta Zebinix och omedelbart kontakta din läkare eller sök sjukvård.

Hos patienter med Hankinesiskt eller thailändskt ursprung kan risken för allvarliga hudreaktioner förknippade med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser förutses genom ett blodprov från dessa patienter. Din läkare ska kunna ge råd om det är nödvändigt med ett blodprov före intag av Zebinix.

## **Barn**

Zebinix ska inte ges till barn under 6 år.

## **Andra läkemedel och Zebinix**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta eftersom de kan påverka hur Zebinix fungerar, eller så kan Zebinix påverka deras effekt. Tala om för din läkare om du tar:

- fenytoin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) eftersom din dos kan behöva ändras.
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) eftersom din dos kan behöva ändras och följande biverkningar av Zebinix kan uppträda i en högre frekvens: dubbelseende, koordinationssvårigheter och yrsel.
- hormonella preventivmedel (såsom p-piller) eftersom Zebinix kan göra dessa mindre effektiva.
- simvastatin (ett läkemedel för sänkning av kolesterolnivåer) eftersom din dos kan behöva ändras.
- rosuvastatin, ett läkemedel för sänkning av kolesterolnivåer.
- blodförtunnande läkemedel – warfarin.

- tricykliska läkemedel mot depression t.ex. amitriptylin.
- ta inte oxkarbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) med Zebinix eftersom man inte vet om det är säkert att ta dessa läkemedel tillsammans.

Se avsnittet 'Graviditet och amning' för råd om preventivmetoder.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns inga data från användning av eslikarbazepinacetat hos gravida kvinnor. Forskning har visat en ökad risk för missbildningar hos barn till mödrar som tar läkemedel mot epilepsi. Å andra sidan får inte effektiv behandling mot epilepsi avbrytas eftersom ett förvärrande av sjukdomen är skadlig för både modern och det ofödda barnet.

Amma inte när du tar Zebinix. Det är inte känt om Zebinix går över i bröstmjolk.

Zebinix kan göra hormonella preventivmedel som p-piller mindre effektiva. Därför rekommenderas att du använder andra former av säkra och effektiva preventivmetoder när du tar Zebinix och fram till slutet av den innevarande menstruationscykeln efter avslutad behandling.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Zebinix kan göra att du känner dig yr, dåsig och påverka din synskärpa, framför allt i början av behandlingen. Om det händer dig, kör inte eller använd inte några verktyg eller maskiner.

## **3. Hur du tar Zebinix**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### Vuxna

#### *Dos när du börjar behandlingen*

400 mg en gång dagligen i en eller två veckor, innan ökning till underhållsdosen. Din läkare kommer att bestämma om du ska få doseringen i en eller två veckor.

#### *Underhållsdos*

Den vanliga underhållsdosen är 800 mg en gång dagligen.

Beroende på hur du svarar på Zebinix kan din dos behöva ökas till 1200 mg en gång dagligen. Om du tar Zebinix som enda behandling endast tar Zebinix kan din läkare överväga om du har nytta av en dos på 1600 mg en gång dagligen.

### Patienter med njurproblem

Om du har njurproblem kommer du vanligtvis att ges en lägre dos Zebinix. Din läkare kommer att bestämma rätt dos för dig. Zebinix rekommenderas inte om du har allvarliga njurproblem.

### Äldre (över 65 år)

Om du är äldre och tar Zebinix som enda behandling är dosen på 1600 mg inte lämplig för dig.

### Barn över 6 år

#### *Dos när du börjar behandlingen*

Startdosen är 10 mg per kg kroppsvikt en gång dagligen i en eller två veckor, innan dosen ökas till underhållsdos.

### *Underhållsdos*

Beroende på hur du svarar på Zebinix kan din dos behöva ökas med 10 mg per kg kroppsvikt, med ett eller två veckors mellanrum, upp till 30 mg per kg kroppsvikt. Maximal dos är 1 200 mg en gång dagligen.

