

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 200 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg eslikarbasepiinatsetaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged piklikud 11 mm pikkused tabletid, mille ühel küljel on graveering 'ESL 200' ja teisel küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zebinix on näidustatud:

- monoteraapiana esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutele, kellel esineb partsiaalseid krambihooget sekundaarse generaliseerumisega või ilma;
- täiendava ravina täiskasvanutele, noorukitele ja üle 6 aastastele lastele, kellel esineb partsiaalseid krambihooget sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Zebinixi võib võtta ainuravimina või lisada juba kasutusel olevale krambivastasele ravile. Soovitav algannus on 400 mg üks kord ööpäevas, mis tuleb ühe või kahe nädala pärast suurendada 800 mg-ni üks kord ööpäevas. Annust võib olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada 1200 mg-ni üks kord ööpäevas. Mõnedel ainuravimiskeemil olevatel patsientidel võib olla kasu üks kord ööpäevas manustatavast 1600 mg annusest (vt lõik 5.1).

Erirühmad

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik tingimusel, et neerufunktsioon ei ole häiritud. Kuna 1600 mg annuse ainuravimiskeemil olevatel eakatel on andmed väga piiratud, ei ole see annus nimetatud ravirühmas soovitatav.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerukahjustusega patsientide (täiskasvanute ja üle 6 aastaste laste) ravimisel peab olema ettevaatlik ning nende annust tuleb kohandada olenevalt neerukliirensist (CL_{CR}) järgmiselt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annuse kohandamine ei ole vajalik;

- CL_{CR} 30–60 ml/min: algannus 200 mg (või üle 6 aastastel lastel 5 mg/kg) kord ööpäevas või 400 mg (või üle 6 aastastel lastel 10 mg/kg) üle päeva 2 nädala jooksul, seejärel annus 400 mg (või üle 6 aastastel lastel 10 mg/kg) üks kord ööpäevas. Olenevalt individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: raske neerukahjustusega patsientidel ei ole kasutamine soovitatav, kuna andmeid on ebapiisavalt.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eslikarbesepiinatsetaadi farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2), mistõttu kasutamine neil patsientidel ei ole soovitatav.

Lapsed

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Soovitatav algannus on 10 mg/kg üks kord ööpäevas. Annust tuleb sõltuvalt individuaalsest ravivastusest iga ühe või kahe nädala tagant 10 mg/kg kaupa suurendada koguseni 30 mg/kg ööpäevas. Maksimumannus on 1200 mg kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Lapsed kehakaaluga ≥ 60 kg

Lastel kehakaaluga 60 kg või üle selle tuleks kasutada täiskasvanute annuseid.

Eslikarbesepiinatsetaadi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 aastat ja alla selle ei ole veel tõestatud. Praegu saadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Zebinixi võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui patsient ei suuda tablette tervelt alla neelata, võib tabletid vahetult enne manustamist purustada, segada vee või pehme toiduga (nt õunapüree) ja manustada patsiendile suu kaudu.

Ravimvormi vahetamine

Tableti- ja suspensioonvormi biosaadavuse võrdlusandmete alusel võib patsientidel üht ravimvormi teisega asendada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, karboksamiidi muude derivaatide (nt karbamasepiin, okskarbesepiin) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enesetapukavatsused

Mitme näidustuse puhul on epilepsiaavastaste toimeainetega ravitud patsientidel esinenud enesetapukavatsusi ja enesetapuga seotud käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on näidanud samuti enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemine eslikarbesepiinatsetaadi kasutamisel välistatud. Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsientidel (ja patsientide hooldajatel) tuleb soovitada enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise tekkimisel pidada nõu arstiga.

Närvisüsteemi häired

Eslikarbesepiinatsetaadiga on seostatud teatavaid kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, näiteks pearinglust ja unisust, mis võivad suurendada õnnetusjuhtumitest tulenevate vigastuste esinemissagedust.

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui ravi Zebinixiga otsustatakse katkestada, on soovitatav teha seda järk-järgult, et vähendada krampihoogude võimalikku sagenemise riski.

Nahareaktsioonid

Kliinilistes uuringutes epilepsiahaigetega tekkis 1,2%-l Zebinixiga ravitud üldpopulatsioonist kõrvaltoimena lööve. Zebinixi võtvatel patsientidel on teatatud urtikaaria ja angioödeemi juhtudest. Larüingealse ödeemiga seotud ülitundlikkus-/anafülaktilise reaktsiooni raames tekkinud angioödeem võib lõppeda surmaga. Ülitundlikkuse nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb eslikarbesepiinatsetaadi kasutamine katkestada ja alustada alternatiivset ravi.

Zebinixi turuletulekujärgsete kogemuste käigus on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Ravimi määramise ajal tuleb patsiente nähtudest ja sümptomitest teavitada ning neid nahareaktsioonide osas hoolikalt jälgida. Sellistele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb Zebinixi kasutamine kohe lõpetada ja kaaluda alternatiivse (asjakohase) ravi alustamist. Patsientidel, kellel tekivad sellised reaktsioonid, ei tohi Zebinixi enam kunagi kasutada.

HLA-B* 1502 alleel - hani hiina, tai ja teiste aasia päritolu populatsioonide seas

HLA-B* 1502 olemasolu hani hiina ja tai päritolu isikutel on tugevasti seotud Stevensi-Johnsoni sündroomiks (SJS) nimetatavate tõsiste nahareaktsioonide tekke riskiga nende patsientide ravimisel karbamasepiiniga. Eslikarbesepiinatsetaadi keemiline struktuur sarnaneb karbamasepiini omale ning seega on võimalik, et HLA-B*1502-positiivsetel inimestel võib eslikarbesepiinatsetaadiga ravimisel tekkida SJS-i risk. HLA-B*1502 kandja prevalentsus hani hiina ja tai populatsioonides on umbes 10%. Enne karbamasepiiniga või sarnase keemilise struktuuriga toimeainetega ravimist tuleb nendesse etnilistesse rühmadesse kuuluvaid inimesi võimalusel selle alleeli suhtes skriinida. Kui selle etnilise päritoluga patsientidel tuvastatakse HLA-B*1502 alleel, võib eslikarbesepiinatsetaadi kasutamist kaaluda ainult juhul, kui eeldatav kasu ületab riski.

Kuna see alleel on ka teistes Aasia populatsioonides väga prevalentne (nt Filipiinidel ja Malaisias rohkem kui 15%), võib kaaluda kõrge geneetilise riskiga populatsioonide testimist HLA-B*1502 olemasolu suhtes.

HLA-A*3101 alleeliga - euroopa ja jaapani päritolu populatsioonid

Mõnede andmete kohaselt on HLA-A*3101 euroopa ja jaapani päritolu inimeste puhul seotud kõrgeenenud riskiga karbamasepiini põhjustatud kutaansete kõrvaltoimete, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekroosi (TEN), ravimiallergiast põhjustatud eosinofiilia (*drug rash with eosinophilia*, DRESS) või vähetõsise ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) ja makulopapulaarse lööbe tekkeks.

HLA-A*3101 alleeli esinemissagedus erineb etniliste populatsioonide lõikes suurel määral. HLA-A*3101 alleeli prevalentsus on euroopa päritolu populatsioonides 2% kuni 5% ja jaapani päritolu populatsioonis 10%.

HLA-A*3101 alleeli olemasolul võib euroopa päritolu patsientidel karbamasepiini põhjustatud (enamasti vähetõsiste) nahareaktsioonide risk olla populatsiooni keskmise 5,0% asemel 26,0%; selle alleeli puudumisel võib risk olla 5,0% asemel 3,8%.

Selleks, et soovitada enne ravi karbamasepiiniga või sarnase keemilise struktuuriga ühenditega skriinimist HLA-A*3101 suhtes, on andmeid liiga vähe. Kui euroopa või jaapani päritolu patsiendil on teadaolevalt

HLA-A*3101 alleel, võib karbamasepiini või sarnase keemilise struktuuriga ühendite kasutamist kaaluda juhul, kui eeldatav kasu ületab riski.

Hüponatreemiat

Hüponatreemiat esines kõrvaltoimena 1,5%-l Zebinixiga ravitud patsientidest. Hüponatreemia on enamikul juhtudel asümptomaatiline, kuid sellega võivad kaasneda sellised kliinilised sümptomid nagu krampihoogude süvenemine, segasus ja teadvuse nõrgenemine. Eslikarbasepiinatsetaadi annuse suurenedes hüponatreemia esinemissagedus suurenes. Patsiente, kellel on hüponatreemiat põhjustav olemasolev neeruhaigus või kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad hüponatreemiat põhjustada (nt diureetikumid, desmopressiin, karbamasepiin), tuleb kontrollida enne ravi eslikarbasepiinatsetaadiga ja ravi ajal seerumi naatriumitasemeid. Seerumi naatriumitaset tuleb määrata ka hüponatreemia kliiniliste nähtude tekkimisel. Peale selle tuleb naatriumitasemeid määrata ka rutiinsete laboratoorsete uuringute käigus. Kliiniliselt asjakohase hüponatreemia tekkimisel tuleb eslikarbasepiinatsetaadi kasutamine katkestada.

PR intervall

Eslikarbasepiinatsetaadi kliinilistes uuringutes on täheldatud PR-intervalli pikenemisi. Haiguslike seisunditega (nt madal türoksiinitase, südame juhteteede häired) patsientide või teadaolevalt PR pikenemisega seostatavaid ravimeid kasutavate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja nende annust tuleb kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Patsientidel, kelle $CL_{CR} < 30$ ml/min, ei ole ravimit soovitatav kasutada ebapiisavate andmete tõttu.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kuna kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on vähe kliinilisi andmeid ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised ja kliinilised andmed puuduvad, peab eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olema ettevaatlik ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav seda kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Eslikarbasepiinatsetaati muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks, mis elimineerub põhiliselt glükuronidatsiooni teel. *In vitro* on eslikarbasepiin CYP3A4 ja UDP-glükuronüültransferaaside nõrk indutseerija. *In vivo* avaldas eslikarbasepiin indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel (nt simvastatiin). Võimalik, et koos eslikarbasepiinatsetaadiga kasutamisel on vaja suurendada valdavalt CYP3A4 abil metaboliseeritavate ravimite annuseid. Eslikarbasepiin võib *in vivo* avaldada indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt konjugeerimisel UDP-glükuronüültransferaaside abil. Ravi alustamisel või lõpetamisel Zebinixiga või annuse muutmisel võib kuluda ensüümide aktiivsuse uue tasemeni jõudmiseks 2 kuni 3 nädalat. Seda viivitust tuleb võtta arvesse Zebinixi kasutamisel vahetult enne teiste ravimite kasutamist, mille annust on vaja kohandada nende samaaegsel kasutamisel Zebinixiga, või samaaegsel kasutamisel nende ravimitega. Eslikarbasepiin avaldab CYP2C19-le inhibeerivat toimet. Seega võib tekkida koostoimeid suurtes annustes eslikarbasepiinatsetaadi manustamisel koos ravimitega, mida metaboliseerib põhiliselt CYP2C19 (nt fenütoin).

Koostoimed muude epilepsiaravimitega

Karbamasepiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes eslikarbamepiinatsetaadi (800 mg kord ööpäevas) ja karbamasepiini (400 mg kaks korda ööpäevas) koos manustamisel aktiivse metaboliidi eslikarbamepiini efektiivne kontsentratsioon keskmiselt 32%, tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimise tõttu. Muutusi karbamasepiini ega selle ainevahetussaaduse karbamasepiinepoksiidi efektiivses kontsentratsioonis ei täheldatud. Võimalik, et kasutamisel koos karbamasepiiniga on individuaalsest ravivastusest lähtuvalt vaja suurendada eslikarbamepiinatsetaadi annust. Patsiendiuuringute tulemused näitasid, et samaaegsel manustamisel on suurem järgmiste kõrvaltoimete risk: topeltnägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus. Välistada ei saa ka muude karbamasepiini ja eslikarbamepiinatsetaadi samaaegsest manustamisest põhjustatud kõrvaltoimete sagenemist.

Fenütoiin

Uuringus tervete uuringus osalejatega vähenes eslikarbamepiinatsetaadi 1200 mg kasutamisel üks kord ööpäevas samaaegselt fenütoiiniga aktiivse metaboliidi eslikarbamepiini kontsentratsioon keskmiselt 31...33% võrra, mida põhjustas tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimine, ning suurenes fenütoiini kontsentratsioon keskmiselt 31...35% võrra, mida tõenäoliselt põhjustas CYP2C19 inhibeerimine. Võib osutada vajalikuks olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada eslikarbamepiinatsetaadi annust ja vähendada fenütoiini annust.

Lamotrigiin

Eslikarbamepiini ja lamotrigiini põhiline ainevahetusrada on glükuronidatsioon, mistõttu võib eeldada koostoime tekkimist. Uuring tervete uuringus osalejatega, kes kasutasid eslikarbamepiinatsetaadi 1200 mg üks kord ööpäevas, näitas keskmiselt vähest farmakokineetilist koostoimet (lamotrigiini tase vähenes 15% võrra) eslikarbamepiinatsetaadi ja lamotrigiini vahel, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Isikutevahelise varieeruvuse tõttu võib see toime siiski olla mõnel isikul kliiniliselt oluline.

Topiramaat

Uuringus tervete uuringus osalejatega eslikarbamepiinatsetaadi 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas samaaegselt topiramaadiga eslikarbamepiini kontsentratsioon oluliselt ei muutunud, kuid topiramaadi kontsentratsioon vähenes 18% võrra, tõenäoliselt topiramaadi biosaadavuse vähenemise tulemusena. Annust ei ole vaja kohandada.

Valproaat ja levetiratsetaam

Täiskasvanud langetõvehaigete III faasi uuringus näitas populatsiooni farmakokineetika analüüs, et manustamine koos valproaadi või levetiratsetaamiga eslikarbamepiini efektiivset kontsentratsiooni ei mõjutanud, kuid seda ei ole tavapäraste koostoimeuuringutega kontrollitud.

Okskarbamepiin

Eslikarbamepiinatsetaadi kasutamine samaaegselt okskarbamepiiniga ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada ülemäära kokkupuudet aktiivsete metaboliitidega.

Muud ravimid

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Eslikarbamepiinatsetaadi 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas uuringus osalenud naistele koos samaaegselt suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamisega vähenes levonorgestreeli ja etinüllöstradiooli süsteemne kontsentratsioon vastavalt keskmiselt 37% ja 42%, mida tõenäoliselt põhjustas CYP3A4 indutseerimine. Seega peavad fertiilses eas naised ravi ajal Zebinixiga ja pärast ravi lõpetamist kuni käesoleva menstruatsioonitsükli lõpuni kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Simvastatiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes simvastatiini manustamisel koos eslikarbamepiinatsetaadiga (800 mg kord ööpäevas) selle efektiivne süsteemne kontsentratsioon keskmiselt 50%, tõenäoliselt CYP3A4

indutseerimise tõttu. Võimalik, et kasutamisel koos eslikarbasepiinatsetaadiga tuleb suurendada simvastatiini annust.

Rosuvastatiin

Tervetel inimestel langes süsteemne ekspositsioon keskmiselt 36...39% manustamisel koos 1200 mg eslikarbasepiinatsetaadiga kord ööpäevas. Selle languse mehhanism on teadmata, aga seda võib põhjustada rosuvastatiini tingitud transporterite aktiivsuse häire eraldi või kombinatsioonis ravimi metabolismi induktsiooniga.. Kuna kokkupuute ja ravimi aktiivsuse vaheline seos ei ole selge, on soovitatav ravivastuse (nt kolesteroolitaseme) jälgimine.

Varfariin

Eslikarbasepiinatsetaati 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas samaaegselt varfariiniga vähenes vähesel määral (23%), kuid statistiliselt oluliselt S-varfariini kontsentratsioon. R-varfariini farmakokineetikale ega hüübimisele see mõju ei avaldanud. Koostoime isikutevahelise varieeruvuse tõttu tuleb esimestel nädalatel pärast samaaegse ravi alustamist või lõpetamist varfariini ja eslikarbasepiinatsetaadiga pöörata tähelepanu rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule.

Digoksiin

Uuringus tervete osalejatega eslikarbasepiinatsetaati 1200 mg kasutamine üks kord ööpäevas digoksiini farmakokineetikat ei mõjutanud, mis näitas, et eslikarbasepiinatsetaati transporter P-glükoproteiini ei mõjuta.

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Eslikarbasepiinatsetaadi ja tritsükliliste antidepressantide vahelise struktuurilise seose tõttu on eslikarbasepiinatsetaadi ja MAOI-de koostoime teoreetiliselt võimalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldised riskid

On tõestatud, et epilepsiaravimeid kasutavate epilepsiahaigete naiste järglastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda sagedamini kui üldises populatsioonis, kus nende esinemissagedus on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini esineb huulelõhet, südame ja veresoonkonna väärarenguid ja neuraalsete defekte. Kõikidele epilepsiaavastast ravi saavatele fertiilses eas naistele, eriti aga rasedust planeerivatele ja rasedatele naistele tuleb anda erialast nõu nii krabihoogudest kui ka epilepsiaravist põhjustatud võimalikust ohust lootele. Epilepsia ravi järsku katkestamist tuleb vältida, kuna see võib põhjustada krabihooge, millel võivad olla tõsised tagajärjed nii naisele kui ka sündimata lapsele.

Raseduse ajal tuleb võimaluse korral eelistada epilepsia monoteeraapiat, kuna ravi mitme epilepsiaravimiga võib olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga võrreldes monoteeraapiaga, olenevalt kasutatavatest epilepsiaravimitest.

Epilepsiaavastast ravi kasutavate epilepsiahaigete emade lastel on täheldatud närvisüsteemi arenguhäireid. Eslikarbasepiinatsetaadi andmed selle riski kohta puuduvad.

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naised peavad kasutama eslikarbasepiinatsetaadiga ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Eslikarbasepiinatsetaadil on ebasoovitavad koostoimed suukaudsete kontratseptiividega. Seetõttu tuleb ravi ajal (ja kuni menstruatsioonitsükli lõpuni pärast ravi lõpetamist) kasutada teist efektiivset ja ohutut rasestumisvastast meetodit. Fertiilses eas naised tuleb nõustada teiste efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas. Kasutada tuleb vähemalt ühte efektiivset rasestumisvastast meetodit (nt emakasisene vahend) või kahte täiendavat rasestumisvastast meetodit, sealhulgas barjäärimeetodit. Rasestumisvastase meetodi valikul tuleb igal üksikjuhul hinnata individuaalseid asjaolusid ja arutada seda patsiendiga.

Eslikarbasepiinatsetaadiga seotud riskid

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3 jaotis "Fertiilsus"). Risk inimestel (sealhulgas rasked kaasasündinud väärarengud, närvisüsteemi arenguhäired ja muud reproduktiivtoksilised toimed) ei ole teada.

Eslikarbasepiinatsetaati ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui pärast alternatiivsete sobivate ravivõimaluste hoolikat kaalumist jõutakse otsusele, et ravist saadav kasu ületab riskid.

Kui eslikarbasepiinatsetaati kasutav naine rasestub või soovib rasestuda, tuleb Zebinixi kasutamine hoolikalt ümber hinnata. Tuleb kasutada minimaalset efektiivset annust ja eelistada võimaluse korral monoteeraapiat, vähemalt kolmel esimesel raseduskuul. Patsiente tuleb teavitada võimalikust väärarengute riski suurenemisest ning võimaldada neile sünnieelset skriinimist.

Jälgimine ja ennetamine

Epilepsiaravimid võivad põhjustada foolhappevaegust, mis võib aidata kaasa loote väärarengu tekkimisele. Enne rasedust ja raseduse ajal on soovitatav kasutada foolhappe-toidulisandeid. Kuna nende lisandite kasutamise efektiivsust ei ole tõestatud, võib sünnieelse diagonoosimise võimalust pakkuda ka naistele, kes saavad lisaravi foolhappega.

Vastsündinul

Vastsündinutel on esinenud epilepsiaravimite põhjustatud veritsemishäireid. Ettevaatusabinõuna tuleb manustada raseduse viimastel nädalatel ja vastsündinule ennetavalt K₁-vitamiini.