### Barn som väger $\geq$ 60 kg

Barn som väger 60 kg eller mer ska ta samma dos som vuxna.

Andra typer av läkemedel, som oral suspension, kan vara mer lämpliga för barn. Fråga läkaren eller apotekspersonal.

### Administreringsätt och administreringsväg

Zebinix ska tas via munnen. Svälj tablett med ett glas vatten.

Zebinix tabletter kan tas med eller utan mat.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### **Om du har tagit för stor mängd av Zebinix**

Om du av misstag har tagit för stor mängd av Zebinix kan du känna dig ostadig eller gå ostadigt eller ha muskelsvaghet på ena sidan av kroppen. Tala genast med din läkare eller uppsök sjukhusets akutmottagning. Ta med läkemedelsförpackningen. Detta för att din läkare ska kunna veta vad du har tagit.

### **Om du har glömt att ta Zebinix**

Om du har glömt att ta en tablett, ta den så snart som du kommer ihåg och fortsätt som vanligt.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Zebinix**

Sluta inte ta dina tabletter plötsligt. Om du gör det finns det risk för att du kommer att få fler kramper. Din läkare kommer att tala om för dig hur länge du ska ta Zebinix. Om din läkare beslutar att behandlingen med Zebinix ska avslutas kommer din dos vanligtvis att minska successivt. Det är viktigt att din behandling avslutas enligt läkares inrådan, annars kan dina symtom förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan vara mycket allvarliga. Om dom drabbar dig sluta ta Zebinix och tala genast med en läkare eller uppsök sjukhus, eftersom du kan behöva få omedelbar medicinsk behandling:

- blåsor, hud- och/eller slemhinneavlossning, hudutslag, problem att svälja eller andas, svullna läppar, ansikte, ögonlock, hals eller tunga. Dessa kan vara tecken på en allergisk reaktion

**Mycket vanliga** biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) är:

- yrsel eller sömnhet

**Vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) är:

- ostadighet eller en känsla av att det snurrar eller gungar
- illamående eller kräkningar
- huvudvärk
- diarré

- dubbelseende eller dimsyn
- koncentrationssvårigheter
- svaghet eller trötthet
- skakningar
- hudrodnad
- blodprover som visar att du har låga nivåer av natrium i blodet
- minskad aptit
- sömnsvårigheter
- koordinationssvårigheter (ataxi).

**Mindre vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) är:

- klumpighet
- allergi
- förstoppning
- krampanfall
- underaktiv sköldkörtel. Symtom inkluderar minskade nivåer av sköldkörtelhormon (ses i blodprover), intolerans mot kyla, förstora tunga, tunna och sköra fingernaglar eller hår och låg kroppstemperatur.
- leverproblem
- högt blodtryck eller uttalad blodtrycksökning
- lågt blodtryck eller blodtrycksfall när du ställer dig upp
- blodtester som visar att du har låga nivåer av salter (inklusive klorid) i blodet eller en minskning av röda blodkroppar
- vätskebrist
- förändring i ögonrörelserna, suddig syn eller röda ögon
- fall
- brännskada
- dåligt minne eller glömska
- gråt, känsla av nedstämdhet, nervositet eller förvirring, brist på intresse eller känslor
- oförmåga att tala eller skriva eller förstå muntligt eller skriftligt språk
- upprördhet
- brist på uppmärksamhet/hyperaktivitetsstörning
- irritabilitet
- humörsvängningar eller hallucinationer
- talsvårigheter
- näsblod
- bröstsmärta
- känsla av stickningar och/eller domningar i någon del av kroppen
- migrän
- värmekänsla
- onormal känsel
- störningar i lukt
- ringningar i öronen
- hörselsvårigheter
- svullnad i ben och armar
- halsbränna, orolig mage, eller buksmärta, buksvullnad och obehag eller muntorrhet
- kolsvart (mörk) avföring
- inflammerat tandkött eller tandvärk
- svettningar eller torr hud
- klåda
- hudförändringar (t.ex hudrodnad)
- håravfall
- urinvägsinfektion

- generell svaghet olustkänsla eller kyla
- viktninskning
- muskelsmärter, smärta i ben eller armar, muskelsvaghet
- störningar i skelettmetabolismen
- ökning av protein i benvävnad
- blodvallningar, kalla lemmar
- mer långsamma eller oregelbundna hjärtslag
- extrem sömnhet
- sänkt medvetandegrad
- neurologiska besvär i rörelseapparaten då dina muskler drar ihop sig och orsakar vridningar och upprepade rörelser eller onormala kroppsställningar. Symtom inkluderar skakningar, smärta, kramper.
- läkemedelsförgiftning
- ångest.

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare):

- minskat antal blodplättar som ökar risken för blödning eller blåmärken
- svår smärta i ryggen och magen (orsakad av inflammation i bukspottkörteln)
- minskat antal vita blodkroppar som kan öka risken för infektioner
- rödaktiga, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan, könsorganen och ögonen, röda och svullna ögon och kan föregås av feber och/eller influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom / toxisk epidermal nekrolys)
- inledningsvis influensaliknande symtom, utslag i ansiktet sedan utbrett utslag, hög kroppstemperatur, leverenzymhöjningar, onormala blodvärden (eosinofili), förstörade lymfkörtlar och inblandning av andra kroppsorgan (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom som också är känd som DRESS eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom)
- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad i ansikte, hals, hand, fötter, anklar eller underben
- nässelutslag (hudutslag med klåda).

Användning av Zebinix är förknippat med en förändring i EKG (elektrokardiogram) som kallas ökat PR-intervall. Biverkningar förknippade med denna EKG förändring (t.ex. svimning och minskad puls) kan uppträda.

Det har förekommit rapporter om skelettpåverkan, inklusive minskad bentäthet, benskörhet och frakturer med epilepsiläkemedel som har en liknande struktur t.ex. karbamazepin och oxkarbazepin. Tala med läkare eller apotekspersonal om du får långtidsbehandling mot epilepsi, om du har haft benskörhet tidigare eller tar steroider.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Zebinix ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd före utgångsdatum som anges på blistret, burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är eslikarbazepinacetat. Varje tablett innehåller 800 mg eslikarbazepinacetat.
- Övriga innehållsämnen är povidon K29/32, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zebinix 800 mg tabletter är vita och avlånga. Tabletterna har 'ESL 800' ingraverat på ena sidan, är skårade på den andra sidan och 19 mm långa. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Tabletterna är förpackade i blister i pappkartonger innehållande 20, 30, 60 eller 90 tabletter eller i multipelförpackningar innehållande 180 (2x90) tabletter, och i HDPE burkar med barnskyddad förslutning i kartongglådor innehållande 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugal  
tfn: +351 22 986 61 00  
fax: +351 22 986 61 99  
e-post: info@bial.com

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

#### 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, 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

**Eesti**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

**Latvija**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

**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<sup>a</sup>, S.A.

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

**Portugal**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalia)

**Slovenija**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, 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

tfn: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom**

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0) 208 600 1400

**Lietuva**BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Zebinix 50 mg/ml oral suspension**

Eslikarbazepinacetat

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Zebinix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zebinix
3. Hur du tar Zebinix
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zebinix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Zebinix är och vad det används för**

Zebinix innehåller den aktiva substansen eslikarbazepinacetat.

Zebinix tillhör en grupp läkemedel som kallas antiepileptika vilka används för att behandla epilepsi, ett tillstånd när någon har upprepade kramper eller anfall.

Zebinix används:

- som enda behandling (monoterapi) av vuxna patienter med nyligen diagnostiserad epilepsi
- i kombination med andra läkemedel mot epilepsi (tilläggsterapi) av vuxna, ungdomar och barn över 6 år som upplever kramper som påverkar en del av hjärnan (partiella anfall). Dessa kramper kan eller kan inte följas av kramper som påverkar hela hjärnan (sekundär generalisering).