Imetamine

Ei ole teada, kas eslikarbasepiinatsetaat / metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomkatsetes on eslikarbasepiin eritunud rinnapiima. Ohtu imetatavale lapsele ei saa välistada, mistõttu ravi ajal eslikarbasepiinatsetaadiga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Eslikarbasepiinatsetaadi mõju kohta inimeste viljakusele andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud viljakushäireid pärast ravi eslikarbasepiinatsetaadiga (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zebinix mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinatega käsitsemise võimet. Mõnel patsiendil võivad tekkida pearinglus, unisus või nägemishäired, eelkõige ravi algul. Seepärast tuleb patsiente hoiatada, et ravim võib neil kahjustada masinate käsitsemiseks või autojuhtimiseks vajalikke füüsilisi ja/või vaimseid võimeid ning et neil ei ole soovitatav seda teha enne, kui on kindlaks määratud, et nende võime neid tegevusi sooritada ei ole kahjustatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes (täiendav ravi ja monoteeraapia) raviti 2434 partsiaalsete krambihoogudega patsienti eslikarbasepiinatsetaadiga (1983 täiskasvanut ja 451 last) ning 51% tekkisid kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusastmega ja tekkisid valdavalt eslikarbasepiinatsetaadiga ravi esimeste nädalate jooksul.

Zebinixi puhul tuvastatud ohud on peamiselt klassipõhised annusest sõltuvad kõrvaltoimed. Täiskasvanud epilepsiaga patsientidel läbiviidud platseebokontrolliga täiendava ravi uuringutes eslikarbasepiinatsetaati koos karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimiga võrdlevas aktiivse kontrollrühmaga

ainuravimiuuringus kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid pearinglus, unisus, peavalu ja iiveldus. Enamik kõrvaltoimetest tekkis < 3% mis tahes ravigruppi kuuluvatel uuritavatel.

Zebinixi turuletulekujärgsete kogemuste käigus on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete koondtabel

Kliinilistest uuringutest ning turuletulekujärgse järelevalve käigus kogutud andmeil eslikarbasepiinatsetaadiga seotud kõrvaltoimed on loetletud allolevas tabelis.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Zebinixiga seotud, ravist tingitud kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgse järelevalve andmetest

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			aneemia	trombotsütopeenia, leukopeenia
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			hüpotüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüponatreemia, söögiisu vähenemine	elektrolüütide tasakaaluhäire, dehüdratsioon, hüpokloreemia	antidiureetilise hormooni liignõristuse sarnane sündroom koos letargia, iivelduse, pearingluse, seerumi (vere) osmolaalsuse vähenemise, oksendamise, peavalu, segasusseisundi või muude neuroloogiliste nähtude ja sümptomitega
Psühhiaatrilised häired		unetus	psühhootiline häire, apaatia, depressioon, närvilisus, agitatsioon, ärrituvus, tähelepanematus/hüperaktiivsus, segasus, meeleolu kõikumised, nutmine, psühhomotoorne arenguhäire, ärevus	

Närvisüsteemi häired	pearinglus, unisus	peavalu, tähelepanu-häired, treemor, ataksia, tasakaaluhäire	koordinatsioonihäired, mäluhäire, amneesia, hüpersomnia, sedatsioon, afaasia, düsesteesia, düstoonia, letargia, parosmia, väikeaju sündroom, epilepsiahoog, perifeerne neuropaatia, nüstagm, kõnehäire, düsartria, põletustunne, paresteesia, migreen	
Silma kahjustused		diploopia, nägemise ähmastumine	nägemishäire, ostsillopsia, binokulaarne silmade liikumishäire, silmade hüpereemia	
Kõrva ja labürindi kahjustused		vertiigo	hüpakuusia, tinnitus	
Südame häired			südamepekslemine, bradükardia	
Vaskulaarsed häired			hüpertensioon (sh hüpertensiivne kriis), hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus, perifeerne külmatunne	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			epistaksis, valu rindkeres	
Seedetrakti häired		iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	kõhukinnisus, düspepsia, gastriit, kõhuvalu, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhu distensioon, gingiviit, veriroe, hambavalu	pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			maksahäire	

Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahalööve	alopeesia, nahakuivus, hüperhidroos, erüteem, nahakahjustus, sügelus, allergiline nahapõletik	toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom), angioödeem, urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			müalgia, luu ainevahetuse häired, lihasnõrkus, valu jäsemetes	
Neerude ja kuseteede häired			kuseteede nakkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus, kõnnakuhäire, astenia	halb enesetunne, külmavärinad, perifeerne turse	
Uuringud		kehakaalu suurenemine	vererõhu langus, kehakaalu vähenemine, vererõhu tõus, vere naatriumisalduse vähenemine, vere kloriidisisalduse vähenemine, osteokaltsiinisalduse tõus, hematokriti taseme langus, hemoglobiinitaseme langus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			ravimi toksilisus, kukkumine, terminine põletus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Silmade ja närvisüsteemi häired

Platseebokontrolliga uuringutes samaaegselt karbamasepiini ja eslikarbasepiinatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati alljärgnevaid kõrvaltoimeid: diploopia (11,4% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 2,4% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga), koordinatsioonihäired (6,7% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 2,7% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga) ja pearinglus (30,0% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 11,5% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga), vt lõik 4.5.

PR intervall

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisega kaasneb PR-intervalli pikenemine. Võivad tekkida PR-intervalli pikenemisega seotud kõrvaltoimed (nt AV blokaad, sünkoop, bradükardia).

Klassiga seotud kõrvaltoimed

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisega epilepsia raviskeemis platseebokontrolliga uuringutes ei tekkinud harvaesinevaid kõrvaltoimeid nagu luuüdi depressioon, anafülaktilised reaktsioonid, süsteemne erütematoosne luupus või rasked südame rütmihäired. Neid on aga esinenud okskarbasepiini kasutamisel. Seepärast ei saa nende tekkimist pärast ravi eslikarbasepiinatsetaadiga välistada.

Patsientidel, kes on saanud pikaajalist ravi sarnase struktuuriga antiepileptikumidega (karbamasepiin ja okskarbasepiin), on teatatud luu mineraaltiheduse languse, osteopeenia, osteoporoosi ja luumurdude juhtudest. Luu ainevahetust mõjutav mehhanism on välja selgitamata.

Lapsed

Platseebokontrolliga uuringutes 2...18-aastaste patsientidega, kellel esinesid osalised epilepsiahood (238 patsienti sai eslikarbasepiinatsetaati, 189 sai platseebot), ilmnes kõrvalmõjusid eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 35,7% patsientidel ja 19% platseeborühma patsientidel. Kõige sagedasemad kõrvalmõjud eslikarbasepiinatsetaadi rühmas olid topelnägemine (5,0%), unisus (8,0%) ja oksendamine (4,6%).

Eslikarbasepiinatsetaadi kõrvalmõjuprofiil oli eri vanuserühmades üldjoontes sarnane. Vanuserühmas 6...11 eluaastat olid kõige sagedasemad kõrvalmõjud enam kui kahel eslikarbasepiinatsetaati saanud patsiendil topelnägemine (9,5%), unisus (7,4%), pearinglus (6,3%), krambid (6,3%) ja iiveldus (3,2%); vanuserühmas 12...18 eluaastat aga unisus (7,4%), oksendamine (4,2%), topelnägemine (3,2%) ja väsimus (3,2%). Zebinixi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aastat ja alla selle ei ole veel tõestatud.

Eslikarbasepiinatsetaadi ohutusprofiil oli täiskasvanutel ja lastel üldjoontes sarnane, v.a ärevuse (sage, 1,3%) ja kõhuvalu (sage, 2,1%) osas, mis esinesid lastel sagedamini kui täiskasvanutel. Pearinglus, unisus, peapööritus, lihaskrambid, kõnnaku häired, värin, ataksia, tasakaaluhäired, ähmane nägemine, kõhulahtisus, lööve ja hüponatreemia esinesid lastel harvemini kui täiskasvanutel. Allergilist nahapõletikku (aeg-ajalt, 0,8%) kirjeldati ainult lastel.

III faasi uuringu avatud disainiga jätku-uuringutest saadud pikaajalised ohutusandmed laste kohta ühtisid ravimi teadaoleva ohutusprofiiliga ning uusi ohusignaale ei identifitseeritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Eslikarbasepiinatsetaadi üleannustamise korral täheldatud sümptomid on seotud eelkõige kesknärvisüsteemiga (nt erinevat tüüpi krambihood, epileptilised seisundid) ja südame häiretega (nt südame rütmihäired). Spetsiaalset antidooti ei ole teada. Vajaduse korral tuleb anda sümptomaatilist ja toetavat ravi. Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliite võib vajaduse korral efektiivselt kõrvaldada hemodialüüsiga (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, karboksamiidi derivaadid, ATC-kood: N03AF04

Toimemehhanism

Eslikarbesepiinatsetaadi täpne toimemehhanism on teadmata. *In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud siiski näitavad, et eslikarbesepiinatsetaat ja selle metaboliidid stabiliseerivad voltaatundlike naatriumkanalite inaktiveeritud olekut, välistades nende aktiveeritud oleku taastumist ja takistades neuronite korduvat aktiivsust.

Farmakodünaamiline toime

Eslikarbesepiinatsetaat ja selle aktiivsed metaboliidid hoidsid ära krambihoogude tekke mittekliinilistes mudelites, millega prognoositi ravimi krampidevastast efektiivsust inimesel. Inimestel avaldub eslikarbesepiinatsetaadi farmakoloogiline aktiivsus eelkõige aktiivse metaboliidi eslikarbesepiini kaudu.

Kliiniline efektiivsus

Täiskasvanud

Eslikarbesepiinatsetaadi efektiivsust täiendava ravina on tõestatud neljas III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 1703 randomiseeritud täiskasvanud patsiendiga, kelle partsiaalsed epilepsiahood ei allunud ravile ühe kuni kolme samaaegselt kasutatud epilepsiaravimiga. Okskarbasepiini ja felbamaati ei lubatud neis uuringutes samaaegsete ravimitena kasutada. Eslikarbesepiinatsetaati testiti annustes 400 mg (ainult uuringutes -301 ja -302), 800 mg ja 1200 mg üks kord ööpäevas. Eslikarbesepiinatsetaat 800 mg üks kord ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas vähendasid epilepsiahoogude sagedust 12-nädalase säilitava ravi ajal platseebost oluliselt efektiivsemalt. Uuringus osalejate osakaal, kellel krambihoogude esinemissagedus vähenes $\geq 50\%$ võrra (1581 analüüsitut), oli III faasi uuringutes platseeborühmas 19,3%, eslikarbesepiinatsetaati 400 mg/ööpäevas manustanud rühmas 20,8%, eslikarbesepiinatsetaati 800 mg/ööpäevas manustanud rühmas 30,5% ja eslikarbesepiinatsetaati 1200 mg/ööpäevas manustanud rühmas 35,3%.

Eslikarbesepiinatsetaadi efektiivsust ainuravimina näidati topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga (karbamasepiini kontrollitult vabastav ravim) uuringus, kus osales 815 randomiseeritud, esmakordselt diagnoositud partsiaalsete krambihoogudega täiskasvanud patsienti. Eslikarbesepiinatsetaati hinnati üks kord ööpäevas manustatavates 800 mg, 1200 mg ja 1600 mg annustes. Aktiivset võrdlusravimit, karbamasepiini kontrollitult vabastavat ravimit, manustati kaks korda ööpäevas annustes 200 mg, 400 mg ja 600 mg. Kõik osalejad randomiseeriti madalaima annuse rühma ning suuremale annusele viidi üle ainult need osalejad, kellel tekkisid krambihood. 815 randomiseeritud patsiendist 401 raviti üks kord ööpäevas manustatava eslikarbesepiinatsetaadiga [271 patsienti (67,6%) jäid saama ravimit annuses 800 mg, 70 patsienti (17,5%) annuses 1200 mg ja 60 patsienti (15,0%) raviti annusega 1600 mg]. Esmases efektiivsusanalüüsis, kust väljalangenud arvati ravivastuseta osalejate hulka, oli 26-nädalasel hindamisperioodil krambihoogudeta osalejate osakaal eslikarbesepiinatsetaadi rühmas 71,1% ja karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas 75,6% [keskmine riskierinevus -4,28%, 95% usaldusvahemik (-10,30; 1,74)]. 26-nädalase hindamisperioodi jooksul täheldatud ravitulemus püsis 1-aastase ravi kestel, kusjuures 64,7% eslikarbesepiinatsetaadi rühmas osalenuist ja 70,3% karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas osalenuist klassifitseeriti krambihoogudeta osalejatena [keskmine riskierinevus -5,46%, 95% usaldusvahemik (-11,88; 0,97)]. Ravi ebaõnnestumise (krambihoo tekkerisk) analüüsis, mis põhines kõrvaltoimeni kulunud aja hindamisel (Kaplan-Meieri analüüs ja Coxi regressioon), oli Kaplan-Meieri hinnanguline krambihoo tekkerisk hindamisperioodi lõpus karbamasepiini kasutamisel 0,06 ning eslikarbesepiinatsetaadi kasutamisel 0,12. 1. aasta lõpuks tõusis tekkeriski määr karbamasepiini kasutamisel väärtuseni 0,11 ning eslikarbesepiinatsetaadi kasutamisel väärtuseni 0,19 ($p = 0,0002$).

1 aasta möödumisel oli kõrvaltoimete tekke või efektiivsuse puudumise tõttu uuringust lahkumise tõenäosus eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 0,26 ja karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas 0,21.

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust üleminekuravimina monoterapiale hinnati kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus, kus osales 365 partsiaalsete krambihoogudega täiskasvanud patsienti.

Eslikarbasepiinatsetaati katsetati üks kord ööpäevas manustatavates 1200 mg ja 1600 mg annustes. Kogu 10-nädalase monoterapiaperioodi jooksul olid krambihoogude puudumise määrad ühes uuringus 7,6% (1600 mg) ja 8,3 % (1200 mg) ning teises uuringus 10,0% (1600 mg) ja 7,4% (1200 mg).

Eakad

Eslikarbasepiinatsetaadi ohutust ja efektiivsust partsiaalsete krambihoogude täiendava ravina eakatel hinnati ühes kontrollrühmata 26-nädalases uuringus, kus osales 72 eakat (vanuses ≥ 65 aastat). Andmed näitavad, et kõrvaltoimete esinemissagedus selles populatsioonis (65,3%) sarnaneb topeltipimedatesse epilepsiauuringutesse kaasatud üldpopulatsiooni omaga (66,8%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid pearinglus (12,5% osalejatest), unisus (9,7%), väsimus, krambid ja hüponatreemia (igat nähtu esines 8,3% osalejatest), ninaneelu põletik (6,9%) ja ülemiste hingamisteede nakkus (5,6%). 72-st uuringut alustanud osalejast 50 lõpetas 26-nädalase raviperioodi, mis vastab 69,4% retentsioonimääradele (kasutamise kohta eakatel vt lõik 4.2). Eakatele saadaolevate ainuravimiskeemide kohta on andmed piiratud.

Monoterapia uuringus raviti eslikarbasepiinatsetaadiga ainult üksikuid ($n = 27$) üle 65-aastaseid osalejaid.

Lapsed

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust ja ohutust osaliste epilepsiahoogude täiendava ravimina lastel uuriti ühes II faasi uuringus lastega vanuses 6...16 eluaastat ($N=123$) ja ühes III faasi uuringus lastega vanuses 2...18 eluaastat ($N=304$). Need olid topeltipimedad platseebokontrolliga uuringud 8-nädalase (uuring 208) ja 12-nädalase (uuring 305) säilitusraviga. Uuringus 208 oli kaks järgnevat täiendavat pikaajalist avatud disainiga jätku-uuringut (1 aasta II osas ja 2 aastat III osas) ning uuringus 305 oli neli järgnevat täiendavat pikaajalist avatud disainiga jätku-uuringut (1 aasta II, III ja IV osas ning 2 aastat V osas).

Eslikarbasepiinatsetaati uuriti annustes 20 ja 30 mg/kg ööpäevas, maksimumannusega 1200 mg/kg ööpäevas. Uuringus 208 oli sihtannus 30 mg/kg ööpäevas, uuringus 305 20 mg/kg ööpäevas. Vajadusel annuseid korrigeeriti vastavalt taluvusele ja ravivastusele.

II faasi uuringu topeltipimeda faasi sekundaarne eesmärk oli efektiivsuse hindamine. Standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine ravieelselt tasemelt säilitusravi aegseni oli oluliselt ($p < 0,001$) suurem eslikarbasepiinatsetaadi rühmas (-34,8%) kui platseeborühmas (-13,8%).

Eslikarbasepiinatsetaadi rühmas oli ravile allujaid (standarditud epilepsiahoo sageduse $\geq 50\%$ vähenemine) 42 patsienti (50,6%), platseeborühmas 10 patsienti (25,0%), vahe oli statistiliselt oluline ($p = 0,009$).

III faasi uuringus topeltipimedas faasis oli standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine eslikarbasepiinatsetaadi rühmas (-18,1% võrreldes ravieelsega) erinev platseeborühmast (-8,6% võrreldes ravieelsega), kuid statistiliselt ebaoluline ($p = 0,2490$). Eslikarbasepiinatsetaadi rühmas oli ravile allujaid (standarditud epilepsiahoo sageduse $\geq 50\%$ vähenemine) 41 patsienti (30,6%), platseeborühmas 40 patsienti (31,0%), vahe oli statistiliselt ebaoluline ($p = 0,9017$). Tagantjärele tehti III faasi uuringu andmete alamrühmaanalüüs, kus tulemused kihistati vanuse järgi ja üle 6 aasta vanuste rühma, ning annuse järgi. Üle 6 aastaste laste seas oli eslikarbasepiinatsetaadi rühmas ravile allujaid 36 patsienti (35%), platseeborühmas 29 patsienti (30,2%; $p = 0,4759$) ning standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine oli eslikarbasepiinatsetaadi rühmas suurem kui platseeborühmas (-24,4% vs -10,5%), see 13,9% vahe oli aga statistiliselt ebaoluline ($p = 0,1040$). Uuringus 305 tiitriti kokku 39% patsientidest maksimaalse võimaliku annuseni (30 mg/kg ööpäevas). Kui nende patsientide seast arvati välja 6-aastased ja nooremad, oli ravile allujaid eslikarbasepiinatsetaadi ja platseebo rühmades vastavalt 14 (48,3%) ja 11 (30,6%; $p=0,1514$). Ehkki nende tagantjärele tehtavate alamrühmaanalüüside usaldusväärsus on piiratud, viitavad andmed mõju suurenemisele vanuse ja annusega.

III faasi uuringule järgnenud 1-aastases avatud disainiga jätku-uuringus (II osa) (ravikavatsusliku populatsiooni (ITT, *intention-to-treat*) eesmärkväärtuseks oli määratud $N = 225$) oli ravile reageerijate kogumäär 46,7% (suurenedes järk-järgult 44,5%-lt (1. kuni 4. nädal) kuni 57,5%-ni (> 40. nädal).

Standarditud epilepsiahoogude kogusageduse mediaan oli 6,1 (vähenedes 7,0-lt (1. kuni 4. nädal) kuni 4,0-ni (> 40. nädal), andes tulemuseks ravieelse tasemega võrreldes suhtelise muutuse mediaani -46,7%). Suhtelise muutuse mediaan oli suurem varem platseebot kasutanute rühmas (-51,4%) kui varem ESL-i kasutanute rühmas (-40,4%). Patsientide osakaal, kellel ravieelse tasemega võrreldes tekkis seisundi süvenemine (sagenemine $\geq 25\%$), oli 14,2%.

Järgnevas kolmes avatud disainiga jätku-uuringus (ITT eesmärkväärtus $N = 148$) oli üldine ravile reageerijate osakaal 26,6% võrreldes III...V osa uuringueelse tasemega (s.t II osa 4 viimase nädalaga). Standarditud epilepsiahoogude koguesinemissageduse mediaan oli 2,4 (andes tulemuseks -22,9%-lise suhtelise muutuse mediaani III...V osa uuringueelse tasemega võrreldes). Suhtelise vähenemise üldine mediaan oli I osas suurem ESL-iga ravitud patsientidel (-25,8%) kui platseeboga ravitud patsientidel (-16,4%). Patsientide üldine osakaal, kellel III...V osa uuringueelse tasemega võrreldes tekkis haiguse süvenemine (sagenemine $\geq 25\%$), oli 25,7%.

Uuringu I ja II osa läbinud 183-st patsiendist 152 kaasati III ossa. Uuringu topeltpimedas osas olid neist 65 patsienti kasutanud ESL-i ja 87 platseebot. V osa lõpuni osales ESL-ravi avatud disainiga rühmas 14 patsienti (9,2%). Kõige sagedam põhjus ravi katkestamiseks uuringu mis tahes osas oli sponsori soov (30 patsienti III osas [19,7% patsientidest, kes kaasati III ossa], 9 patsienti (V osas [9,6% patsientidest, kes kaasati IV ossa] ja 43 patsienti V osas [64,2% patsientidest, kes kaasati V ossa]).