Zebinix har givits till dig av din läkare för att minska antalet kramper.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Zebinix**

**Ta inte Zebinix:**

- om du är allergisk mot eslikarbazepinacetat, mot andra karboxamidderivat (t.ex. karbamazepin eller oxkarbazepin, läkemedel för behandling mot epilepsi) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om du lider av en viss typ av hjärtrytmrubbningar (andra eller tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block).

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zebinix.

Kontakta genast din läkare:

- om du har blåsor eller hud- och/eller slemhinneavlossning, hudutslag, problem att svälja eller andas, svullna läppar, ansikte, ögonlock, hals eller tunga. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion;
- om du lider av förvirring, förvärrade anfall eller minskat medvetande vilka kan vara tecken på låga saltnivåer i blodet.

Berätta för din läkare:

- om du har njurproblem. Din läkare kan behöva ändra dosen. Zebinix rekommenderas inte för patienter med allvarlig njursjukdom.
- om du har leverproblem. Zebinix rekommenderas inte för patienter med allvarliga leverproblem.
- om du tar något läkemedel som kan orsaka en avvikelse på EKG (elektrokardiogram) som kallas ökat PR-intervall. Om du inte är säker på om läkemedel som du tar kan ha denna effekt, prata med din läkare.
- om du lider av en hjärtsjukdom som hjärtsvikt eller hjärtattack, eller har några besvär med hjärtrytmen.
- om du lider av anfall som börjar med en utbredd elektrisk urladdning som omfattar båda hjärnhalvorna.

Ett litet antal personer som behandlas med läkemedel mot epilepsi har också haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord. Om du någon gång får dessa tankar när du tar Zebinix, kontakta omedelbart din läkare.

Zebinix kan göra att du känner dig yr och/eller dåsig, speciellt i början av behandlingen. Var speciellt försiktig vid intag av Zebinix för att undvika oavsiktlig skada, såsom fall.

Var särskilt försiktig med Zebinix:

Allvarliga och möjligt livshotande hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats efter marknadsföring hos patienter som behandlats med Zebinix.

Om du utvecklar ett allvarligt utslag eller andra hudsymptom (se avsnitt 4), sluta ta Zebinix och omedelbart kontakta din läkare eller sök sjukvård.

Hos patienter med Hankinesiskt eller thailändskt ursprung kan risken för allvarliga hudreaktioner förknippade med karbamazepin eller kemiskt närbesläktade substanser förutses genom ett blodprov från dessa patienter. Din läkare ska kunna ge råd om det är nödvändigt med ett blodprov före intag av Zebinix.

## **Barn**

Zebinix ska inte ges till barn under 6 år.

## **Andra läkemedel och Zebinix**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta eftersom de kan påverka hur Zebinix fungerar, eller så kan Zebinix påverka deras effekt. Tala om för din läkare om du tar:

- fenytoin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) eftersom din dos kan behöva ändras.
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) eftersom din dos kan behöva ändras och följande biverkningar av Zebinix kan uppträda i en högre frekvens: dubbelseende, koordinationssvårigheter och yrsel.
- hormonella preventivmedel (såsom p-piller) eftersom Zebinix kan göra dessa mindre effektiva.
- simvastatin (ett läkemedel för sänkning av kolesterolnivåer) eftersom din dos kan behöva ändras.
- rosuvastatin, ett läkemedel för sänkning av kolesterolnivåer.
- blodförtunnande läkemedel – warfarin.

- tricykliska läkemedel mot depression t.ex. amitriptylin.
- ta inte oxkarbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi) med Zebinix eftersom man inte vet om det är säkert att ta dessa läkemedel tillsammans.

Se avsnittet 'Graviditet och amning' för råd om preventivmetoder.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns inga data från användning av eslikarbazepinacetat hos gravida kvinnor. Forskning har visat en ökad risk för missbildningar hos barn till mödrar som tar läkemedel mot epilepsi. Å andra sidan får inte effektiv behandling mot epilepsi avbrytas eftersom ett förvärrande av sjukdomen är skadlig för både modern och det ofödda barnet.