Arvestades avatud disainiga ja kontrollrühmata uuringust saadud andmete piiranguid, siis pikaajaline reageerimine eslikarbasepiinatsetaadi säilis ka uuringu avatud disainiga osades.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zebinix läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pediaatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud partsiaalsete krampihoogudega epilepsia ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eslikarbasepiinatsetaadi muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks. Eslikarbasepiinatsetaadi tasemed vereplasmas jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantifitseerimispiiri. Eslikarbasepiini C_{max} saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust (t_{max}). Biosaadavus on eeldatavasti kõrge, sest uriiniga väljuvate metaboliitide hulk moodustas rohkem kui 90% eslikarbasepiinatsetaadi annusest.

Õunapüreega segatud ja koos veega suu kaudu manustatud eslikarbasepiini purustatud tableti biosaadavus (AUC ja C_{max}) on samaväärne võrreldes terve tabletiga.

Jaotumine

Eslikarbasepiini seondumine plasma valkudega on suhteliselt madal (< 40%) ja ravimi kontsentratsioonist sõltumatu. *In vitro* uuringud on näidanud, et varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi samaaegne kasutamine seondumist plasma valkudega asjakohaselt ei mõjutanud. Eslikarbasepiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud oluliselt varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi seondumist.

Biotransformatsioon

Eslikarbasepiinatsetaadi biotransformeerub kiiresti ja ulatuslikult oma põhiliseks aktiivseks metaboliidiks eslikarbasepiiniks hüdrolüütilise esmase metabolismi teel. Plasmakontsentratsioonid stabiilses olekus saavutatakse pärast 4- kuni 5-päevast annustamist üks kord päevas, mis vastab tegelikule poolväärtusajale ligikaudu 20...24 tundi. Uuringutes tervete osalejatega ja täiskasvanud epilepsiahaigetega oli eslikarbasepiini näiv poolväärtusaeg vastavalt 10...20 tundi ja 13...20 tundi. Vähemtähtsad plasmas sisalduvad metaboliidid on R-likarbasepiin ja okskarbasepiin, mis osutusid aktiivseteks, ning eslikarbasepiinatsetaadi glükuroonhappe konjugaadid eslikarbasepiin, R-likarbasepiin ja okskarbasepiin.

Eslikarbasepiinatsetaat ei mõjuta oma metabolismi ega kliirensit.

Eslikarbasepiinatsetaat on nõrk CYP3A4 indutseerija ning omab inhibeerivat toimet CYP2C19-le (nagu märgitud lõigus 4.5).

Uuringutes eslikarbasepiini toime kohta värsketele inimese hepatotsüütidele täheldati UGT1A1 vahendatud glükuronidatsiooni vähest induktsiooni.

Eritumine

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eelkõige neerude kaudu eritumise teel muutumatul kujul ja glükuroniidkonjugaatidena. Eslikarbasepiin ja selle glükuroniid moodustavad kokku üle 90% kõikidest uriiniga erituvatest metaboliitidest, ligikaudu kaks kolmandikku muutumatul kujul ja kolmandik glükuroniidkonjugaadina.

Lineaarsus / mittelineaarsus

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetika on vahemikus 400...1200 mg nii tervetel uuringus osalejatel kui ka patsientidel lineaarne ja annusega proportsionaalne.

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetiline profiil eakatel patsientidel kreatiniini kliirensiga > 60 ml/min ei ole muutunud (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eritudes eelkõige neerude kaudu. Uuring kerge kuni raske neerukahjustusega täiskasvanutel näitas kliirensi sõltuvust neerufunktsioonist. Zebinixiga ravimisel on soovitatav kohandada annust täiskasvanutel ja üle 6 aastastel lastel, kelle kreatiniini kliirens on < 60 ml/min (vt lõik 4.2).

Eslikarbasepiinatsetaati ei soovitata kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat. Selles vanuses ei ole eliminatsioonimehhanismid veel saavutanud täielikku loomulikku aktiivsust.

Hemodialüüsiga eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid eemaldatakse plasmast.

Maksafunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ja metabolismi hinnati tervetel uuringus osalejatel ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel pärast korduvate suukaudsete annuste manustamist. Mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 4.2).

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Sugu

Uuringutes tervete osalejate ja patsientidega sugu eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud.

Lapsed

Analoogselt täiskasvanutega muundub eslikarbasepiinatsetaat lastel ulatuslikult eslikarbasepiiniks. Eslikarbasepiinatsetaadi plasmakontsentratsioonid jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantitatiivse määramise piiri. Eslikarbasepiini $C_{\max}$ saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust ($t_{\max}$). On

näidatud, et kehakaal mõjutab nii jaotusruumala kui kliirensit. Lisaks ei saa välistada vanuse kehakaalust sõltumatut mõju eslikarbesepiinatsetaadi kliirensile, eriti noorimas vanuserühmas (2...6 eluaastat).

Lapsed vanuses 6 aastat ja alla selle

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et laste alamrühm vanusega 2...6 aastat vajab üle 6 aastaste laste 20 ja 30 mg/kg ööpäevaannustele vastava ekspositsiooni saavutamiseks vastavalt 27.5 mg/kg ja 40 mg/kg ööpäevaannuseid.

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et annustega 20 ja 30 mg/kg ööpäevas saavutatakse üle 6 aastastel lastel sarnane süsteemne saadavus, nagu kord ööpäevas vastavalt 800 mg ja 1200 mg saavatel täiskasvanutel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed tekkisid eslikarbesepiini (eslikarbesepiinatsetaadi põhiline ja farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit) kliinilistest kontsentratsioonitasemetest tunduvalt madalamatel kontsentratsioonitasemetel. Seega ei ole ohutuspiiri kontsentratsioonide võrdlemiseks kindlaks määratud.

Rottide korduvtoksilisuse uuringutes täheldati nefrotoksilisust, kuid mitte uuringutes hiirte või koertega, ning see on kooskõlas ka spontaanse kroonilise progresseeruva nefropaatia ägenemisega sellel loomaliigil.

Korduvtoksilisuse uuringutes hiirte ja rottidega täheldati ka maksa tsentrilobulaarset hüpertroofiat ning hiirte kartsinogeensuse uuringus maksatuumorite esinemissageduse suurenemist; need leiud on kooskõlas maksa mikrosomaalsete ensüümide indutseerimisega, mis on toime, mida ei ole täheldatud eslikarbesepiinatsetaati kasutanud patsientidel.

Uuringud noorloomadega

Korduvtoksilisuse uuringutes noorte koertega oli mürgisusprofiil ligikaudu samasugune nagu täiskasvanud loomadel. 10-kuulises uuringus täheldati emasloomadel kõrgetel annustel, aga laste kliinilistest kontsentratsioonidest madalamatel tasemetel nimmelülide ja/või reieluu mineraalainesisalduse, luupindala ja/või luutiheduse vähenemist.

Eslikarbesepiinatsetaadi genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Emasrottidel täheldati viljakushäireid; ka hiirte sigivusuuringus täheldatud implantatsioonide ja elus embrüode arvu kahanemine võib näidata mõju emaslooma viljakusele; kollaskehade arvu samas ei uuritud. Eslikarbesepiinatsetaati ei olnud rottidel ega küülikutel teratogeenne, kuid tekitas luustikupatoloogiaid hiirtel. Embrüotoksilisuse uuringutes täheldati hiirtel, rottidel ja küülikutel emasloomale toksilistel annustel hilinevad luustumist, lootekaalu vähenemist ning kergete luustiku ja siseelundite patoloogiate esinemissageduse tõusu. Hiirte ja rottide peri- ja postnataalsetes uuringutes täheldati F1-põlvkonna sugulise arengu hilinemist.

6. FARMATSEUTILISEAD ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

povidoon K 29/32
krookarmelloosnaatrium
magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumblistrid pappkarpides, mis sisaldavad 20 või 60 tabletti.

Pappkarbis lastekindla polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid, milles on 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/021-023

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. aprill 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. jaanuar 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 400 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 400 mg eslikarbasepiinatsetaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged 11 mm läbimõõduga ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on graveering 'ESL 400' ja teisel küljel on poolitusjoon. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zebinix on näidustatud:

- monoteraapiana esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutele, kellel esineb partsiaalseid krampihooge sekundaarse generaliseerumisega või ilma;
- täiendava ravina täiskasvanutele, noorukitele ja üle 6aastastele lastele, kellel esineb partsiaalseid krampihooge sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Zebinixi võib võtta ainuravimina või lisada juba kasutusel olevale krambivastasele ravile. Soovitav algannus on 400 mg üks kord ööpäevas, mis tuleb ühe või kahe nädala pärast suurendada 800 mg-ni üks kord ööpäevas. Annust võib olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada 1200 mg-ni üks kord ööpäevas. Mõnedel ainuravimiskeemil olevatel patsientidel võib olla kasu üks kord ööpäevas manustatavast 1600 mg annusest (vt lõik 5.1).

Erirühmad

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik tingimusel, et neerufunktsioon ei ole häiritud. Kuna 1600 mg annuse ainuravimiskeemil olevatel eakatel on andmed väga piiratud, ei ole see annus nimetatud ravirühmas soovitatav.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerukahjustusega patsientide (täiskasvanute ja üle 6 aastaste laste) ravimisel peab olema ettevaatlik ning nende annust tuleb kohandada olenevalt neerukliirensist (CL_{CR}) järgmiselt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annuse kohandamine ei ole vajalik;

- CL_{CR} 30–60 ml/min: algannus 200 mg (või üle 6 aastastel lastel 5 mg/kg) kord ööpäevas või 400 mg (või üle 6 aastastel lastel 10 mg/kg) üle päeva 2 nädala jooksul, seejärel annus 400 mg (või üle 6 aastastel lastel 10 mg/kg) üks kord ööpäevas. Olenevalt individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: raske neerukahjustusega patsientidel ei ole kasutamine soovitatav, kuna andmeid on ebapiisavalt.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eslikarbesepiinatsetaadi farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2), mistõttu kasutamine neil patsientidel ei ole soovitatav.

Lapsed

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Soovitatav algannus on 10 mg/kg üks kord ööpäevas. Annust tuleb sõltuvalt individuaalsest ravivastusest iga ühe või kahe nädala tagant 10 mg/kg kaupa suurendada koguseni 30 mg/kg ööpäevas. Maksimumannus on 1200 mg kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Lapsed kehakaaluga ≥ 60 kg

Lastel kehakaaluga 60 kg või üle selle tuleks kasutada täiskasvanute annuseid.

Eslikarbesepiinatsetaadi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 aastat ja alla selle ei ole veel tõestatud. Praegu saadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Zebinixi võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui patsient ei suuda tablette tervelt alla neelata, võib tabletid vahetult enne manustamist purustada, segada vee või pehme toiduga (nt õunapüree) ja manustada patsiendile suu kaudu.

Ravimvormi vahetamine

Tableti- ja suspensioonvormi biosaadavuse võrdlusandmete alusel võib patsientidel üht ravimvormi teisega asendada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, karboksamiidi muude derivaatide (nt karbamasepiin, okskarbesepiin) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enesetapukavatsused

Mitme näidustuse puhul on epilepsiaavastaste toimeainetega ravitud patsientidel esinenud enesetapukavatsusi ja enesetapuga seotud käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on näidanud samuti enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemine eslikarbesepiinatsetaadi kasutamisel välistatud. Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsientidel (ja patsientide hooldajatel) tuleb soovitada enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise tekkimisel pidada nõu arstiga.

Närvisüsteemi häired

Eslikarbesepiinatsetaadiga on seostatud teatavaid kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, näiteks pearinglust ja unisust, mis võivad suurendada õnnetusjuhtumitest tulenevate vigastuste esinemissagedust.

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui ravi Zebinixiga otsustatakse katkestada, on soovitatav teha seda järk-järgult, et vähendada krampihoogude võimalikku sagenemise riski.

Nahareaktsioonid

Kliinilistes uuringutes epilepsiahaigetega tekkis 1,2%-l Zebinixiga ravitud üldpopulatsioonist kõrvaltoimena lööve. Zebinixi võtvatel patsientidel on teatatud urtikaaria ja angioödeemi juhtudest. Larüingealse ödeemiga seotud ülitundlikkus-/anafülaktilise reaktsiooni raames tekkinud angioödeem võib lõppeda surmaga. Ülitundlikkuse nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb eslikarbesepiinatsetaadi kasutamine katkestada ja alustada alternatiivset ravi.

Zebinixi turuletulekujärgsete kogemuste käigus on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Ravimi määramise ajal tuleb patsiente nähtudest ja sümptomitest teavitada ning neid nahareaktsioonide osas hoolikalt jälgida. Sellistele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb Zebinixi kasutamine kohe lõpetada ja kaaluda alternatiivse (asjakohase) ravi alustamist. Patsientidel, kellel tekivad sellised reaktsioonid, ei tohi Zebinixi enam kunagi kasutada.

HLA-B* 1502 alleel - hani hiina, tai ja teiste aasia päritolu populatsioonide seas

HLA-B* 1502 olemasolu hani hiina ja tai päritolu isikutel on tugevasti seotud Stevensi-Johnsoni sündroomiks (SJS) nimetatavate tõsiste nahareaktsioonide tekke riskiga nende patsientide ravimisel karbamasepiiniga. Eslikarbesepiinatsetaadi keemiline struktuur sarnaneb karbamasepiini omale ning seega on võimalik, et HLA-B*1502-positiivsetel inimestel võib eslikarbesepiinatsetaadiga ravimisel tekkida SJS-i risk. HLA-B*1502 kandja prevalentsus hani hiina ja tai populatsioonides on umbes 10%. Enne karbamasepiiniga või sarnase keemilise struktuuriga toimeainetega ravimist tuleb nendesse etnilistesse rühmadesse kuuluvaid inimesi võimalusel selle alleeli suhtes skriinida. Kui selle etnilise päritoluga patsientidel tuvastatakse HLA-B*1502 alleel, võib eslikarbesepiinatsetaadi kasutamist kaaluda ainult juhul, kui eeldatav kasu ületab riski.

Kuna see alleel on ka teistes Aasia populatsioonides väga prevalentne (nt Filipiinidel ja Malaisias rohkem kui 15%), võib kaaluda kõrge geneetilise riskiga populatsioonide testimist HLA-B*1502 olemasolu suhtes.

HLA-A*3101 alleeliga - euroopa ja jaapani päritolu populatsioonid

Mõnede andmete kohaselt on HLA-A*3101 euroopa ja jaapani päritolu inimeste puhul seotud kõrgeenenud riskiga karbamasepiini põhjustatud kutaansete kõrvaltoimete, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekroosi (TEN), ravimiallergiast põhjustatud eosinofiilia (*drug rash with eosinophilia*, DRESS) või vähetõsise ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) ja makulopapulaarse lööbe tekkeks.

HLA-A*3101 alleeli esinemissagedus erineb etniliste populatsioonide lõikes suurel määral. HLA-A*3101 alleeli prevalentsus on euroopa päritolu populatsioonides 2% kuni 5% ja jaapani päritolu populatsioonis 10%.

HLA-A*3101 alleeli olemasolul võib euroopa päritolu patsientidel karbamasepiini põhjustatud (enamasti vähetõsiste) nahareaktsioonide risk olla populatsiooni keskmise 5,0% asemel 26,0%; selle alleeli puudumisel võib risk olla 5,0% asemel 3,8%.

Selleks, et soovitada enne ravi karbamasepiiniga või sarnase keemilise struktuuriga ühenditega skriinimist HLA-A*3101 suhtes, on andmeid liiga vähe. Kui euroopa või jaapani päritolu patsiendil on teadaolevalt

HLA-A*3101 alleel, võib karbamasepiini või sarnase keemilise struktuuriga ühendite kasutamist kaaluda juhul, kui eeldatav kasu ületab riski.

Hüponatreemiat

Hüponatreemiat esines kõrvaltoimena 1,5%-l Zebinixiga ravitud patsientidest. Hüponatreemia on enamikul juhtudel asümptomaatiline, kuid sellega võivad kaasneda sellised kliinilised sümptomid nagu krampihoogude süvenemine, segasus ja teadvuse nõrgenemine. Eslikarbasepiinatsetaadi annuse suurenedes hüponatreemia esinemissagedus suurenes. Patsiente, kellel on hüponatreemiat põhjustav olemasolev neeruhaigus või kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad hüponatreemiat põhjustada (nt diureetikumid, desmopressiin, karbamasepiin), tuleb kontrollida enne ravi eslikarbasepiinatsetaadiga ja ravi ajal seerumi naatriumitasemeid. Seerumi naatriumitaset tuleb määrata ka hüponatreemia kliiniliste nähtude tekkimisel. Peale selle tuleb naatriumitasemeid määrata ka rutiinsete laboratoorsete uuringute käigus. Kliiniliselt asjakohase hüponatreemia tekkimisel tuleb eslikarbasepiinatsetaadi kasutamine katkestada.

PR intervall

Eslikarbasepiinatsetaadi kliinilistes uuringutes on täheldatud PR-intervalli pikenemisi. Haiguslike seisunditega (nt madal türoksiinitase, südame juhteteede häired) patsientide või teadaolevalt PR pikenemisega seostatavaid ravimeid kasutavate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja nende annust tuleb kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Patsientidel, kelle $CL_{CR} < 30$ ml/min, ei ole ravimit soovitatav kasutada ebapiisavate andmete tõttu.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kuna kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on vähe kliinilisi andmeid ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised ja kliinilised andmed puuduvad, peab eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olema ettevaatlik ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav seda kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Eslikarbasepiinatsetaat muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks, mis elimineerub põhiliselt glükuronidatsiooni teel. *In vitro* on eslikarbasepiin CYP3A4 ja UDP-glükuronüültransferaaside nõrk indutseerija. *In vivo* avaldas eslikarbasepiin indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel (nt simvastatiin). Võimalik, et koos eslikarbasepiinatsetaadiga kasutamisel on vaja suurendada valdavalt CYP3A4 abil metaboliseeritavate ravimite annuseid. Eslikarbasepiin võib *in vivo* avaldada indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt konjugeerimisel UDP-glükuronüültransferaaside abil. Ravi alustamisel või lõpetamisel Zebinixiga või annuse muutmisel võib kuluda ensüümide aktiivsuse uue tasemeni jõudmiseks 2 kuni 3 nädalat. Seda viivitust tuleb võtta arvesse Zebinixi kasutamisel vahetult enne teiste ravimite kasutamist, mille annust on vaja kohandada nende samaaegsel kasutamisel Zebinixiga, või samaaegsel kasutamisel nende ravimitega. Eslikarbasepiin avaldab CYP2C19-le inhibeerivat toimet. Seega võib tekkida koostoimeid suurtes annustes eslikarbasepiinatsetaadi manustamisel koos ravimitega, mida metaboliseerib põhiliselt CYP2C19 (nt fenütoin).

Koostoimed muude epilepsiaravimitega

Karbamasepiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes eslikarbepiinatsetaadi (800 mg kord ööpäevas) ja karbamasepiini (400 mg kaks korda ööpäevas) koos manustamisel aktiivse metaboliidi eslikarbepiini efektiivne kontsentratsioon keskmiselt 32%, tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimise tõttu. Muutusi karbamasepiini ega selle ainevahetussaaduse karbamasepiinepoksiidi efektiivses kontsentratsioonis ei täheldatud. Võimalik, et kasutamisel koos karbamasepiiniga on individuaalsest ravivastusest lähtuvalt vaja suurendada eslikarbepiinatsetaadi annust. Patsiendiuuringute tulemused näitasid, et samaaegsel manustamisel on suurem järgmiste kõrvaltoimete risk: topelnägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus. Välistada ei saa ka muude karbamasepiini ja eslikarbepiinatsetaadi samaaegsest manustamisest põhjustatud kõrvaltoimete sagenemist.

Fenütoiin

Uuringus tervete uuringus osalejatega vähenes eslikarbepiinatsetaadi 1200 mg kasutamisel üks kord ööpäevas samaaegselt fenütoiiniga aktiivse metaboliidi eslikarbepiini kontsentratsioon keskmiselt 31...33% võrra, mida põhjustas tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimine, ning suurenes fenütoiini kontsentratsioon keskmiselt 31...35% võrra, mida tõenäoliselt põhjustas CYP2C19 inhibeerimine. Võib osutada vajalikuks olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada eslikarbepiinatsetaadi annust ja vähendada fenütoiini annust.

Lamotrigiin

Eslikarbepiini ja lamotrigiini põhiline ainevahetusrada on glükuronidatsioon, mistõttu võib eeldada koostoime tekkimist. Uuring tervete uuringus osalejatega, kes kasutasid eslikarbepiinatsetaadi 1200 mg üks kord ööpäevas, näitas keskmiselt vähest farmakokineetilist koostoimet (lamotrigiini tase vähenes 15% võrra) eslikarbepiinatsetaadi ja lamotrigiini vahel, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Isikutevahelise varieeruvuse tõttu võib see toime siiski olla mõnel isikul kliiniliselt oluline.

Topiramaat

Uuringus tervete uuringus osalejatega eslikarbepiinatsetaadi 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas samaaegselt topiramaadiga eslikarbepiini kontsentratsioon oluliselt ei muutunud, kuid topiramaadi kontsentratsioon vähenes 18% võrra, tõenäoliselt topiramaadi biosaadavuse vähenemise tulemusena. Annust ei ole vaja kohandada.

Valproaat ja levetiratsetaam

Täiskasvanud langetõvehaigete III faasi uuringus näitas populatsiooni farmakokineetika analüüs, et manustamine koos valproaadi või levetiratsetaamiga eslikarbepiini efektiivset kontsentratsiooni ei mõjutanud, kuid seda ei ole tavapäraste koostoimeuuringutega kontrollitud.

Okskarbepiin

Eslikarbepiinatsetaadi kasutamine samaaegselt okskarbepiiniga ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada ülemäärast kokkupuudet aktiivsete metaboliitidega.

Muud ravimid

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Eslikarbepiinatsetaadi 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas uuringus osalenud naistele koos samaaegselt suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamisega vähenes levonorgestreeli ja etinüllöstradiooli süsteemne kontsentratsioon vastavalt keskmiselt 37% ja 42%, mida tõenäoliselt põhjustas CYP3A4 indutseerimine. Seega peavad fertiilses eas naised ravi ajal Zebinixiga ja pärast ravi lõpetamist kuni käesoleva menstruatsioonitsükli lõpuni kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Simvastatiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes simvastatiini manustamisel koos eslikarbepiinatsetaadiga (800 mg kord ööpäevas) selle efektiivne süsteemne kontsentratsioon keskmiselt 50%, tõenäoliselt CYP3A4

indutseerimise tõttu. Võimalik, et kasutamisel koos eslikarbasepiinatsetaadiga tuleb suurendada simvastatiini annust.

Rosuvastatiin

Tervetel inimestel langes süsteemne ekspositsioon keskmiselt 36...39% manustamisel koos 1200 mg eslikarbasepiinatsetaadiga kord ööpäevas. Selle languse mehhanism on teadmata, aga seda võib põhjustada rosuvastatiini tingitud transporterite aktiivsuse häire eraldi või kombinatsioonis ravimi metabolismi induktsiooniga.. Kuna kokkupuute ja ravimi aktiivsuse vaheline seos ei ole selge, on soovitatav ravivastuse (nt kolesteroolitaseme) jälgimine.

Varfariin

Eslikarbasepiinatsetaati 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas samaaegselt varfariiniga vähenes vähesel määral (23%), kuid statistiliselt oluliselt S-varfariini kontsentratsioon. R-varfariini farmakokineetikale ega hüübimisele see mõju ei avaldanud. Koostoime isikutevahelise varieeruvuse tõttu tuleb esimestel nädalatel pärast samaaegse ravi alustamist või lõpetamist varfariini ja eslikarbasepiinatsetaadiga pöörata tähelepanu rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule.

Digoksiin

Uuringus tervete osalejatega eslikarbasepiinatsetaati 1200 mg kasutamine üks kord ööpäevas digoksiini farmakokineetikat ei mõjutanud, mis näitas, et eslikarbasepiinatsetaati transporter P-glükoproteiini ei mõjuta.

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Eslikarbasepiinatsetaadi ja tritsükliliste antidepressantide vahelise struktuurilise seose tõttu on eslikarbasepiinatsetaadi ja MAOI-de koostoime teoreetiliselt võimalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldised riskid

On tõestatud, et epilepsiaravimeid kasutavate epilepsiahaigete naiste järglastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda sagedamini kui üldises populatsioonis, kus nende esinemissagedus on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini esineb huulelõhet, südame ja veresoonkonna väärarenguid ja neuraalsete defekte. Kõikidele epilepsiaavastast ravi saavatele fertiilses eas naistele, eriti aga rasedust planeerivatele ja rasedatele naistele tuleb anda erialast nõu nii kranihoogudest kui ka epilepsiaravist põhjustatud võimalikust ohust lootele. Epilepsia ravi järsku katkestamist tuleb vältida, kuna see võib põhjustada kranihooge, millel võivad olla tõsised tagajärjed nii naisele kui ka sündimata lapsele.

Raseduse ajal tuleb võimaluse korral eelistada epilepsia monoteerapiat, kuna ravi mitme epilepsiaravimiga võib olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga võrreldes monoteerapiaga, olenevalt kasutatavatest epilepsiaravimitest.

Epilepsiaavastast ravi kasutavate epilepsiahaigete emade lastel on täheldatud närvisüsteemi arenguhäireid. Eslikarbasepiinatsetaadi andmed selle riski kohta puuduvad.

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naised peavad kasutama eslikarbasepiinatsetaadiga ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Eslikarbasepiinatsetaadil on ebasoovitavad koostoimed suukaudsete kontratseptiividega. Seetõttu tuleb ravi ajal (ja kuni menstruatsioonitsükli lõpuni pärast ravi lõpetamist) kasutada teist efektiivset ja ohutut rasestumisvastast meetodit. Fertiilses eas naised tuleb nõustada teiste efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas. Kasutada tuleb vähemalt ühte efektiivset rasestumisvastast meetodit (nt emakasise vahend) või kahte täiendavat rasestumisvastast meetodit, sealhulgas barjäärimeetodit. Rasestumisvastase meetodi valikul tuleb igal üksikjuhul hinnata individuaalseid asjaolusid ja arutada seda patsiendiga.

Eslikarbasepiinatsetaadiga seotud riskid

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3 jaotis "Fertiilsus"). Risk inimestel (sealhulgas rasked kaasasündinud väärarengud, närvisüsteemi arenguhäired ja muud reproduktiivtoksilised toimed) ei ole teada.

Eslikarbasepiinatsetaati ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui pärast alternatiivsete sobivate ravivõimaluste hoolikat kaalumist jõutakse otsusele, et ravist saadav kasu ületab riskid.

Kui eslikarbasepiinatsetaati kasutav naine rasestub või soovib rasestuda, tuleb Zebinixi kasutamine hoolikalt ümber hinnata. Tuleb kasutada minimaalset efektiivset annust ja eelistada võimaluse korral monoteeraapiat, vähemalt kolmel esimesel raseduskuul. Patsiente tuleb teavitada võimalikust väärarengute riski suurenemisest ning võimaldada neile sünnieelset skriinimist.

Jälgimine ja ennetamine

Epilepsiaravimid võivad põhjustada foolhappevaegust, mis võib aidata kaasa loote väärarengu tekkimisele. Enne rasedust ja raseduse ajal on soovitatav kasutada foolhappe-toidulisandeid. Kuna nende lisandite kasutamise efektiivsust ei ole tõestatud, võib sünnieelse diagonoosimise võimalust pakkuda ka naistele, kes saavad lisaravi foolhappega.

Vastsündinul

Vastsündinutel on esinenud epilepsiaravimitest põhjustatud veritsemishäireid. Ettevaatusabinõuna tuleb manustada raseduse viimastel nädalatel ja vastsündinule ennetavalt K₁-vitamiini.

Imetamine

Ei ole teada, kas eslikarbasepiinatsetaat / metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomkatsetes on eslikarbasepiin eritunud rinnapiima. Ohtu imetatavale lapsele ei saa välistada, mistõttu ravi ajal eslikarbasepiinatsetaadiga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Eslikarbasepiinatsetaadi mõju kohta inimeste viljakusele andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud viljakushäireid pärast ravi eslikarbasepiinatsetaadiga (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zebinix mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinatega käsitsemise võimet. Mõnel patsiendil võivad tekkida pearinglus, unisus või nägemishäired, eelkõige ravi algul. Seepärast tuleb patsiente hoiatada, et ravim võib neil kahjustada masinate käsitsemiseks või autojuhtimiseks vajalikke füüsilisi ja/või vaimseid võimeid ning et neil ei ole soovitatav seda teha enne, kui on kindlaks määratud, et nende võimeid neid tegevusi sooritada ei ole kahjustatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes (täiendav ravi ja monoteeraapia) raviti 2434 partsiaalsete krambihoogudega patsienti eslikarbasepiinatsetaadiga (1983 täiskasvanut ja 451 last) ning 51% tekkisid kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusastmega ja tekkisid valdavalt eslikarbasepiinatsetaadiga ravi esimeste nädalate jooksul.

Zebinixi puhul tuvastatud ohud on peamiselt klassipõhised annusest sõltuvad kõrvaltoimed. Täiskasvanud, epilepsiaga patsientidel läbiviidud platseebokontrolliga täiendava ravi uuringutes eslikarbasepiinatsetaati koos karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimiga võrreldes aktiivse kontrollrühmaga ainuravimiuuringus

kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid pearinglus, unisus, peavalu ja iiveldus. Enamik kõrvaltoimetest tekkis < 3% mis tahes ravigruppi kuuluvatel uuritavatel.

Zebinixi turuletulekujärgsete kogemuste käigus on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete koondtabel

Kliinilistest uuringutest ning turuletulekujärgse järelevalve käigus kogutud andmeil eslikarbasepiinatsetaadiga seotud kõrvaltoimed on loetletud allolevas tabelis.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Zebinixiga seotud, ravist tingitud kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgse järelevalve andmetest

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			aneemia	trombotsütopeenia, leukopeenia
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			hüpotüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüponatreemia, söögisu vähenemine	elektrolüütide tasakaaluhäire, dehüdratsioon, hüpokloreemia	antidiureetilise hormooni liignõristuse sarnane sündroom koos letargia, iivelduse, pearingluse, seerumi (vere) osmolaalsuse vähenemise, oksendamise, peavalu, segasusseisundi või muude neuroloogiliste nähtude ja sümptomitega
Psühhiaatrilised häired		unetus	psühhootiline häire, apaatia, depressioon, närvilisus, agitatsioon, ärrituvus, tähelepanematus/hüperaktiivsus, segasus, meeleolu kõikumised, nutmine, psühhomotoorne arenguhäire, ärevus	

Närvisüsteemi häired	pearinglus, unisus	peavalu, tähelepanu-häired, treemor, ataksia, tasakaaluhäire	koordinatsioonihäired, mäluhäire, amneesia, hüpersomnia, sedatsioon, afaasia, düsesteesia, düstoonia, letargia, parosmia, väikeaju sündroom, epilepsiahoog, perifeerne neuropaatia, nüstagm, kõnehäire, düsartria, põletustunne, paresteesia, migreen	
Silma kahjustused		diploopia, nägemise ähmastumine	nägemishäire, ostsillopsia, binokulaarne silmade liikumishäire, silmade hüperemia	
Kõrva ja labürindi kahjustused		vertiigo	hüpakuusia, tinnitus	
Südame häired			südamepekslemine, bradükardia	
Vaskulaarsed häired			hüpertensioon (sh hüpertensiivne kriis), hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus, perifeerne külmatunne	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			epistaksis, valu rindkeres	
Seedetrakti häired		iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	kõhukinnisus, düspepsia, gastriit, kõhuvalu, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhu distensioon, gingiviit, veriroe, hambavalu	pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			maksahäire	

Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahalööve	alopeesia, nahakuivus, hüperhidroos, erüteem, nahakahjustus, sügelus, allergiline nahapõletik	toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom), angioödeem, urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			müalgia, luu ainevahetuse häired, lihaskõrvalus, valu jäsemetes	
Neerude ja kuseteede häired			kuseteede nakkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus, kõnnakuhäire, astenia	halb enesetunne, külmavärinad, perifeerne turse	
Uuringud		kehakaalu suurenemine	vererõhu langus, kehakaalu vähenemine, vererõhu tõus, vere naatriumisisalduse vähenemine, vere kloriidisisalduse vähenemine, osteokaltsiinisalduse tõus, hematokriti taseme langus, hemoglobiinitaseme langus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			ravimi toksilisus, kukkumine, terminaalne põletus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Silmade ja närvisüsteemi häired

Platseebokontrolliga uuringutes samaaegselt karbamasepiini ja eslikarbasepiinatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati alljärgnevat kõrvaltoimeid: diploopia (11,4% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 2,4% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga), koordinatsioonihäired (6,7% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 2,7% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga) ja pearinglus (30,0% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 11,5% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga), vt lõik 4.5.

PR intervall

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisega kaasneb PR-intervalli pikenemine. Võivad tekkida PR-intervalli pikenemisega seotud kõrvaltoimed (nt AV blokaad, sünkoop, bradükardia).

Klassiga seotud kõrvaltoimed

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisega epilepsia raviskeemis platseebokontrolliga uuringutes ei tekkinud harvaesinevaid kõrvaltoimeid nagu luuüdi depressioon, anafülaktilised reaktsioonid, süsteemne erütematoosne luupus või rasked südame rütmihäired. Neid on aga esinenud okskarbasepiini kasutamisel. Seepärast ei saa nende tekkimist pärast ravi eslikarbasepiinatsetaadiga välistada.

Patsientidel, kes on saanud pikaajalist ravi sarnase struktuuriga antiepileptikumidega (karbamasepiin ja okskarbasepiin), on teatatud luu mineraaltiheduse languse, osteopeenia, osteoporoosi ja luumurdude juhtudest. Luu ainevahetust mõjutav mehhanism on välja selgitamata.

Lapsed

Platseebokontrolliga uuringutes 2...18-aastaste patsientidega, kellel esinesid osalised epilepsiahood (238 patsienti sai eslikarbasepiinatsetaati, 189 sai platseebot), ilmnes kõrvalmõjusid eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 35,7% patsientidel ja 19% platseeborühma patsientidel. Kõige sagedasemad kõrvalmõjud eslikarbasepiinatsetaadi rühmas olid topelnägemine (5,0%), unisus (8,0%) ja oksendamine (4,6%).

Eslikarbasepiinatsetaadi kõrvalmõjuprofiil oli eri vanuserühmades üldjoontes sarnane. Vanuserühmas 6...11 eluaastat olid kõige sagedasemad kõrvalmõjud enam kui kahel eslikarbasepiinatsetaati saanud patsiendil topelnägemine (9,5%), unisus (7,4%), pearinglus (6,3%), krambid (6,3%) ja iiveldus (3,2%); vanuserühmas 12...18 eluaastat aga unisus (7,4%), oksendamine (4,2%), topelnägemine (3,2%) ja väsimus (3,2%). Zebinixi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aastat ja alla selle ei ole veel tõestatud.

Eslikarbasepiinatsetaadi ohutusprofiil oli täiskasvanutel ja lastel üldjoontes sarnane, v.a ärevuse (sage, 1,3%) ja kõhuvalu (sage, 2,1%) osas, mis esinesid lastel sagedamini kui täiskasvanutel. Pearinglus, unisus, peapööritus, lihaskrambid, kõnnaku häired, väris, ataksia, tasakaaluhäired, ähmane nägemine, kõhulahtisus, lööve ja hüponatremia esinesid lastel harvemini kui täiskasvanutel. Allergilist nahapõletikku (aeg-ajalt, 0,8%) kirjeldati ainult lastel.

III faasi uuringu avatud disainiga jätku-uuringutest saadud pikaajalised ohutusandmed laste kohta ühtisid ravimi teadaoleva ohutusprofiiliga ning uusi ohusignaale ei identifitseeritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Eslikarbasepiinatsetaadi üleannustamise korral täheldatud sümptomid on seotud eelkõige kesknärvisüsteemiga (nt erinevat tüüpi krambihood, epileptilised seisundid) ja südame häiretega (nt südame rütmihäired). Spetsiaalset antidooti ei ole teada. Vajaduse korral tuleb anda sümptomaatilist ja toetavat ravi. Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliite võib vajaduse korral efektiivselt kõrvaldada hemodialüüsiga (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, karboksamiidi derivaadid, ATC-kood: N03AF04

Toimemehhanism

Eslikarbasepiinatsetaadi täpne toimemehhanism on teadmata. *In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud siiski näitavad, et eslikarbasepiinatsetaat ja selle metaboliidid stabiliseerivad voltaatundlike naatriumkanalite inaktiveeritud olekut, välistades nende aktiveeritud oleku taastumist ja takistades neuronite korduvat aktiivsust.

Farmakodünaamiline toime

Eslikarbasepiinatsetaat ja selle aktiivsed metaboliidid hoidsid ära krampihoogude tekke mittekliinilistes mudelites, millega prognoositi ravimi krampidevastast efektiivsust inimesel. Inimestel avaldub eslikarbasepiinatsetaadi farmakoloogiline aktiivsus eelkõige aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini kaudu.

Kliiniline efektiivsus

Täiskasvanud

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust täiendava ravina on tõestatud neljas III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 1703 randomiseeritud täiskasvanud patsiendiga, kelle partsiaalsed epilepsiahood ei allunud ravile ühe kuni kolme samaaegselt kasutatud epilepsiaravimiga. Okskarbasepiini ja felbamaati ei lubatud neis uuringutes samaaegsete ravimitena kasutada. Eslikarbasepiinatsetaati testiti annustes 400 mg (ainult uuringutes -301 ja -302), 800 mg ja 1200 mg üks kord ööpäevas. Eslikarbasepiinatsetaat 800 mg üks kord ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas vähendasid epilepsiahoo sagedust 12-nädalase säilitava ravi ajal platseebost oluliselt efektiivsemalt. Uuringus osalejate osakaal, kellel krampihoogude esinemissagedus vähenes $\geq 50\%$ võrra (1581 analüüsitut), oli III faasi uuringutes platseeborühmas 19,3%, eslikarbasepiinatsetaati 400 mg/ööpäevas manustanud rühmas 20,8%, eslikarbasepiinatsetaati 800 mg/ööpäevas manustanud rühmas 30,5% ja eslikarbasepiinatsetaati 1200 mg/ööpäevas manustanud rühmas 35,3%.

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust ainuravimina näidati topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga (karbamasepiini kontrollitult vabastav ravim) uuringus, kus osales 815 randomiseeritud, esmakordselt diagnoositud partsiaalsete krampihoogudega täiskasvanud patsienti. Eslikarbasepiinatsetaati hinnati üks kord ööpäevas manustatavates 800 mg, 1200 mg ja 1600 mg annustes. Aktiivset võrdlusravimit, karbamasepiini kontrollitult vabastavat ravimit manustati kaks korda ööpäevas annustes 200 mg, 400 mg ja 600 mg. Kõik osalejad randomiseeriti madalaima annuse rühma ning suuremale annusele viidi üle ainult need osalejad, kellel tekkisid krampihood. 815 randomiseeritud patsiendist 401 raviti üks kord ööpäevas manustatava eslikarbasepiinatsetaadiga [271 patsienti (67,6%) jäid saama ravimit annuses 800 mg, 70 patsienti (17,5%) annuses 1200 mg ja 60 patsienti (15,0%) raviti annusega 1600 mg]. Esmases efektiivsusanalüüsis, kust väljalangenud arvati ravivastuseta osalejate hulka, oli 26-nädalasel hindamisperioodil krampihoogude osalejate osakaal eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 71,1% ja karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas 75,6% [keskmine riskierinevus -4,28%, 95% usaldusvahemik (-10,30; 1,74)]. 26-nädalase hindamisperioodi jooksul täheldatud ravitulemus püsis 1-aastase ravi kestel, kusjuures 64,7% eslikarbasepiinatsetaadi rühmas osalenuist ja 70,3% karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas osalenuist klassifitseeriti krampihoogude osalejatena [keskmine riskierinevus -5,46%, 95% usaldusvahemik (-11,88; 0,97)]. Ravi ebaõnnestumise (krampihoo tekkerisk) analüüsis, mis põhines kõrvaltoimeni kulunud aja hindamisel (Kaplan-Meieri analüüs ja Coxi regressioon), oli Kaplan-Meieri hinnanguline krampihoo tekkerisk hindamisperioodi lõpus karbamasepiini kasutamisel 0,06 ning eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel 0,12. 1. aasta lõpuks tõusis tekkeriski määr karbamasepiini kasutamisel väärtuseni 0,11 ning eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel väärtuseni 0,19 ($p = 0,0002$).

1 aasta möödumisel oli kõrvaltoimete tekke või efektiivsuse puudumise tõttu uuringust lahkumise tõenäosus eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 0,26 ja karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas 0,21.

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust üleminekuravimina monoterapiale hinnati kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus, kus osales 365 partsiaalsete krampihoogudega täiskasvanud patsienti.

Eslikarbasepiinatsetaati katsetati üks kord ööpäevas manustatavates 1200 mg ja 1600 mg annustes. Kogu 10-nädalase monoterapiaperioodi jooksul olid krampihoogude puudumise määrad ühes uuringus 7,6% (1600 mg) ja 8,3 % (1200 mg) ning teises uuringus 10,0% (1600 mg) ja 7,4% (1200 mg).