Amma inte när du tar Zebinix. Det är inte känt om Zebinix går över i bröstmjolk.

Zebinix kan göra hormonella preventivmedel som p-piller mindre effektiva. Därför rekommenderas att du använder andra former av säkra och effektiva preventivmetoder när du tar Zebinix och fram till slutet av den innevarande menstruationscykeln efter avslutad behandling.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Zebinix kan göra att du känner dig yr, dåsig och påverka din synskärpa, framför allt i början av behandlingen. Om det händer dig, kör inte eller använd inte några verktyg eller maskiner.

### **Zebinix innehåller metylparahydroxibensoat (E218) och sulfit**

Zebinix oral suspension innehåller metylparahydroxibensoat (E218) som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda) och sulfit som i sällsynta fall kan ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

## **3. Hur du tar Zebinix**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### Vuxna

#### *Dos när du börjar behandlingen*

400 mg en gång dagligen i en eller två veckor, innan ökning till underhållsdosen. Din läkare kommer att bestämma om du ska få doseringen i en eller två veckor.

#### *Underhållsdos*

Den vanliga underhållsdosen är 800 mg en gång dagligen.

Beroende på hur du svarar på Zebinix kan din dos behöva ökas till 1200 mg en gång dagligen. Om du tar Zebinix som enda behandling endast tar Zebinix kan din läkare överväga om du har nytta av en dos på 1600 mg en gång dagligen.

### Patienter med njurproblem

Om du har njurproblem kommer du vanligtvis att ges en lägre dos Zebinix. Din läkare kommer att bestämma rätt dos för dig. Zebinix rekommenderas inte om du har allvarliga njurproblem.

### Äldre (över 65 år)

Om du är äldre och tar Zebinix som enda behandling är dosen på 1600 mg inte lämplig för dig.

### Barn över 6 år

### *Dos när du börjar behandlingen*

Startdosen är 10 mg per kg kroppsvikt en gång dagligen i en eller två veckor, innan dosen ökas till underhållsdos.

### *Underhållsdos*

Beroende på hur du svarar på Zebinix kan din dos behöva ökas med 10 mg per kg kroppsvikt, med ett eller två veckors mellanrum, upp till 30 mg per kg kroppsvikt. Maximal dos är 1 200 mg en gång dagligen.

### Barn som väger > 60 kg

Barn som väger 60 kg eller mer ska ta samma dos som vuxna.

Andra typer av läkemedel, som oral suspension, kan vara mer lämpliga för barn. Fråga läkaren eller apotekspersonal.

### Administreringssätt och administreringsväg

Zebinix ska tas via munnen.

Zebinix oral suspension kan tas med eller utan mat.

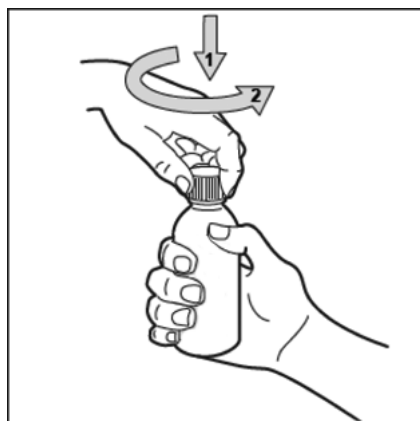
Skaka ordentligt före användning.

Använd alltid den medföljande orala sprutan när du tar läkemedlet.

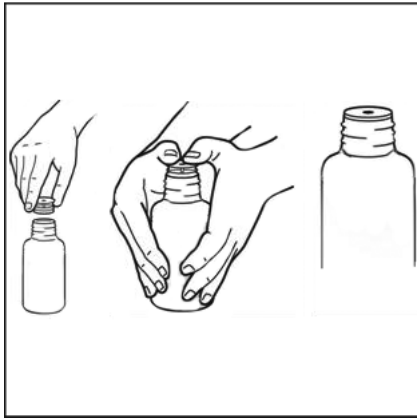
### **Bruksanvisning:**

Steg 1. Ta ut flaskan, den orala sprutan och flaskadaptern ur kartongen.

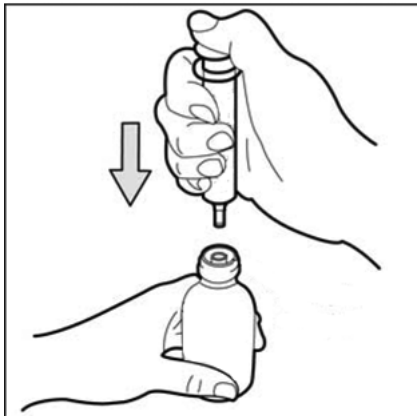
Steg 2. Skaka flaskan under minst 10 sekunder och ta bort den barnskyddande förslutningen genom att trycka ned den och vrida den moturs (mot vänster).



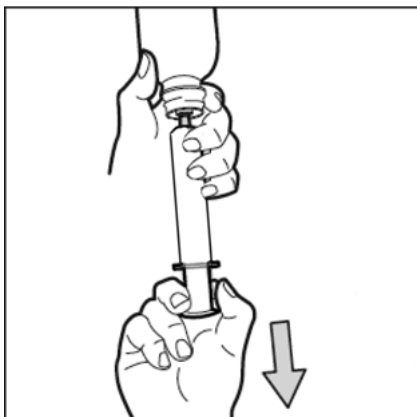
Steg 3. Sätt in flaskadaptern i flaskhalsens öppning. Du kan behöva använda ett visst tryck för att få fast den ordentligt. När flaskadaptern förts in får den inte tas bort från flaskan. Flaskan kan förslutas med flaskadaptern kvar.



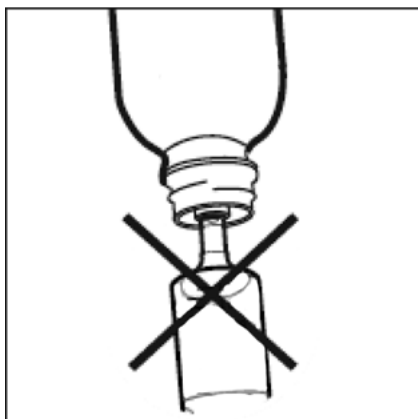
Steg 4. För att underlätta förfarandet bör du markera önskad volym i sprutan genom att flytta kolven. Sätt in spetsen på den orala sprutan i flaskadapters öppning samtidigt som du håller flaskan upprätt. Tryck ned kolven helt. Detta skapar tryck inuti flaskan som hjälper till att dosera suspensionen och tvinga upp den från flaskan till den orala sprutan.



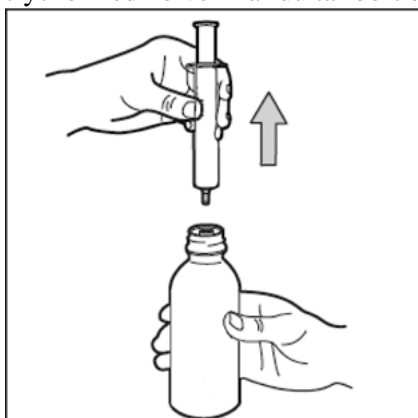
Steg 5: Håll den orala sprutan på plats och vänd flaskan upp och ned. Dra försiktigt kolven på den orala sprutan till önskad volym.



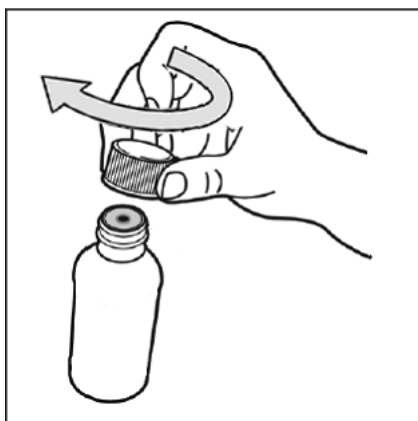
Steg 6: Om du ser luftbubblor i den orala sprutan, tryck upp kolven så långt som det krävs för att helt trycka ut stora luftbubblor. Dra försiktigt tillbaka kolven nedåt till den dos som läkaren ordinerat.