Eakad

Eslikarbasepiinatsetaadi ohutust ja efektiivsust partsiaalsete krampihoogude täiendava ravina eakatel hinnati ühes kontrollrühmata 26-nädalases uuringus, kus osales 72 eakat (vanuses ≥ 65 aastat). Andmed näitavad, et kõrvaltoimete esinemissagedus selles populatsioonis (65,3%) sarnaneb topeltipimedatesse epilepsiauuringutesse kaasatud üldpopulatsiooni omaga (66,8%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid pearinglus (12,5% osalejatest), unisus (9,7%), väsimus, krampid ja hüponatreemia (igat nähtu esines 8,3% osalejatest), ninaneelu põletik (6,9%) ja ülemiste hingamisteede nakkus (5,6%). 72-st uuringut alustanud osalejast 50 lõpetas 26-nädalase raviperioodi, mis vastab 69,4% retentsioonimääradele (kasutamise kohta eakatel vt lõik 4.2). Eakatele saadaolevate ainuravimiskeemide kohta on andmed piiratud.

Monoterapia uuringus raviti eslikarbasepiinatsetaadiga ainult üksikuid ($n = 27$) üle 65-aastaseid osalejaid.

Lapsed

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust ja ohutust osaliste epilepsiahoogude täiendava ravimina lastel uuriti ühes II faasi uuringus lastega vanuses 6...16 eluaastat ($N=123$) ja ühes III faasi uuringus lastega vanuses 2...18 eluaastat ($N=304$). Need olid topeltipimedad platseebokontrolliga uuringud 8-nädalase (uuring 208) ja 12-nädalase (uuring 305) säilitusraviga. Uuringus 208 oli kaks järgnevat täiendavat pikaajalist avatud disainiga jätku-uuringut (1 aasta II osas ja 2 aastat III osas) ning uuringus 305 oli neli järgnevat täiendavat pikaajalist avatud disainiga jätku-uuringut (1 aasta II, III ja IV osas ning 2 aastat V osas).

Eslikarbasepiinatsetaati uuriti annustes 20 ja 30 mg/kg ööpäevas, maksimumannusega 1200 mg/kg ööpäevas. Uuringus 208 oli sihtannus 30 mg/kg ööpäevas, uuringus 305 20 mg/kg ööpäevas. Vajadusel annuseid korrigeeriti vastavalt taluvusele ja ravivastusele.

II faasi uuringu topeltipimeda faasi sekundaarne eesmärk oli efektiivsuse hindamine. Standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine ravieelselt tasemelt säilitusravi aegseni oli oluliselt ($p < 0,001$) suurem eslikarbasepiinatsetaadi rühmas (-34,8%) kui platseeborühmas (-13,8%).

Eslikarbasepiinatsetaadi rühmas oli ravile allujaid (standarditud epilepsiahoo sageduse $\geq 50\%$ vähenemine) 42 patsienti (50,6%), platseeborühmas 10 patsienti (25,0%), vahe oli statistiliselt oluline ($p = 0,009$).

III faasi uuringus topeltipimedes faasis oli standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine eslikarbasepiinatsetaadi rühmas (-18,1% võrreldes ravieelsega) erinev platseeborühmast (-8,6% võrreldes ravieelsega), kuid statistiliselt ebaoluline ($p = 0,2490$). Eslikarbasepiinatsetaadi rühmas oli ravile allujaid (standarditud epilepsiahoo sageduse $\geq 50\%$ vähenemine) 41 patsienti (30,6%), platseeborühmas 40 patsienti (31,0%), vahe oli statistiliselt ebaoluline ($p = 0,9017$). Tagantjärele tehti III faasi uuringu andmete alamrühmaanalüüs, kus tulemused kihistati vanuse järgi ja üle 6 aasta vanuste rühma, ning annuse järgi. Üle 6 aastaste laste seas oli eslikarbasepiinatsetaadi rühmas ravile allujaid 36 patsienti (35%), platseeborühmas 29 patsienti (30,2%; $p = 0,4759$) ning standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine oli eslikarbasepiinatsetaadi rühmas suurem kui platseeborühmas (-24,4% vs -10,5%), see 13,9% vahe oli aga statistiliselt ebaoluline ($p = 0,1040$). Uuringus 305 tiitriti kokku 39% patsientidest maksimaalse võimaliku annuseni (30 mg/kg ööpäevas). Kui nende patsientide seast arvati välja 6-aastased ja nooremad, oli ravile allujaid eslikarbasepiinatsetaadi ja platseeborühmades vastavalt 14 (48,3%) ja 11 (30,6%; $p=0,1514$). Ehkki nende tagantjärele tehtavate alamrühmaanalüüside usaldusväärsus on piiratud, viitavad andmed mõju suurenemisele vanuse ja annusega.

III faasi uuringule järgnenud 1-aastases avatud disainiga jätku-uuringus (II osa) (ravikavatsusliku populatsiooni (ITT, *intention-to-treat*) eesmärkväärtuseks oli määratud $N = 225$) oli ravile reageerijate

kogumäär 46,7% (suurenedes järk-järgult 44,5%-lt (1. kuni 4. nädal) kuni 57,5%-ni (> 40. nädal). Standarditud epilepsiahoogude kogusageduse mediaan oli 6,1 (vähenedes 7,0-lt (1. kuni 4. nädal) kuni 4,0-ni (> 40. nädal), andes tulemuseks ravieelse tasemega võrreldes suhtelise muutuse mediaani -46,7%). Suhtelise muutuse mediaan oli suurem varem platseebot kasutanute rühmas (-51,4%) kui varem ESL-i kasutanute rühmas (-40,4%). Patsientide osakaal, kellel ravieelse tasemega võrreldes tekkis seisundi süvenemine (sagenemine $\geq 25\%$), oli 14,2%.

Järgnevas kolmes avatud disainiga jätku-uuringus (ITT eesmärkväärtus $N = 148$) oli üldine ravile reageerijate osakaal 26,6% võrreldes III...V osa uuringueelse tasemega (s.t II osa 4 viimase nädalaga). Standarditud epilepsiahoogude koguesinemissageduse mediaan oli 2,4 (andes tulemuseks -22,9%-lise suhtelise muutuse mediaani III...V osa uuringueelse tasemega võrreldes). Suhtelise vähenemise üldine mediaan oli I osas suurem ESL-iga ravitud patsientidel (-25,8%) kui platseeboga ravitud patsientidel (-16,4%). Patsientide üldine osakaal, kellel III...V osa uuringueelse tasemega võrreldes tekkis haiguse süvenemine (sagenemine $\geq 25\%$), oli 25,7%.

Uuringu I ja II osa läbinud 183-st patsiendist 152 kaasati III ossa. Uuringu topeltpimedas osas olid neist 65 patsienti kasutanud ESL-i ja 87 platseebot. V osa lõpuni osales ESL-ravi avatud disainiga rühmas 14 patsienti (9,2%). Kõige sagedam põhjus ravi katkestamiseks uuringu mis tahes osas oli sponsori soov (30 patsienti III osas [19,7% patsientidest, kes kaasati III ossa], 9 patsienti (V osas [9,6% patsientidest, kes kaasati IV ossa] ja 43 patsienti V osas [64,2% patsientidest, kes kaasati V ossa]).

Arvestades avatud disainiga ja kontrollrühmata uuringust saadud andmete piiranguid, siis pikaajaline reageerimine eslikarbasepiinatsetaadi säilis ka uuringu avatud disainiga osades.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zebinix läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pediaatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud partsiaalsete krampihoogudega epilepsia ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eslikarbasepiinatsetaadi muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks. Eslikarbasepiinatsetaadi tasemed vereplasmas jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantifitseerimispiiri. Eslikarbasepiini C_{max} saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust (t_{max}). Biosaadavus on eeldatavasti kõrge, sest uriiniga väljuvate metaboliitide hulk moodustas rohkem kui 90% eslikarbasepiinatsetaadi annusest.

Õunapüreega segatud ja koos veega suu kaudu manustatud eslikarbasepiini purustatud tableti biosaadavus (AUC ja C_{max}) on samaväärne võrreldes terve tabletiga.

Jaotumine

Eslikarbasepiini seondumine plasma valkudega on suhteliselt madal (< 40%) ja ravimi kontsentratsioonist sõltumatu. *In vitro* uuringud on näidanud, et varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi samaaegne kasutamine seondumist plasma valkudega asjakohaselt ei mõjutanud. Eslikarbasepiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud oluliselt varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi seondumist.

Biotransformatsioon

Eslikarbasepiinatsetaadi biotransformeerub kiiresti ja ulatuslikult oma põhiliseks aktiivseks metaboliidiks eslikarbasepiiniks hüdrolüütilise esmase metabolismi teel. Plasmakontsentratsioonid stabiilses olekus saavutatakse pärast 4- kuni 5-päevast annustamist üks kord päevas, mis vastab tegelikule poolväärtusajale ligikaudu 20...24 tundi. Uuringutes tervete osalejatega ja täiskasvanud epilepsiahaigetega oli eslikarbasepiini näiv poolväärtusaeg vastavalt 10...20 tundi ja 13...20 tundi. Vähemtähtsad plasmas sisalduvad metaboliidid

on R-likarbasepiin ja okskarbasepiin, mis osutusid aktiivseteks, ning eslikarbasepiinatsetaadi glükuroonhappe konjugaadid eslikarbasepiin, R-likarbasepiin ja okskarbasepiin.

Eslikarbasepiinatsetaati ei mõjuta oma metabolismi ega kliirensit.

Eslikarbasepiinatsetaati on nõrk CYP3A4 indutseerija ning omab inhibeerivat toimet CYP2C19-le (nagu märgitud lõigus 4.5).

Uuringutes eslikarbasepiini toime kohta värsketele inimese hepatotsüütidele täheldati UGT1A1 vahendatud glükuronidatsiooni vähest induktsiooni.

Eritumine

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eelkõige neerude kaudu eritumise teel muutumatul kujul ja glükuroniidkonjugaatidena. Eslikarbasepiin ja selle glükuroniid moodustavad kokku üle 90% kõikidest uriiniga erituvatest metaboliitidest, ligikaudu kaks kolmandikku muutumatul kujul ja kolmandik glükuroniidkonjugaadina.

Lineaarsus / mittelineaarsus

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetika on vahemikus 400...1200 mg nii tervetel uuringus osalejatel kui ka patsientidel lineaarne ja annusega proportsionaalne.

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetiline profiil eakatel patsientidel kreatiniini kliirensiga > 60 ml/min ei ole muutunud (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eritudes eelkõige neerude kaudu. Uuring kerge kuni raske neerukahjustusega täiskasvanutel näitas kliirensi sõltuvust neerufunktsioonist. Zebinixiga ravimisel on soovitatav kohandada annust täiskasvanutel ja üle 6 aastastel lastel, kelle kreatiniini kliirens on < 60 ml/min (vt lõik 4.2).

Eslikarbasepiinatsetaati ei soovitata kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat. Selles vanuses ei ole eliminatsioonimehhanismid veel saavutanud täielikku loomulikku aktiivsust.

Hemodialüüsiga eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid eemaldatakse plasmast.

Maksafunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ja metabolismi hinnati tervetel uuringus osalejatel ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel pärast korduvate suukaudsete annuste manustamist. Mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 4.2).

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Sugu

Uuringutes tervete osalejate ja patsientidega sugu eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud.

Lapsed

Analoogselt täiskasvanutega muundub eslikarbasepiinatsetaat lastel ulatuslikult eslikarbasepiiniks. Eslikarbasepiinatsetaadi plasmakontsentratsioonid jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantitatiivse määramise piiri. Eslikarbasepiini $C_{\max}$ saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust ($t_{\max}$). On näidatud, et kehakaal mõjutab nii jaotusruumala kui kliirensit. Lisaks ei saa välistada vanuse kehakaalust sõltumatut mõju eslikarbasepiinatsetaadi kliirensile, eriti noorimas vanuserühmas (2-6 eluaastat).

Lapsed vanuses 6 aastat ja alla selle

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et laste alamrühm vanusega 2...6 aastat vajab üle 6 aastaste laste 20 ja 30 mg/kg ööpäevaannustele vastava ekspositsiooni saavutamiseks vastavalt 27.5 mg/kg ja 40 mg/kg ööpäevaannuseid.

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et annustega 20 ja 30 mg/kg ööpäevas saavutatakse üle 6 aastastel lastel sarnane süsteemne saadavus, nagu kord ööpäevas vastavalt 800 mg ja 1200 mg saavatel täiskasvanutel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed tekkisid eslikarbasepiini (eslikarbasepiinatsetaadi põhiline ja farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit) kliinilistest kontsentratsioonitasemetest tunduvalt madalamatel kontsentratsioonitasemetel. Seega ei ole ohutuspiiri kontsentratsioonide võrdlemisega kindlaks määratud.

Rottide korduvtoksilisuse uuringutes täheldati nefrotoksilisust, kuid mitte uuringutes hiirte või koertega, ning see on kooskõlas ka spontaanse kroonilise progresseeruva nefropaatia ägenemisega sellel loomaliigil.

Korduvtoksilisuse uuringutes hiirte ja rottidega täheldati ka maksa tsentrilobulaarset hüpertroofiat ning hiirte kartsinogeensuse uuringus maksatuumorite esinemissageduse suurenemist; need leiud on kooskõlas maksa mikrosomaalsete ensüümide indutseerimisega, mis on toime, mida ei ole täheldatud eslikarbasepiinatsetaati kasutanud patsientidel.

Uuringud noorloomadega

Korduvtoksilisuse uuringutes noorte koertega oli mürgisusprofiil ligikaudu samasugune nagu täiskasvanud loomadel. 10-kuulises uuringus täheldati emasloomadel kõrgetel annustel, aga laste kliinilistest kontsentratsioonidest madalamatel tasemetel nimmelülide ja/või reieluu mineraalainesisalduse, luupindala ja/või luutiheduse vähenemist.

Eslikarbasepiinatsetaadi genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Emasrottidel täheldati viljakushäireid; ka hiirte sigivusuuringus täheldatud implantatsioonide ja elus embrüode arvu kahanemine võib näidata mõju emaslooma viljakusele; kollaskehade arvu samas ei uuritud. Eslikarbasepiinatsetaati ei olnud rottidel ega küülikutel teratogeenne, kuid tekitas luustikupatoloogiaid hiirtel. Embrüotoksilisuse uuringutes täheldati hiirtel, rottidel ja küülikutel emasloomale toksilistel annustel hilinenud luustumist, lootekaalu vähenemist ning kergete luustiku ja siseelundite patoloogiate esinemissageduse tõusu. Hiirte ja rottide peri- ja postnataalsetes uuringutes täheldati F1-põlvkonna sugulise arengu hilinemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

povidoon K 29/32
kroscarmelloosnaatrium
magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium- või alumiinium/PVC-blistrid pappkarpides, mis sisaldavad 7, 14 või 28 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/001-006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. aprill 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. jaanuar 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 600 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 600 mg eslikarbasepiinatsetaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged piklikud tabletid, mille ühel küljel on graveering 'ESL 600' ja teisel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada kaheks võrdseks pooleks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zebinix on näidustatud:

- monoteraapiana esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutele, kellel esineb partsiaalseid krambihooe sekundaarse generaliseerumisega või ilma;
- täiendava ravina täiskasvanutele, noorukitele ja üle 6aastastele lastele, kellel esineb partsiaalseid krambihooe sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Zebinixi võib võtta ainuravimina või lisada juba kasutusel olevale krambivastasele ravile. Soovitatav algannus on 400 mg üks kord ööpäevas, mis tuleb ühe või kahe nädala pärast suurendada 800 mg-ni üks kord ööpäevas. Annust võib olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada 1200 mg-ni üks kord ööpäevas. Mõnedel ainuravimiskeemil olevatel patsientidel võib olla kasu üks kord ööpäevas manustatavast 1600 mg annusest (vt lõik 5.1).

Erirühmad

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik tingimusel, et neerufunktsioon ei ole häiritud. Kuna 1600 mg annuse ainuravimiskeemil olevatel eakatel on andmed väga piiratud, ei ole see annus nimetatud ravirühmas soovitatav.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerukahjustusega patsientide (täiskasvanute ja üle 6 aastaste laste) ravimisel peab olema ettevaatlik ning nende annust tuleb kohandada olenevalt neerukliirensist (CL_{CR}) järgmiselt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annuse kohandamine ei ole vajalik;

- CL_{CR} 30–60 ml/min: algannus 200 mg (või üle 6 aastastel lastel 5 mg/kg) kord ööpäevas või 400 mg (või üle 6 aastastel lastel 10 mg/kg) üle päeva 2 nädala jooksul, seejärel annus 400 mg (või üle 6 aastastel lastel 10 mg/kg) üks kord ööpäevas. Olenevalt individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: raske neerukahjustusega patsientidel ei ole kasutamine soovitatav, kuna andmeid on ebapiisavalt.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eslikarbesepiinatsetaadi farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2), mistõttu kasutamine neil patsientidel ei ole soovitatav.

Lapsed

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Soovitatav algannus on 10 mg/kg üks kord ööpäevas. Annust tuleb sõltuvalt individuaalsest ravivastusest iga ühe või kahe nädala tagant 10 mg/kg kaupa suurendada koguseni 30 mg/kg ööpäevas. Maksimumannus on 1200 mg kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Lapsed kehakaaluga ≥ 60 kg

Lastel kehakaaluga 60 kg või üle selle tuleks kasutada täiskasvanute annuseid.

Eslikarbesepiinatsetaadi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 aastat ja alla selle ei ole veel tõestatud. Praegu saadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Zebinixi võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui patsient ei suuda tablette tervelt alla neelata, võib tabletid vahetult enne manustamist purustada, segada vee või pehme toiduga (nt õunapüree) ja manustada patsiendile suu kaudu.

Ravimvormi vahetamine

Tableti- ja suspensioonvormi biosaadavuse võrdlusandmete alusel võib patsientidel üht ravimvormi teisega asendada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, karboksamiidi muude derivaatide (nt karbamasepiin, okskarbesepiin) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enesetapukavatsused

Mitme näidustuse puhul on epilepsiaavastaste toimeainetega ravitud patsientidel esinenud enesetapukavatsusi ja enesetapuga seotud käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on näidanud samuti enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemine eslikarbesepiinatsetaadi kasutamisel välistatud. Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsientidel (ja patsientide hooldajatel) tuleb soovitada enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise tekkimisel pidada nõu arstiga.

Närvisüsteemi häired

Eslikarbesepiinatsetaadiga on seostatud teatavaid kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, näiteks pearinglust ja unisust, mis võivad suurendada õnnetusjuhtumitest tulenevate vigastuste esinemissagedust.

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui ravi Zebinixiga otsustatakse katkestada, on soovitatav teha seda järk-järgult, et vähendada krampihoogude võimalikku sagenemise riski.

Nahareaktsioonid

Kliinilistes uuringutes epilepsiahaigetega tekkis 1,2%-l Zebinixiga ravitud üldpopulatsioonist kõrvaltoimena lööve. Zebinixi võtvatel patsientidel on teatatud urtikaaria ja angioödeemi juhtudest. Larüingealse ödeemiga seotud ülitundlikkus-/anafülaktilise reaktsiooni raames tekkinud angioödeem võib lõppeda surmaga. Ülitundlikkuse nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb eslikarbesepiinatsetaadi kasutamine katkestada ja alustada alternatiivset ravi.

Zebinixi turuletulekujärgsete kogemuste käigus on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Ravimi määramise ajal tuleb patsiente nähtudest ja sümptomitest teavitada ning neid nahareaktsioonide osas hoolikalt jälgida. Sellistele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb Zebinixi kasutamine kohe lõpetada ja kaaluda alternatiivse (asjakohase) ravi alustamist. Patsientidel, kellel tekivad sellised reaktsioonid, ei tohi Zebinixi enam kunagi kasutada.

HLA-B* 1502 alleel - hani hiina, tai ja teiste aasia päritolu populatsioonide seas

HLA-B* 1502 olemasolu hani hiina ja tai päritolu isikutel on tugevasti seotud Stevensi-Johnsoni sündroomiks (SJS) nimetatavate tõsiste nahareaktsioonide tekke riskiga nende patsientide ravimisel karbamasepiiniga. Eslikarbesepiinatsetaadi keemiline struktuur sarnaneb karbamasepiini omale ning seega on võimalik, et HLA-B*1502-positiivsetel inimestel võib eslikarbesepiinatsetaadiga ravimisel tekkida SJS-i risk. HLA-B*1502 kandja prevalentsus hani hiina ja tai populatsioonides on umbes 10%. Enne karbamasepiiniga või sarnase keemilise struktuuriga toimeainetega ravimist tuleb nendesse etnilistesse rühmadesse kuuluvaid inimesi võimalusel selle alleeli suhtes skriinida. Kui selle etnilise päritoluga patsientidel tuvastatakse HLA-B*1502 alleel, võib eslikarbesepiinatsetaadi kasutamist kaaluda ainult juhul, kui eeldatav kasu ületab riski.