Steg 7. Vänd flaskan upprikt och ta bort hela den orala sprutan från flaskan. Var försiktig så att du inte trycker ned kolven när du tar bort den orala sprutan från flaskan.



Steg 8. Sätt tillbaka förslutningen på flaskan genom att vrida den medurs (till höger).



Steg 9. Sätt den orala sprutan i munnen, mot insidan av kinden. Tryck långsamt ned kolven för att spruta in Zebinix i munnen.

Steg 10: Skölj den tomma orala sprutan efter varje användning i ett glas rent vatten. Upprepa rengöringen 3 gånger.

Förvara flaskan och den orala sprutan tillsammans i kartongen till nästa användning.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Zebinix**

Om du av misstag har tagit för stor mängd av Zebinix kan du känna dig ostadig eller gå ostadigt eller ha muskelsvaghet på ena sidan av kroppen. Tala genast med din läkare eller uppsök sjukhusets akutmottagning. Ta med läkemedelsförpackningen. Detta för att din läkare ska kunna veta vad du har tagit.



### **Om du har glömt att ta Zebinix**

Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart som du kommer ihåg och fortsätt som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Zebinix**

Sluta inte ta din orala suspension plötsligt. Om du gör det finns det risk för att du kommer att få fler kramper. Din läkare kommer att tala om för dig hur länge du ska ta Zebinix. Om din läkare beslutar att behandlingen med Zebinix ska avslutas kommer din dos vanligtvis att minskas successivt. Det är viktigt att din behandling avslutas enligt läkares inrådan, annars kan dina symtom förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan vara mycket allvarliga. Om dom drabbar dig sluta ta Zebinix och tala genast med en läkare eller uppsök sjukhus, eftersom du kan behöva få omedelbar medicinsk behandling:

- blåsor, hud- och/eller slemhinneavlossning, hudutslag, problem att svälja eller andas, svullna läppar, ansikte, ögonlock, hals eller tunga. Dessa kan vara tecken på en allergisk reaktion

**Mycket vanliga** biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) är:

- yrsel eller sömnhet

**Vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) är:

- ostadighet eller en känsla av att det snurrar eller gungar
- illamående eller kräkningar
- huvudvärk
- diarré
- dubbelseende eller dimsyn
- koncentrationssvårigheter
- svaghet eller trötthet
- skakningar
- hudrodnad
- blodprover som visar att du har låga nivåer av natrium i blodet
- minskad aptit
- sömnsvårigheter
- koordinationssvårigheter (ataxi).

**Mindre vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) är:

- klumpighet
- allergi
- förstoppning
- krampanfall
- underaktiv sköldkörtel. Symtom inkluderar minskade nivåer av sköldkörtelhormon (ses i blodprover), intolerans mot kyla, förstörd tunga, tunna och sköra fingernaglar eller hår och låg kroppstemperatur.
- leverproblem
- högt blodtryck eller uttalad blodtrycksökning
- lågt blodtryck eller blodtrycksfall när du ställer dig upp