Kuna see alleel on ka teistes Aasia populatsioonides väga prevalentne (nt Filipiinidel ja Malaisias rohkem kui 15%), võib kaaluda kõrge geneetilise riskiga populatsioonide testimist HLA-B*1502 olemasolu suhtes.

HLA-A*3101 alleeliga - euroopa ja jaapani päritolu populatsioonid

Mõnede andmete kohaselt on HLA-A*3101 euroopa ja jaapani päritolu inimeste puhul seotud kõrgeenenud riskiga karbamasepiini põhjustatud kutaansete kõrvaltoimete, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekroosi (TEN), ravimiallergiast põhjustatud eosinofiilia (*drug rash with eosinophilia*, DRESS) või vähetõsise ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) ja makulopapulaarse lööbe tekkeks.

HLA-A*3101 alleeli esinemissagedus erineb etniliste populatsioonide lõikes suurel määral. HLA-A*3101 alleeli prevalentsus on euroopa päritolu populatsioonides 2% kuni 5% ja jaapani päritolu populatsioonis 10%.

HLA-A*3101 alleeli olemasolul võib euroopa päritolu patsientidel karbamasepiini põhjustatud (enamasti vähetõsiste) nahareaktsioonide risk olla populatsiooni keskmise 5,0% asemel 26,0%; selle alleeli puudumisel võib risk olla 5,0% asemel 3,8%.

Selleks, et soovitada enne ravi karbamasepiiniga või sarnase keemilise struktuuriga ühenditega skriinimist HLA-A*3101 suhtes, on andmeid liiga vähe. Kui euroopa või jaapani päritolu patsiendil on teadaolevalt

HLA-A*3101 alleel, võib karbamasepiini või sarnase keemilise struktuuriga ühendite kasutamist kaaluda juhul, kui eeldatav kasu ületab riski.

Hüponatreemiat

Hüponatreemiat esines kõrvaltoimena 1,5%-l Zebinixiga ravitud patsientidest. Hüponatreemia on enamikul juhtudel asümptomaatiline, kuid sellega võivad kaasneda sellised kliinilised sümptomid nagu krampihoogude süvenemine, segasus ja teadvuse nõrgenemine. Eslikarbasepiinatsetaadi annuse suurenedes hüponatreemia esinemissagedus suurenes. Patsiente, kellel on hüponatreemiat põhjustav olemasolev neeruhaigus või kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad hüponatreemiat põhjustada (nt diureetikumid, desmopressiin, karbamasepiin), tuleb kontrollida enne ravi eslikarbasepiinatsetaadiga ja ravi ajal seerumi naatriumitasemeid. Seerumi naatriumitaset tuleb määrata ka hüponatreemia kliiniliste nähtude tekkimisel. Peale selle tuleb naatriumitasemeid määrata ka rutiinsete laboratoorsete uuringute käigus. Kliiniliselt asjakohase hüponatreemia tekkimisel tuleb eslikarbasepiinatsetaadi kasutamine katkestada.

PR intervall

Eslikarbasepiinatsetaadi kliinilistes uuringutes on täheldatud PR-intervalli pikenemisi. Haiguslike seisunditega (nt madal türoksiinitase, südame juhteteede häired) patsientide või teadaolevalt PR pikenemisega seostatavaid ravimeid kasutavate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja nende annust tuleb kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Patsientidel, kelle $CL_{CR} < 30$ ml/min, ei ole ravimit soovitatav kasutada ebapiisavate andmete tõttu.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kuna kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on vähe kliinilisi andmeid ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised ja kliinilised andmed puuduvad, peab eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olema ettevaatlik ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav seda kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Eslikarbasepiinatsetaadi muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks, mis elimineerub põhiliselt glükuronidatsiooni teel. *In vitro* on eslikarbasepiin CYP3A4 ja UDP-glükuronüültransferaaside nõrk indutseerija. *In vivo* avaldas eslikarbasepiin indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel (nt simvastatiin). Võimalik, et koos eslikarbasepiinatsetaadiga kasutamisel on vaja suurendada valdavalt CYP3A4 abil metaboliseeritavate ravimite annuseid. Eslikarbasepiin võib *in vivo* avaldada indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt konjugeerimisel UDP-glükuronüültransferaaside abil. Ravi alustamisel või lõpetamisel Zebinixiga või annuse muutmisel võib kuluda ensüümide aktiivsuse uue tasemeni jõudmiseks 2 kuni 3 nädalat. Seda viivitust tuleb võtta arvesse Zebinixi kasutamisel vahetult enne teiste ravimite kasutamist, mille annust on vaja kohandada nende samaaegsel kasutamisel Zebinixiga, või samaaegsel kasutamisel nende ravimitega. Eslikarbasepiin avaldab CYP2C19-le inhibeerivat toimet. Seega võib tekkida koostoimeid suurtes annustes eslikarbasepiinatsetaadi manustamisel koos ravimitega, mida metaboliseerib põhiliselt CYP2C19 (nt fenütoin).

Koostoimed muude epilepsiaravimitega

Karbamasepiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes eslikarbamepiinatsetaadi (800 mg kord ööpäevas) ja karbamasepiini (400 mg kaks korda ööpäevas) koos manustamisel aktiivse metaboliidi eslikarbamepiini efektiivne kontsentratsioon keskmiselt 32%, tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimise tõttu. Muutusi karbamasepiini ega selle ainevahetussaaduse karbamasepiinepoksiidi efektiivses kontsentratsioonis ei täheldatud. Võimalik, et kasutamisel koos karbamasepiiniga on individuaalsest ravivastusest lähtuvalt vaja suurendada eslikarbamepiinatsetaadi annust. Patsiendiuuringute tulemused näitasid, et samaaegsel manustamisel on suurem järgmiste kõrvaltoimete risk: topeltnägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus. Välistada ei saa ka muude karbamasepiini ja eslikarbamepiinatsetaadi samaaegsest manustamisest põhjustatud kõrvaltoimete sagenemist.

Fenütoiin

Uuringus tervete uuringus osalejatega vähenes eslikarbamepiinatsetaadi 1200 mg kasutamisel üks kord ööpäevas samaaegselt fenütoiiniga aktiivse metaboliidi eslikarbamepiini kontsentratsioon keskmiselt 31...33% võrra, mida põhjustas tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimine, ning suurenes fenütoiini kontsentratsioon keskmiselt 31...35% võrra, mida tõenäoliselt põhjustas CYP2C19 inhibeerimine. Võib osutada vajalikuks olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada eslikarbamepiinatsetaadi annust ja vähendada fenütoiini annust.

Lamotrigiin

Eslikarbamepiini ja lamotrigiini põhiline ainevahetusrada on glükuronidatsioon, mistõttu võib eeldada koostoime tekkimist. Uuring tervete uuringus osalejatega, kes kasutasid eslikarbamepiinatsetaadi 1200 mg üks kord ööpäevas, näitas keskmiselt vähest farmakokineetilist koostoimet (lamotrigiini tase vähenes 15% võrra) eslikarbamepiinatsetaadi ja lamotrigiini vahel, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Isikutevahelise varieeruvuse tõttu võib see toime siiski olla mõnel isikul kliiniliselt oluline.

Topiramaat

Uuringus tervete uuringus osalejatega eslikarbamepiinatsetaadi 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas samaaegselt topiramaadiga eslikarbamepiini kontsentratsioon oluliselt ei muutunud, kuid topiramaadi kontsentratsioon vähenes 18% võrra, tõenäoliselt topiramaadi biosaadavuse vähenemise tulemusena. Annust ei ole vaja kohandada.

Valproaat ja levetiratsetaam

Täiskasvanud langetõvehaigete III faasi uuringus näitas populatsiooni farmakokineetika analüüs, et manustamine koos valproaadi või levetiratsetaamiga eslikarbamepiini efektiivset kontsentratsiooni ei mõjutanud, kuid seda ei ole tavapäraste koostoimeuuringutega kontrollitud.

Okskarbamepiin

Eslikarbamepiinatsetaadi kasutamine samaaegselt okskarbamepiiniga ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada ülemäära kokkupuudet aktiivsete metaboliitidega.

Muud ravimid

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Eslikarbamepiinatsetaadi 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas uuringus osalenud naistele koos samaaegselt suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamisega vähenes levonorgestreeli ja etinüülöstradiooli süsteemne kontsentratsioon vastavalt keskmiselt 37% ja 42%, mida tõenäoliselt põhjustas CYP3A4 indutseerimine. Seega peavad fertiilses eas naised ravi ajal Zebinixiga ja pärast ravi lõpetamist kuni käesoleva menstruatsioonitsükli lõpuni kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Simvastatiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes simvastatiini manustamisel koos eslikarbamepiinatsetaadiga (800 mg kord ööpäevas) selle efektiivne süsteemne kontsentratsioon keskmiselt 50%, tõenäoliselt CYP3A4

indutseerimise tõttu. Võimalik, et kasutamisel koos eslikarbesepiinatsetaadiga tuleb suurendada simvastatiini annust.

Rosuvastatiin

Tervetel inimestel langes süsteemne ekspositsioon keskmiselt 36...39% manustamisel koos 1200 mg eslikarbatsepiinatsetaadiga kord ööpäevas. Selle languse mehhanism on teadmata, aga seda võib põhjustada rosuvastatiini tingitud transporterite aktiivsuse häire eraldi või kombinatsioonis ravimi metabolismi induktsiooniga.. Kuna kokkupuute ja ravimi aktiivsuse vaheline seos ei ole selge, on soovitatav ravivastuse (nt kolesteroolitaseme) jälgimine.

Varfariin

Eslikarbesepiinatsetaat 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas samaaegselt varfariiniga vähenes vähesel määral (23%), kuid statistiliselt oluliselt S-varfariini kontsentratsioon. R-varfariini farmakokineetikale ega hüübimisele see mõju ei avaldanud. Koostoime isikutevahelise varieeruvuse tõttu tuleb esimestel nädalatel pärast samaaegse ravi alustamist või lõpetamist varfariini ja eslikarbesepiinatsetaadiga pöörata tähelepanu rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule.

Digoksiin

Uuringus tervete osalejatega eslikarbesepiinatsetaat 1200 mg kasutamine üks kord ööpäevas digoksiini farmakokineetikat ei mõjutanud, mis näitas, et eslikarbesepiinatsetaat transporter P-glükoproteiini ei mõjuta.

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Eslikarbesepiinatsetaadi ja tritsükliliste antidepressantide vahelise struktuurilise seose tõttu on eslikarbesepiinatsetaadi ja MAOI-de koostoime teoreetiliselt võimalik.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldised riskid

On tõestatud, et epilepsiaravimeid kasutavate epilepsiahaigete naiste järglastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda sagedamini kui üldises populatsioonis, kus nende esinemissagedus on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini esineb huulelõhet, südame ja veresoonkonna väärarenguid ja neuraalsete defekte. Kõikidele epilepsiaavastast ravi saavatele fertiilses eas naistele, eriti aga rasedust planeerivatele ja rasedatele naistele tuleb anda erialast nõu nii krabihoogudest kui ka epilepsiaravist põhjustatud võimalikust ohust lootele. Epilepsia ravi järsku katkestamist tuleb vältida, kuna see võib põhjustada krabihooge, millel võivad olla tõsised tagajärjed nii naisele kui ka sündimata lapsele.

Raseduse ajal tuleb võimaluse korral eelistada epilepsia monoteeraapiat, kuna ravi mitme epilepsiaravimiga võib olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga võrreldes monoteeraapiaga, olenevalt kasutatavatest epilepsiaravimitest.

Epilepsiaavastast ravi kasutavate epilepsiahaigete emade lastel on täheldatud närvisüsteemi arenguhäireid. Eslikarbesepiinatsetaadi andmed selle riski kohta puuduvad.

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naised peavad kasutama eslikarbesepiinatsetaadiga ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Eslikarbesepiinatsetaadi on ebasoovitavad koostoimed suukaudsete kontratseptiividega. Seetõttu tuleb ravi ajal (ja kuni menstruatsioonitsükli lõpuni pärast ravi lõpetamist) kasutada teist efektiivset ja ohutut rasestumisvastast meetodit. Fertiilses eas naised tuleb nõustada teiste efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas. Kasutada tuleb vähemalt ühte efektiivset rasestumisvastast meetodit (nt emakasisene vahend) või kahte täiendavat rasestumisvastast meetodit, sealhulgas barjäärimeetodit. Rasestumisvastase meetodi valikul tuleb igal üksikjuhul hinnata individuaalseid asjaolusid ja arutada seda patsiendiga.

Eslikarbasepiinatsetaadiga seotud riskid

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3 jaotis "Fertiilsus"). Risk inimestel (sealhulgas rasked kaasasündinud väärarengud, närvisüsteemi arenguhäired ja muud reproduktiivtoksilised toimed) ei ole teada.

Eslikarbasepiinatsetaati ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui pärast alternatiivsete sobivate ravivõimaluste hoolikat kaalumist jõutakse otsusele, et ravist saadav kasu ületab riskid.

Kui eslikarbasepiinatsetaati kasutav naine rasestub või soovib rasestuda, tuleb Zebinixi kasutamine hoolikalt ümber hinnata. Tuleb kasutada minimaalset efektiivset annust ja eelistada võimaluse korral monoteeraapiat, vähemalt kolmel esimesel raseduskuul. Patsiente tuleb teavitada võimalikust väärarengute riski suurenemisest ning võimaldada neile sünnieelset skriinimist.

Jälgimine ja ennetamine

Epilepsiaravimid võivad põhjustada foolhappevaegust, mis võib aidata kaasa loote väärarengu tekkimisele. Enne rasedust ja raseduse ajal on soovitatav kasutada foolhappe-toidulisandeid. Kuna nende lisandite kasutamise efektiivsust ei ole tõestatud, võib sünnieelse diagonoosimise võimalust pakkuda ka naistele, kes saavad lisaravi foolhappega.

Vastsündinul

Vastsündinutel on esinenud epilepsiaravimitest põhjustatud veritsemishäireid. Ettevaatusabinõuna tuleb manustada raseduse viimastel nädalatel ja vastsündinule ennetavalt K₁-vitamiini.

Imetamine

Ei ole teada, kas eslikarbasepiinatsetaat / metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomkatsetes on eslikarbasepiin eritunud rinnapiima. Ohtu imetatavale lapsele ei saa välistada, mistõttu ravi ajal eslikarbasepiinatsetaadiga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Eslikarbasepiinatsetaadi mõju kohta inimeste viljakusele andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud viljakushäireid pärast ravi eslikarbasepiinatsetaadiga (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zebinix mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinatega käsitsemise võimet. Mõnel patsiendil võivad tekkida pearinglus, unisus või nägemishäired, eelkõige ravi algul. Seepärast tuleb patsiente hoiatada, et ravim võib neil kahjustada masinate käsitsemiseks või autojuhtimiseks vajalikke füüsilisi ja/või vaimseid võimeid ning et neil ei ole soovitatav seda teha enne, kui on kindlaks määratud, et nende võimeid neid tegevusi sooritada ei ole kahjustatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes (täiendav ravi ja monoteeraapia) raviti 2434 partsiaalsete krambihoogudega patsienti eslikarbasepiinatsetaadiga (1983 täiskasvanut ja 451 last) ning 51% tekkisid kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusastmega ja tekkisid valdavalt eslikarbasepiinatsetaadiga ravi esimeste nädalate jooksul.

Zebinixi puhul tuvastatud ohud on peamiselt klassipõhised annusest sõltuvad kõrvaltoimed. Täiskasvanud, epilepsiaga patsientidel läbiviidud platseebokontrolliga täiendava ravi uuringutes eslikarbasepiinatsetaati koos karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimiga võrdlevas aktiivse kontrollrühmaga ainuravimiuuringus

kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid pearinglus, unisus, peavalu ja iiveldus. Enamik kõrvaltoimetest tekkis < 3% mis tahes ravigruppi kuuluvatel uuritavatel.

Zebinixi turuletulekujärgsete kogemuste käigus on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete koondtabel

Kliinilistest uuringutest ning turuletulekujärgse järelevalve käigus kogutud andmeil eslikarbasepiinatsetaadiga seotud kõrvaltoimed on loetletud allolevas tabelis.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Zebinixiga seotud, ravist tingitud kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgse järelevalve andmetest

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			aneemia	trombotsütopeenia, leukopeenia
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			hüpotüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüponatreemia, söögisu vähenemine	elektrolüütide tasakaaluhäire, dehüdratsioon, hüpokloreemia	antidiureetilise hormooni liignõristuse sarnane sündroom koos letargia, iivelduse, pearingluse, seerumi (vere) osmolaalsuse vähenemise, oksendamise, peavalu, segasusseisundi või muude neuroloogiliste nähtude ja sümptomitega

Psühhiaatrilised häired		unetus	psühhootiline häire, apaatia, depressioon, närvilisus, agitatsioon, ärrituvus, tähelepanematus/hüper-aktiivsus, segasus, meeleolu kõikumised, nutmine, psühhomotoorne arenguhäire, ärevus	
Närvisüsteemi häired	pearinglus, unisus	peavalu, tähelepanu-häired, treemor, ataksia, tasakaaluhäire	koordinatsioonihäired, mäluhäire, amneesia, hüpersomnia, sedatsioon, afaasia, düsesteesia, düstoonia, letargia, parosmia, väikeaju sündroom, epilepsiahoog, perifeerne neuropaatia, nüstagm, kõnehäire, düsartria, põletustunne, paresteesia, migreen	
Silma kahjustused		diploopia, nägemise ähmastumine	nägemishäire, ostsillopsia, binokulaarne silmade liikumishäire, silmade hüperemia	
Kõrva ja labürindi kahjustused		vertiigo	hüpakuusia, tinnitus	
Südame häired			südamepekslemine, bradükardia	
Vaskulaarsed häired			hüpertensioon (sh hüpertensiivne kriis), hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus, perifeerne külmatunne	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			epistaksis, valu rindkeres	
Seedetrakti häired		iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	kõhukinnisus, düspepsia, gastriit, kõhuvalu, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhu distensioon, gingiviit, veriroe, hambavalu	pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			maksahäire	

Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahalööve	alopeesia, nahakuivus, hüperhidroos, erüteem, nahakahjustus, sügelus, allergiline nahapõletik	toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom), angioödeem, urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			müalgia, luu ainevahetuse häired, lihaskõrvalus, valu jäsemetes	
Neerude ja kuseteede häired			kuseteede nakkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus, kõnnakuhäire, astenia	halb enesetunne, külmavärinad, perifeerne turse	
Uuringud		kehakaalu suurenemine	vererõhu langus, kehakaalu vähenemine, vererõhu tõus, vere naatriumisisalduse vähenemine, vere kloorisisalduse vähenemine, osteokaltsiinisalduse tõus, hematokriti taseme langus, hemoglobiinitaseme langus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			ravimi toksilisus, kukkumine, terminaalne põletus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Silmade ja närvisüsteemi häired

Platseebokontrolliga uuringutes samaaegselt karbamasepiini ja eslikarbasepiinatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati alljärgnevaid kõrvaltoimeid: diploopia (11,4% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 2,4% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga), koordinatsioonihäired (6,7% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 2,7% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga) ja pearinglus (30,0% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 11,5% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga), vt lõik 4.5.

PR intervall

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisega kaasneb PR-intervalli pikenemine. Võivad tekkida PR-intervalli pikenemisega seotud kõrvaltoimed (nt AV blokaad, sünkoop, bradükardia).

Klassiga seotud kõrvaltoimed

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisega epilepsia raviskeemis platseebokontrolliga uuringutes ei tekkinud harvaesinevaid kõrvaltoimeid nagu luuüdi depressioon, anafülaktilised reaktsioonid, süsteemne erütematoosne luupus või rasked südame rütmihäired. Neid on aga esinenud okskarbasepiini kasutamisel. Seepärast ei saa nende tekkimist pärast ravi eslikarbasepiinatsetaadiga välistada.

Patsientidel, kes on saanud pikaajalist ravi sarnase struktuuriga antiepileptikumidega (karbamasepiin ja okskarbasepiin), on teatatud luu mineraaltiheduse languse, osteopeenia, osteoporoosi ja luumurdude juhtudest. Luu ainevahetust mõjutav mehhanism on välja selgitamata.

Lapsed

Platseebokontrolliga uuringutes 2...18-aastaste patsientidega, kellel esinesid osalised epilepsiahood (238 patsienti sai eslikarbasepiinatsetaati, 189 sai platseebot), ilmnes kõrvalmõjusid eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 35,7% patsientidel ja 19% platseeborühma patsientidel. Kõige sagedasemad kõrvalmõjud eslikarbasepiinatsetaadi rühmas olid topelnägemine (5,0%), unisus (8,0%) ja oksendamine (4,6%).