- blodtester som visar att du har låga nivåer av salter (inklusive klorid) i blodet eller en minskning av röda blodkroppar
- vätskebrist
- förändring i ögonrörelserna, suddig syn eller röda ögon
- fall
- brännskada
- dåligt minne eller glömska
- gråt, känsla av nedstämdhet, nervositet eller förvirring, brist på intresse eller känslor
- oförmåga att tala eller skriva eller förstå muntligt eller skriftligt språk
- upprördhet
- brist på uppmärksamhet/hyperaktivitetsstörning
- irritabilitet
- humörsvängningar eller hallucinationer
- talsvårigheter
- näsblod
- bröstsmärta
- känsla av stickningar och/eller domningar i någon del av kroppen
- migrän
- värmekänsla
- onormal känsel
- störningar i lukt
- ringningar i öronen
- hörselsvårigheter
- svullnad i ben och armar
- halsbränna, orolig mage, eller buksmärta, buksvullnad och obehag eller muntorrhet
- kolsvart (mörk) avföring
- inflammerat tandkött eller tandvärk
- svettningar eller torr hud
- klåda
- hudförändringar (t.ex hudrodnad)
- håravfall
- urinvägsinfektion
- generell svaghet olustkänsla eller kyla
- viktnedgång
- muskelsmärter, smärta i ben eller armar, muskelsvaghet
- störningar i skelettmetabolismen
- ökning av protein i benvävnad
- blodvallningar, kalla lemmar
- mer långsamma eller oregelbundna hjärtslag
- extrem sömnhet
- sänkt medvetandegrad
- neurologiska besvär i rörelseapparaten då dina muskler drar ihop sig och orsakar vridningar och upprepade rörelser eller onormala kroppsställningar. Symtom inkluderar skakningar, smärta, kramper.
- läkemedelsförgiftning
- ångest.

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare):

- minskat antal blodplättar som ökar risken för blödning eller blåmärken
- svår smärta i ryggen och magen (orsakad av inflammation i bukspottkörteln)
- minskat antal vita blodkroppar som kan öka risken för infektioner
- rödaktiga, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, svalget, näsan, könsorganen och ögonen, röda och svullna ögon och kan föregås

- av feber och/eller influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom / toxisk epidermal nekrolys)
- inledningsvis influensaliknande symtom, utslag i ansiktet sedan utbrett utslag, hög kroppstemperatur, leverenzymhöjningar, onormala blodvärden (eosinofili), förstörade lymfkörtlar och inblandning av andra kroppsorgan (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom som också är känd som DRESS eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom)
  - allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad i ansikte, hals, hand, fötter, anklar eller underben
  - nässelutslag (hudutslag med klåda).

Användning av Zebinix är förknippat med en förändring i EKG (elektrokardiogram) som kallas ökat PR-intervall. Biverkningar förknippade med denna EKG förändring (t.ex. svimning och minskad puls) kan uppträda.

Det har förekommit rapporter om skelettpåverkan, inklusive minskad bentäthet, benskörhet och frakturer med epilepsiläkemedel som har en liknande struktur t.ex. karbamazepin och oxkarbazepin. Tala med läkare eller apotekspersonal om du får långtidsbehandling mot epilepsi, om du har haft benskörhet tidigare eller tar steroider.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Zebinix ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd före utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

När du har öppnat flaskan får du inte använda den längre än 2 månader.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är eslikarbazepinacetat. En ml oral suspension innehåller 50 mg eslikarbazepinacetat.
- Övriga innehållsämnen är xantangummi (E415), makrogol-100-stearat, metylparahydroxibensoat (E218), natriumsackarin (E954), artificiell tutti-fruttismak (innehåller maltodextrin, propylenglykol, naturliga och artificiella smakämnen och gummi arabicum (E414), smakmaskering (innehåller propylenglykos, vatten och naturliga och artificiella smakämnen) och renat vatten.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Zebinix 50 mg/ml i en benvit till vit oral suspension.

Den orala suspensionen är förpackad i barnstensfärgade glasflaskor med barnskyddad HDPE-förslutning innehållande 200 ml oral suspension i en pappkartong. Varje pappkartong

innehåller en 10 ml polypropengraderad spruta med 0,2 ml graderingar, och en flaskadappter av copolymer.

**Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A.,  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugal  
tfn: +351 22 986 61 00  
fax: +351 22 986 61 99  
e-post: info@bial.com

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

**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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, 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<sup>a</sup>, S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00  
(Portugália)

**España**

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

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugalija)

**România**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugalia)

**Slovenija**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, 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  
tfn: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.