Eslikarbasepiinatsetaadi kõrvalmõjuprofiil oli eri vanuserühmades üldjoontes sarnane. Vanuserühmas 6...11 eluaastat olid kõige sagedasemad kõrvalmõjud enam kui kahel eslikarbasepiinatsetaati saanud patsiendil topelnägemine (9,5%), unisus (7,4%), pearinglus (6,3%), krambid (6,3%) ja iiveldus (3,2%); vanuserühmas 12...18 eluaastat aga unisus (7,4%), oksendamine (4,2%), topelnägemine (3,2%) ja väsimus (3,2%). Zebinixi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aastat ja alla selle ei ole veel tõestatud.

Eslikarbasepiinatsetaadi ohutusprofiil oli täiskasvanutel ja lastel üldjoontes sarnane, v.a ärevuse (sage, 1,3%) ja kõhuvalu (sage, 2,1%) osas, mis esinesid lastel sagedamini kui täiskasvanutel. Pearinglus, unisus, peapööritus, lihaskrambid, kõnnaku häired, värin, ataksia, tasakaaluhäired, ähmane nägemine, kõhulahtisus, lööve ja hüponatreemia esinesid lastel harvemini kui täiskasvanutel. Allergilist nahapõletikku (aeg-ajalt, 0,8%) kirjeldati ainult lastel.

III faasi uuringu avatud disainiga jätku-uuringutest saadud pikaajalised ohutusandmed laste kohta ühtisid ravimi teadaoleva ohutusprofiiliga ning uusi ohusignaale ei identifitseeritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Eslikarbasepiinatsetaadi üleannustamise korral täheldatud sümptomid on seotud eelkõige kesknärvisüsteemiga (nt erinevat tüüpi krambihood, epileptilised seisundid) ja südame häiretega (nt südame rütmihäired). Spetsiaalset antidooti ei ole teada. Vajaduse korral tuleb anda sümptomaatilist ja toetavat ravi. Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliite võib vajaduse korral efektiivselt kõrvaldada hemodialüüsiga (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, karboksamiidi derivaadid, ATC-kood: N03AF04

Toimemehhanism

Eslikarbasepiinatsetaadi täpne toimemehhanism on teadmata. *In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud siiski näitavad, et eslikarbasepiinatsetaat ja selle metaboliidid stabiliseerivad voltaaztundlike naatriumkanalite inaktiveeritud olekut, välistades nende aktiveeritud oleku taastumist ja takistades neuronite korduvat aktiivsust.

Farmakodünaamiline toime

Eslikarbasepiinatsetaat ja selle aktiivsed metaboliidid hoidsid ära krambihogude tekke mittekliinilistes mudelites, millega prognoositi ravimi krampidevastast efektiivsust inimesel. Inimestel avaldub eslikarbasepiinatsetaadi farmakoloogiline aktiivsus eelkõige aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini kaudu.

Kliiniline efektiivsus

Täiskasvanud

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust täiendava ravina on tõestatud neljas III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 1703 randomiseeritud täiskasvanud patsiendiga, kelle partsiaalsed epilepsiahood ei allunud ravile ühe kuni kolme samaaegselt kasutatud epilepsiaravimiga. Okskarbasepiini ja felbamaati ei lubatud neis uuringutes samaaegsete ravimitena kasutada. Eslikarbasepiinatsetaati testiti annustes 400 mg (ainult uuringutes -301 ja -302), 800 mg ja 1200 mg üks kord ööpäevas. Eslikarbasepiinatsetaat 800 mg üks kord ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas vähendasid epilepsiahoogude sagedust 12-nädalase säilitava ravi ajal platseebost oluliselt efektiivsemalt. Uuringus osalejate osakaal, kellel krambihogude esinemissagedus vähenes $\geq 50\%$ võrra (1581 analüüsitut), oli III faasi uuringutes platseeborühmas 19,3%, eslikarbasepiinatsetaati 400 mg/ööpäevas manustanud rühmas 20,8%, eslikarbasepiinatsetaati 800 mg/ööpäevas manustanud rühmas 30,5% ja eslikarbasepiinatsetaati 1200 mg/ööpäevas manustanud rühmas 35,3%.

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust ainuravimina näidati topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga (karbamasepiini kontrollitult vabastav ravim) uuringus, kus osales 815 randomiseeritud, esmakordselt diagnoositud partsiaalsete krambihogudega täiskasvanud patsienti. Eslikarbasepiinatsetaati hinnati üks kord ööpäevas manustatavates 800 mg, 1200 mg ja 1600 mg annustes. Aktiivset võrdlusravimit, karbamasepiini kontrollitult vabastavat ravimit manustati kaks korda ööpäevas annustes 200 mg, 400 mg ja 600 mg. Kõik osalejad randomiseeriti madalaima annuse rühma ning suuremale annusele viidi üle ainult need osalejad, kellel tekkisid krambihood. 815 randomiseeritud patsiendist 401 raviti üks kord ööpäevas manustatava eslikarbasepiinatsetaadiga [271 patsienti (67,6%) jäid saama ravimit annuses 800 mg, 70 patsienti (17,5%) annuses 1200 mg ja 60 patsienti (15,0%) raviti annusega 1600 mg]. Esmases efektiivsusanalüüsis, kust väljalangenud arvati ravivastuseta osalejate hulka, oli 26-nädalasel hindamisperioodil krambihogudega osalejate osakaal eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 71,1% ja karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas 75,6% [keskmine riskierinevus -4,28%, 95% usaldusvahemik (-10,30; 1,74)]. 26-nädalase hindamisperioodi jooksul täheldatud ravitulemus püsis 1-aastase ravi kestel, kusjuures 64,7% eslikarbasepiinatsetaadi rühmas osalenuist ja 70,3% karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas osalenuist klassifitseeriti krambihogudega osalejatena [keskmine riskierinevus -5,46%, 95% usaldusvahemik (-11,88; 0,97)]. Ravi ebaõnnestumise (krambihoo tekkerisk) analüüsis, mis põhines kõrvaltoimeni kulunud aja hindamisel (Kaplan-Meieri analüüs ja Coxi regressioon), oli Kaplan-Meieri hinnanguline krambihoo tekkerisk hindamisperioodi lõpus karbamasepiini kasutamisel 0,06 ning

eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel 0,12. 1. aasta lõpuks tõusis tekkeriski määr karbamasepiini kasutamisel väärtuseni 0,11 ning eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel väärtuseni 0,19 ($p = 0,0002$).

1 aasta möödumisel oli kõrvaltoimete tekke või efektiivsuse puudumise tõttu uuringust lahkumise tõenäosus eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 0,26 ja karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas 0,21.

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust üleminekuravimina monoteraapiale hinnati kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus, kus osales 365 partsiaalsete krampihoogudega täiskasvanud patsienti.

Eslikarbasepiinatsetaati katsetati üks kord ööpäevas manustatavates 1200 mg ja 1600 mg annustes. Kogu 10-nädalase monoteraapiaperioodi jooksul olid krampihoogude puudumise määrad ühes uuringus 7,6% (1600 mg) ja 8,3 % (1200 mg) ning teises uuringus 10,0% (1600 mg) ja 7,4% (1200 mg).

Eakad

Eslikarbasepiinatsetaadi ohutust ja efektiivsust partsiaalsete krampihoogude täiendava ravina eakatel hinnati ühes kontrollrühmata 26-nädalases uuringus, kus osales 72 eakat (vanuses ≥ 65 aastat). Andmed näitavad, et kõrvaltoimete esinemissagedus selles populatsioonis (65,3%) sarnaneb topeltipimedatesse epilepsiauuringutesse kaasatud üldpopulatsiooni omaga (66,8%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid pearinglus (12,5% osalejatest), unisus (9,7%), väsimus, krambid ja hüponatreemia (igat nähtu esines 8,3% osalejatest), ninaneelu põletik (6,9%) ja ülemiste hingamisteede nakkus (5,6%). 72-st uuringut alustanud osalejast 50 lõpetas 26-nädalase raviperioodi, mis vastab 69,4% retentsioonimäärale (kasutamise kohta eakatel vt lõik 4.2). Eakatele saadaolevate ainuravimiskeemide kohta on andmed piiratud.

Monoteraapia uuringus raviti eslikarbasepiinatsetaadiga ainult üksikuid ($n = 27$) üle 65-aastaseid osalejaid.

Lapsed

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust ja ohutust osaliste epilepsiahoogude täiendava ravimina lastel uuriti ühes II faasi uuringus lastega vanuses 6...16 eluaastat ($N=123$) ja ühes III faasi uuringus lastega vanuses 2...18 eluaastat ($N=304$). Need olid topeltipimedad platseebokontrolliga uuringud 8-nädalase (uuring 208) ja 12-nädalase (uuring 305) säilitusraviga. Uuringus 208 oli kaks järgnevat täiendavat pikaajalist avatud disainiga jätku-uuringut (1 aasta II osas ja 2 aastat III osas) ning uuringus 305 oli neli järgnevat täiendavat pikaajalist avatud disainiga jätku-uuringut (1 aasta II, III ja IV osas ning 2 aastat V osas).

Eslikarbasepiinatsetaati uuriti annustes 20 ja 30 mg/kg ööpäevas, maksimumannusega 1200 mg/kg ööpäevas. Uuringus 208 oli sihtannus 30 mg/kg ööpäevas, uuringus 305 20 mg/kg ööpäevas. Vajadusel annuseid korregeeriti vastavalt taluvusele ja ravivastusele.

II faasi uuringu topeltipimeda faasi sekundaarne eesmärk oli efektiivsuse hindamine. Standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine ravieelselt tasemelt säilitusravi aegseni oli oluliselt ($p < 0,001$) suurem eslikarbasepiinatsetaadi rühmas (-34,8%) kui platseeborühmas (-13,8%).

Eslikarbasepiinatsetaadi rühmas oli ravile allujaid (standarditud epilepsiahoo sageduse $\geq 50\%$ vähenemine) 42 patsienti (50,6%), platseeborühmas 10 patsienti (25,0%), vahe oli statistiliselt oluline ($p = 0,009$).

III faasi uuringus topeltipimedas faasis oli standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine eslikarbasepiinatsetaadi rühmas (-18,1% võrreldes ravieelsega) erinev platseeborühmast (-8,6% võrreldes ravieelsega), kuid statistiliselt ebaoluline ($p = 0,2490$). Eslikarbasepiinatsetaadi rühmas oli ravile allujaid (standarditud epilepsiahoo sageduse $\geq 50\%$ vähenemine) 41 patsienti (30,6%), platseeborühmas 40 patsienti (31,0%), vahe oli statistiliselt ebaoluline ($p = 0,9017$). Tagantjärele tehti III faasi uuringu andmete alamrühmaanalüüs, kus tulemused kihistati vanuse järgi ja üle 6 aasta vanuste rühma, ning annuse järgi. Üle 6 aastaste laste seas oli eslikarbasepiinatsetaadi rühmas ravile allujaid 36 patsienti (35%), platseeborühmas 29 patsienti (30,2%; $p = 0,4759$) ning standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine oli eslikarbasepiinatsetaadi rühmas suurem kui platseeborühmas (-24,4% vs -10,5%), see 13,9% vahe oli aga statistiliselt ebaoluline ($p = 0,1040$). Uuringus 305 tiitriti kokku 39% patsientidest maksimaalse võimaliku annuseni (30 mg/kg ööpäevas). Kui nende patsientide seast arvati välja 6-aastased ja nooremad, oli ravile allujaid eslikarbasepiinatsetaadi ja platseebo rühmades vastavalt 14 (48,3%) ja 11 (30,6%; $p=0,1514$). Ehkki nende tagantjärele tehtavate alamrühmaanalüüside usaldusväärsus on piiratud, viitavad andmed mõju suurenemisele vanuse ja annusega.

III faasi uuringule järgnenud 1-aastases avatud disainiga jätku-uuringus (II osa) (ravikavatsusliku populatsiooni (ITT, *intention-to-treat*) eesmärkväärtuseks oli määratud $N = 225$) oli ravile reageerijate kogumäär 46,7% (suurenedes järk-järgult 44,5%-lt (1. kuni 4. nädal) kuni 57,5%-ni (> 40. nädal). Standarditud epilepsiahoogude kogusageduse mediaan oli 6,1 (vähenedes 7,0-lt (1. kuni 4. nädal) kuni 4,0-ni (> 40. nädal), andes tulemuseks ravieelse tasemega võrreldes suhtelise muutuse mediaani -46,7%). Suhtelise muutuse mediaan oli suurem varem platseebot kasutanute rühmas (-51,4%) kui varem ESL-i kasutanute rühmas (-40,4%). Patsientide osakaal, kellel ravieelse tasemega võrreldes tekkis seisundi süvenemine (sagenemine $\geq 25\%$), oli 14,2%.

Järgnevas kolmes avatud disainiga jätku-uuringus (ITT eesmärkväärtus $N = 148$) oli üldine ravile reageerijate osakaal 26,6% võrreldes III...V osa uuringueelse tasemega (s.t II osa 4 viimase nädalaga). Standarditud epilepsiahoogude koguesinemissageduse mediaan oli 2,4 (andes tulemuseks -22,9%-lise suhtelise muutuse mediaani III...V osa uuringueelse tasemega võrreldes). Suhtelise vähenemise üldine mediaan oli I osas suurem ESL-iga ravitud patsientidel (-25,8%) kui platseeboga ravitud patsientidel (-16,4%). Patsientide üldine osakaal, kellel III...V osa uuringueelse tasemega võrreldes tekkis haiguse süvenemine (sagenemine $\geq 25\%$), oli 25,7%.

Uuringu I ja II osa läbinud 183-st patsiendist 152 kaasati III ossa. Uuringu topeletpimedas osas olid neist 65 patsienti kasutanud ESL-i ja 87 platseebot. V osa lõpuni osales ESL-ravi avatud disainiga rühmas 14 patsienti (9,2%). Kõige sagedam põhjus ravi katkestamiseks uuringu mis tahes osas oli sponsori soov (30 patsienti III osas [19,7% patsientidest, kes kaasati III ossa], 9 patsienti (V osas [9,6% patsientidest, kes kaasati IV ossa] ja 43 patsienti V osas [64,2% patsientidest, kes kaasati V ossa]).

Arvestades avatud disainiga ja kontrollrühmata uuringust saadud andmete piiranguid, siis pikaajaline reageerimine eslikarbasepiinatsetaadile säilis ka uuringu avatud disainiga osades.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zebinix läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pediaatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud partsiaalsete krampihoogudega epilepsia ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eslikarbasepiinatsetaadi muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks. Eslikarbasepiinatsetaadi tasemed vereplasmas jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantifitseerimispiiri. Eslikarbasepiini $C_{\max}$ saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust ($t_{\max}$). Biosaadavus on eeldatavasti kõrge, sest uriiniga väljuvate metaboliitide hulk moodustas rohkem kui 90% eslikarbasepiinatsetaadi annusest.

Õunapüreega segatud ja koos veega suu kaudu manustatud eslikarbasepiini purustatud tableti biosaadavus (AUC ja $C_{\max}$) on samaväärne võrreldes terve tabletiga.

Jaotumine

Eslikarbasepiini seondumine plasma valkudega on suhteliselt madal (< 40%) ja ravimi kontsentratsioonist sõltumatu. *In vitro* uuringud on näidanud, et varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi samaaegne kasutamine seondumist plasma valkudega asjakohaselt ei mõjutanud. Eslikarbasepiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud oluliselt varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi seondumist.

Biotransformatsioon

Eslikarbasepiinatsetaadi biotransformeerub kiiresti ja ulatuslikult oma põhiliseks aktiivseks metaboliidiks eslikarbasepiiniks hüdrolüütilise esmase metabolismi teel. Plasmakontsentratsioonid stabiilses olekus saavutatakse pärast 4- kuni 5-päevast annustamist üks kord päevas, mis vastab tegelikule poolväärtusajale ligikaudu 20...24 tundi. Uuringutes tervete osalejatega ja täiskasvanud epilepsiahaigetega oli eslikarbasepiini

näiv poolväärtusaeg vastavalt 10...20 tundi ja 13...20 tundi. Vähemtähtsad plasmas sisalduvad metaboliidid on R-likarbasepiin ja okskarbasepiin, mis osutusid aktiivseteks, ning eslikarbasepiinatsetaadi glükuroonhappe konjugaadid eslikarbasepiin, R-likarbasepiin ja okskarbasepiin.

Eslikarbasepiinatsetaati ei mõjuta oma metabolismi ega kliirensit.

Eslikarbasepiinatsetaati on nõrk CYP3A4 indutseerija ning omab inhibeerivat toimet CYP2C19-le (nagu märgitud lõigus 4.5).

Uuringutes eslikarbasepiini toime kohta värsketele inimese hepatotsüütidele täheldati UGT1A1 vahendatud glükuronidatsiooni vähest induktsiooni.

Eritumine

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eelkõige neerude kaudu eritumise teel muutumatul kujul ja glükuroniidkonjugaatidena. Eslikarbasepiin ja selle glükuroniid moodustavad kokku üle 90% kõikidest uriiniga erituvatest metaboliitidest, ligikaudu kaks kolmandikku muutumatul kujul ja kolmandik glükuroniidkonjugaadina.

Lineaarsus / mittelineaarsus

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetika on vahemikus 400...1200 mg nii tervetel uuringus osalejatel kui ka patsientidel lineaarne ja annusega proportsionaalne.

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetiline profiil eakatel patsientidel kreatiini kliirensiga > 60 ml/min ei ole muutunud (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eritades eelkõige neerude kaudu. Uuring kerge kuni raske neerukahjustusega täiskasvanutel näitas kliirensi sõltuvust neerufunktsioonist. Zebinixiga ravimisel on soovitatav kohandada annust täiskasvanutel ja üle 6 aastastel lastel, kelle kreatiini kliirens on < 60 ml/min (vt lõik 4.2).

Eslikarbasepiinatsetaati ei soovitata kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat. Selles vanuses ei ole eliminatsioonimehhanismid veel saavutanud täielikku loomulikku aktiivsust.

Hemodialüüsiga eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid eemaldatakse plasmast.

Maksafunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ja metabolismi hinnati tervetel uuringus osalejatel ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel pärast korduvate suukaudsete annuste manustamist. Mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 4.2).

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Sugu

Uuringutes tervete osalejate ja patsientidega sugu eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud.

Lapsed

Analoogselt täiskasvanutega muundub eslikarbasepiinatsetaat lastel ulatuslikult eslikarbasepiiniks. Eslikarbasepiinatsetaadi plasmakontsentratsioonid jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantitatiivse määramise piiri. Eslikarbasepiini $C_{\max}$ saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust ($t_{\max}$). On näidatud, et kehakaal mõjutab nii jaotusruumala kui kliirensit. Lisaks ei saa välistada vanuse kehakaalust sõltumatut mõju eslikarbasepiinatsetaadi kliirensile, eriti noorimas vanuserühmas (2-6 eluaastat).

Lapsed vanuses 6 aastat ja alla selle

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et laste alamrühm vanusega 2...6 aastat vajab üle 6 aastaste laste 20 ja 30 mg/kg ööpäevaannustele vastava ekspositsiooni saavutamiseks vastavalt 27.5 mg/kg ja 40 mg/kg ööpäevaannuseid.

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et annustega 20 ja 30 mg/kg ööpäevas saavutatakse üle 6 aastastel lastel sarnane süsteemne saadavus, nagu kord ööpäevas vastavalt 800 mg ja 1200 mg saavatel täiskasvanutel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed tekkisid eslikarbasepiini (eslikarbasepiinatsetaadi põhiline ja farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit) kliinilistest kontsentratsioonitasemetest tunduvalt madalamatel kontsentratsioonitasemetel. Seega ei ole ohutuspiiri kontsentratsioonide võrdlemisega kindlaks määratud.

Rottide korduvtoksilisuse uuringutes täheldati nefrotoksilisust, kuid mitte uuringutes hiirte või koertega, ning see on kooskõlas ka spontaanse kroonilise progresseeruva nefropaatia ägenemisega sellel loomaliigil.

Korduvtoksilisuse uuringutes hiirte ja rottidega täheldati ka maksa tsentrilobulaarset hüpertroofiat ning hiirte kartsinogeensuse uuringus maksatuumorite esinemissageduse suurenemist; need leiud on kooskõlas maksa mikrosomaalsete ensüümide indutseerimisega, mis on toime, mida ei ole täheldatud eslikarbasepiinatsetaati kasutanud patsientidel.

Uuringud noorloomadega

Korduvtoksilisuse uuringutes noorte koertega oli mürgisusprofiil ligikaudu samasugune nagu täiskasvanud loomadel. 10-kuulises uuringus täheldati emasloomadel kõrgetel annustel, aga laste kliinilistest kontsentratsioonidest madalamatel tasemetel nimmelülide ja/või reieluu mineraalainesisalduse, luupindala ja/või luutiheduse vähenemist.

Eslikarbasepiinatsetaadi genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Emasrottidel täheldati viljakushäireid; ka hiirte sigivusuuringus täheldatud implantatsioonide ja elus embrüode arvu kahanemine võib näidata mõju emaslooma viljakusele; kollaskehade arvu samas ei uuritud. Eslikarbasepiinatsetaati ei olnud rottidel ega küülikutel teratogeenne, kuid tekitas luustikupatoloogiaid hiirtel. Embrüotoksilisuse uuringutes täheldati hiirtel, rottidel ja küülikutel emasloomale toksilistel annustel hilinenud luustumist, lootekaalu vähenemist ning kergete luustiku ja siseelundite patoloogiate esinemissageduse tõusu. Hiirte ja rottide peri- ja postnataalsetes uuringutes täheldati F1-põlvkonna sugulise arengu hilinemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

povidoon K 29/32
kroscarmelloosnaatrium
magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium- või alumiinium/PVC-blistritesse pappkarpides, mis sisaldavad 30 või 60 tabletti.

Pappkarbis lastekindla polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid, milles on 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/007-011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. aprill 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. jaanuar 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 800 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 800 mg eslikarbasepiinatsetaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged piklikud 19 mm pikkused tabletid, mille ühel küljel on graveering 'ESL 800' ja teisel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zebinix on näidustatud:

- monoteraapiana esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutele, kellel esineb partsiaalseid krambihooe sekundaarse generaliseerumisega või ilma;
- täiendava ravina täiskasvanutele, noorukitele ja üle 6aastastele lastele, kellel esineb partsiaalseid krambihooe sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Zebinixi võib võtta ainuravimina või lisada juba kasutusel olevale krambivastasele ravile. Soovitatav algannus on 400 mg üks kord ööpäevas, mis tuleb ühe või kahe nädala pärast suurendada 800 mg-ni üks kord ööpäevas. Annust võib olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada 1200 mg-ni üks kord ööpäevas. Mõnedel ainuravimiskeemil olevatel patsientidel võib olla kasu üks kord ööpäevas manustatavast 1600 mg annusest (vt lõik 5.1).

Erirühmad

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik tingimusel, et neerufunktsioon ei ole häiritud. Kuna 1600 mg annuse ainuravimiskeemil olevatel eakatel on andmed väga piiratud, ei ole see annus nimetatud ravirühmas soovitatav.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerukahjustusega patsientide (täiskasvanute ja üle 6 aastaste laste) ravimisel peab olema ettevaatlik ning nende annust tuleb kohandada olenevalt neerukliirensist (CL_{CR}) järgmiselt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annuse kohandamine ei ole vajalik;

- CL_{CR} 30–60 ml/min: algannus 200 mg (või üle 6 aastastel lastel 5 mg/kg) kord ööpäevas või 400 mg (või üle 6 aastastel lastel 10 mg/kg) üle päeva 2 nädala jooksul, seejärel annus 400 mg (või üle 6 aastastel lastel 10 mg/kg) üks kord ööpäevas. Olenevalt individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: raske neerukahjustusega patsientidel ei ole kasutamine soovitatav, kuna andmeid on ebapiisavalt.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eslikarbesepiinatsetaadi farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2), mistõttu kasutamine neil patsientidel ei ole soovitatav.

Lapsed

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Soovitatav algannus on 10 mg/kg üks kord ööpäevas. Annust tuleb sõltuvalt individuaalsest ravivastusest iga ühe või kahe nädala tagant 10 mg/kg kaupa suurendada koguseni 30 mg/kg ööpäevas. Maksimumannus on 1200 mg kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Lapsed kehakaaluga ≥ 60 kg

Lastel kehakaaluga 60 kg või üle selle tuleks kasutada täiskasvanute annuseid.

Eslikarbesepiinatsetaadi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 aastat ja alla selle ei ole veel tõestatud. Praegu saadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Zebinixi võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui patsient ei suuda tablette tervelt alla neelata, võib tabletid vahetult enne manustamist purustada, segada vee või pehme toiduga (nt õunapüree) ja manustada patsiendile suu kaudu.

Ravimvormi vahetamine

Tableti- ja suspensioonvormi biosaadavuse võrdlusandmete alusel võib patsientidel üht ravimvormi teisega asendada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, karboksamiidi muude derivaatide (nt karbamasepiin, okskarbesepiin) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enesetapukavatsused

Mitme näidustuse puhul on epilepsiaavastaste toimeainetega ravitud patsientidel esinenud enesetapukavatsusi ja enesetapuga seotud käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on näidanud samuti enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemine eslikarbesepiinatsetaadi kasutamisel välistatud. Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsientidel (ja patsientide hooldajatel) tuleb soovitada enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise tekkimisel pidada nõu arstiga.

Närvisüsteemi häired

Eslikarbesepiinatsetaadiga on seostatud teatavaid kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, näiteks pearinglust ja unisust, mis võivad suurendada õnnetusjuhtumitest tulenevate vigastuste esinemissagedust.

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui ravi Zebinixiga otsustatakse katkestada, on soovitatav teha seda järk-järgult, et vähendada krampihoogude võimalikku sagenemise riski.

Nahareaktsioonid

Kliinilistes uuringutes epilepsiahaigetega tekkis 1,2%-l Zebinixiga ravitud üldpopulatsioonist kõrvaltoimena lööve. Zebinixi võtvatel patsientidel on teatatud urtikaaria ja angioödeemi juhtudest. Larüingealse ödeemiga seotud ülitundlikkus-/anafülaktilise reaktsiooni raames tekkinud angioödeem võib lõppeda surmaga. Ülitundlikkuse nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb eslikarbesepiinatsetaadi kasutamine katkestada ja alustada alternatiivset ravi.

Zebinixi turuletulekujärgsete kogemuste käigus on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Ravimi määramise ajal tuleb patsiente nähtudest ja sümptomitest teavitada ning neid nahareaktsioonide osas hoolikalt jälgida. Sellistele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb Zebinixi kasutamine kohe lõpetada ja kaaluda alternatiivse (asjakohase) ravi alustamist. Patsientidel, kellel tekivad sellised reaktsioonid, ei tohi Zebinixi enam kunagi kasutada.

HLA-B* 1502 alleel - hani hiina, tai ja teiste aasia päritolu populatsioonide seas

HLA-B* 1502 olemasolu hani hiina ja tai päritolu isikutel on tugevasti seotud Stevensi-Johnsoni sündroomiks (SJS) nimetatavate tõsiste nahareaktsioonide tekke riskiga nende patsientide ravimisel karbamasepiiniga. Eslikarbesepiinatsetaadi keemiline struktuur sarnaneb karbamasepiini omale ning seega on võimalik, et HLA-B*1502-positiivsetel inimestel võib eslikarbesepiinatsetaadiga ravimisel tekkida SJS-i risk. HLA-B*1502 kandja prevalentsus hani hiina ja tai populatsioonides on umbes 10%. Enne karbamasepiiniga või sarnase keemilise struktuuriga toimeainetega ravimist tuleb nendesse etnilistesse rühmadesse kuuluvaid inimesi võimalusel selle alleeli suhtes skriinida. Kui selle etnilise päritoluga patsientidel tuvastatakse HLA-B*1502 alleel, võib eslikarbesepiinatsetaadi kasutamist kaaluda ainult juhul, kui eeldatav kasu ületab riski.

Kuna see alleel on ka teistes Aasia populatsioonides väga prevalentne (nt Filipiinidel ja Malaisias rohkem kui 15%), võib kaaluda kõrge geneetilise riskiga populatsioonide testimist HLA-B*1502 olemasolu suhtes.

HLA-A*3101 alleeliga - euroopa ja jaapani päritolu populatsioonid

Mõnede andmete kohaselt on HLA-A*3101 euroopa ja jaapani päritolu inimeste puhul seotud kõrgeenenud riskiga karbamasepiini põhjustatud kutaansete kõrvaltoimete, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekroosi (TEN), ravimiallergiast põhjustatud eosinofiilia (*drug rash with eosinophilia*, DRESS) või vähetõsise ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) ja makulopapulaarse lööbe tekkeks.

HLA-A*3101 alleeli esinemissagedus erineb etniliste populatsioonide lõikes suurel määral. HLA-A*3101 alleeli prevalentsus on euroopa päritolu populatsioonides 2% kuni 5% ja jaapani päritolu populatsioonis 10%.

HLA-A*3101 alleeli olemasolul võib euroopa päritolu patsientidel karbamasepiini põhjustatud (enamasti vähetõsiste) nahareaktsioonide risk olla populatsiooni keskmise 5,0% asemel 26,0%; selle alleeli puudumisel võib risk olla 5,0% asemel 3,8%.

Selleks, et soovitada enne ravi karbamasepiiniga või sarnase keemilise struktuuriga ühenditega skriinimist HLA-A*3101 suhtes, on andmeid liiga vähe. Kui euroopa või jaapani päritolu patsiendil on teadaolevalt

HLA-A*3101 alleel, võib karbamasepiini või sarnase keemilise struktuuriga ühendite kasutamist kaaluda juhul, kui eeldatav kasu ületab riski.

Hüponatreemiat

Hüponatreemiat esines kõrvaltoimena 1,5%-l Zebinixiga ravitud patsientidest. Hüponatreemia on enamikul juhtudel asümptomaatiline, kuid sellega võivad kaasneda sellised kliinilised sümptomid nagu krampihoogude süvenemine, segasus ja teadvuse nõrgenemine. Eslikarbasepiinatsetaadi annuse suurenedes hüponatreemia esinemissagedus suurenes. Patsiente, kellel on hüponatreemiat põhjustav olemasolev neeruhaigus või kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad hüponatreemiat põhjustada (nt diureetikumid, desmopressiin, karbamasepiin), tuleb kontrollida enne ravi eslikarbasepiinatsetaadiga ja ravi ajal seerumi naatriumitasemeid. Seerumi naatriumitaset tuleb määrata ka hüponatreemia kliiniliste nähtude tekkimisel. Peale selle tuleb naatriumitasemeid määrata ka rutiinsete laboratoorsete uuringute käigus. Kliiniliselt asjakohase hüponatreemia tekkimisel tuleb eslikarbasepiinatsetaadi kasutamine katkestada.

PR intervall

Eslikarbasepiinatsetaadi kliinilistes uuringutes on täheldatud PR-intervalli pikenemisi. Haiguslike seisunditega (nt madal türoksiinitase, südame juhteteede häired) patsientide või teadaolevalt PR pikenemisega seostatavaid ravimeid kasutavate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja nende annust tuleb kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Patsientidel, kelle $CL_{CR} < 30$ ml/min, ei ole ravimit soovitatav kasutada ebapiisavate andmete tõttu.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kuna kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on vähe kliinilisi andmeid ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised ja kliinilised andmed puuduvad, peab eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olema ettevaatlik ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav seda kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Eslikarbasepiinatsetaati muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks, mis elimineerub põhiliselt glükuronidatsiooni teel. *In vitro* on eslikarbasepiin CYP3A4 ja UDP-glükuronüültransferaaside nõrk indutseerija. *In vivo* avaldas eslikarbasepiin indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel (nt simvastatiin). Võimalik, et koos eslikarbasepiinatsetaadiga kasutamisel on vaja suurendada valdavalt CYP3A4 abil metaboliseeritavate ravimite annuseid. Eslikarbasepiin võib *in vivo* avaldada indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt konjugeerimisel UDP-glükuronüültransferaaside abil. Ravi alustamisel või lõpetamisel Zebinixiga või annuse muutmisel võib kuluda ensüümide aktiivsuse uue tasemeni jõudmiseks 2 kuni 3 nädalat. Seda viivitust tuleb võtta arvesse Zebinixi kasutamisel vahetult enne teiste ravimite kasutamist, mille annust on vaja kohandada nende samaaegsel kasutamisel Zebinixiga, või samaaegsel kasutamisel nende ravimitega. Eslikarbasepiin avaldab CYP2C19-le inhibeerivat toimet. Seega võib tekkida koostoimeid suurtes annustes eslikarbasepiinatsetaadi manustamisel koos ravimitega, mida metaboliseerib põhiliselt CYP2C19 (nt fenütoin).

Koostoimed muude epilepsiaravimitega

Karbamasepiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes eslikarbamepiinatsetaadi (800 mg kord ööpäevas) ja karbamasepiini (400 mg kaks korda ööpäevas) koos manustamisel aktiivse metaboliidi eslikarbamepiini efektiivne kontsentratsioon keskmiselt 32%, tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimise tõttu. Muutusi karbamasepiini ega selle ainevahetussaaduse karbamasepiinepoksiidi efektiivses kontsentratsioonis ei täheldatud. Võimalik, et kasutamisel koos karbamasepiiniga on individuaalsest ravivastusest lähtuvalt vaja suurendada eslikarbamepiinatsetaadi annust. Patsiendiuuringute tulemused näitasid, et samaaegsel manustamisel on suurem järgmiste kõrvaltoimete risk: topelnägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus. Välistada ei saa ka muude karbamasepiini ja eslikarbamepiinatsetaadi samaaegsest manustamisest põhjustatud kõrvaltoimete sagenemist.

Fenütoiin

Uuringus tervete uuringus osalejatega vähenes eslikarbamepiinatsetaadi 1200 mg kasutamisel üks kord ööpäevas samaaegselt fenütoiiniga aktiivse metaboliidi eslikarbamepiini kontsentratsioon keskmiselt 31...33% võrra, mida põhjustas tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimine, ning suurenes fenütoiini kontsentratsioon keskmiselt 31...35% võrra, mida tõenäoliselt põhjustas CYP2C19 inhibeerimine. Võib osutada vajalikuks olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada eslikarbamepiinatsetaadi annust ja vähendada fenütoiini annust.

Lamotrigiin

Eslikarbamepiini ja lamotrigiini põhiline ainevahetusrada on glükuronidatsioon, mistõttu võib eeldada koostoime tekkimist. Uuring tervete uuringus osalejatega, kes kasutasid eslikarbamepiinatsetaadi 1200 mg üks kord ööpäevas, näitas keskmiselt vähest farmakokineetilist koostoimet (lamotrigiini tase vähenes 15% võrra) eslikarbamepiinatsetaadi ja lamotrigiini vahel, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Isikutevahelise varieeruvuse tõttu võib see toime siiski olla mõnel isikul kliiniliselt oluline.

Topiramaat

Uuringus tervete uuringus osalejatega eslikarbamepiinatsetaadi 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas samaaegselt topiramaadiga eslikarbamepiini kontsentratsioon oluliselt ei muutunud, kuid topiramaadi kontsentratsioon vähenes 18% võrra, tõenäoliselt topiramaadi biosaadavuse vähenemise tulemusena. Annust ei ole vaja kohandada.

Valproaat ja levetiratsetaam

Täiskasvanud langetõvehaigete III faasi uuringus näitas populatsiooni farmakokineetika analüüs, et manustamine koos valproaadi või levetiratsetaamiga eslikarbamepiini efektiivset kontsentratsiooni ei mõjutanud, kuid seda ei ole tavapäraste koostoimeuuringutega kontrollitud.

Okskarbamepiin

Eslikarbamepiinatsetaadi kasutamine samaaegselt okskarbamepiiniga ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada ülemäära kokkupuudet aktiivsete metaboliitidega.

Muud ravimid

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Eslikarbamepiinatsetaadi 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas uuringus osalenud naistele koos samaaegselt suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamisega vähenes levonorgestreeli ja etinüülöstradiooli süsteemne kontsentratsioon vastavalt keskmiselt 37% ja 42%, mida tõenäoliselt põhjustas CYP3A4 indutseerimine. Seega peavad fertiilses eas naised ravi ajal Zebinixiga ja pärast ravi lõpetamist kuni käesoleva menstruatsioonitsükli lõpuni kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Simvastatiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes simvastatiini manustamisel koos eslikarbamepiinatsetaadiga (800 mg kord ööpäevas) selle efektiivne süsteemne kontsentratsioon keskmiselt 50%, tõenäoliselt CYP3A4

indutseerimise tõttu. Võimalik, et kasutamisel koos eslikarbesepiinatsetaadiga tuleb suurendada simvastatiini annust.

Rosuvastatiin

Tervetel inimestel langes süsteemne ekspositsioon keskmiselt 36...39% manustamisel koos 1200 mg eslikarbatsepiinatsetaadiga kord ööpäevas. Selle languse mehhanism on teadmata, aga seda võib põhjustada rosuvastatiini tingitud transporterite aktiivsuse häire eraldi või kombinatsioonis ravimi metabolismi induktsiooniga.. Kuna kokkupuute ja ravimi aktiivsuse vaheline seos ei ole selge, on soovitatav ravivastuse (nt kolesteroolitaseme) jälgimine.

Varfariin

Eslikarbesepiinatsetaat 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas samaaegselt varfariiniga vähenes vähesel määral (23%), kuid statistiliselt oluliselt S-varfariini kontsentratsioon. R-varfariini farmakokineetikale ega hüübimisele see mõju ei avaldanud. Koostoime isikutevahelise varieeruvuse tõttu tuleb esimestel nädalatel pärast samaaegse ravi alustamist või lõpetamist varfariini ja eslikarbesepiinatsetaadiga pöörata tähelepanu rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule.

Digoksiin

Uuringus tervete osalejatega eslikarbesepiinatsetaat 1200 mg kasutamine üks kord ööpäevas digoksiini farmakokineetikat ei mõjutanud, mis näitas, et eslikarbesepiinatsetaat transporter P-glükoproteiini ei mõjuta.

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Eslikarbesepiinatsetaadi ja tritsükliliste antidepressantide vahelise struktuurilise seose tõttu on eslikarbesepiinatsetaadi ja MAOI-de koostoime teoreetiliselt võimalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldised riskid

On tõestatud, et epilepsiaravimeid kasutavate epilepsiahaigete naiste järglastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda sagedamini kui üldises populatsioonis, kus nende esinemissagedus on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini esineb huulelõhet, südame ja veresoonkonna väärarenguid ja neuraalsete defekte. Kõikidele epilepsiaavastast ravi saavatele fertiilses eas naistele, eriti aga rasedust planeerivatele ja rasedatele naistele tuleb anda erialast nõu nii kranihoogudest kui ka epilepsiaravist põhjustatud võimalikust ohust lootele. Epilepsia ravi järsku katkestamist tuleb vältida, kuna see võib põhjustada kranihooge, millel võivad olla tõsised tagajärjed nii naisele kui ka sündimata lapsele.

Raseduse ajal tuleb võimaluse korral eelistada epilepsia monoteeraapiat, kuna ravi mitme epilepsiaravimiga võib olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga võrreldes monoteeraapiaga, olenevalt kasutatavatest epilepsiaravimitest.

Epilepsiaavastast ravi kasutavate epilepsiahaigete emade lastel on täheldatud närvisüsteemi arenguhäireid. Eslikarbesepiinatsetaadi andmed selle riski kohta puuduvad.

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naised peavad kasutama eslikarbesepiinatsetaadiga ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Eslikarbesepiinatsetaadi on ebasoovitavad koostoimed suukaudsete kontratseptiividega. Seetõttu tuleb ravi ajal (ja kuni menstruatsioonitsükli lõpuni pärast ravi lõpetamist) kasutada teist efektiivset ja ohutut rasestumisvastast meetodit. Fertiilses eas naised tuleb nõustada teiste efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas. Kasutada tuleb vähemalt ühte efektiivset rasestumisvastast meetodit (nt emakasisene vahend) või kahte täiendavat rasestumisvastast meetodit, sealhulgas barjäärimeetodit. Rasestumisvastase meetodi valikul tuleb igal üksikjuhul hinnata individuaalseid asjaolusid ja arutada seda patsiendiga.

Eslikarbasepiinatsetaadiga seotud riskid

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3 jaotis "Fertiilsus"). Risk inimestel (sealhulgas rasked kaasasündinud väärarengud, närvisüsteemi arenguhäired ja muud reproduktiivtoksilised toimed) ei ole teada.

Eslikarbasepiinatsetaati ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui pärast alternatiivsete sobivate ravivõimaluste hoolikat kaalumist jõutakse otsusele, et ravist saadav kasu ületab riskid.

Kui eslikarbasepiinatsetaati kasutav naine rasestub või soovib rasestuda, tuleb Zebinixi kasutamine hoolikalt ümber hinnata. Tuleb kasutada minimaalset efektiivset annust ja eelistada võimaluse korral monoteraapiat, vähemalt kolmel esimesel raseduskuul. Patsiente tuleb teavitada võimalikust väärarengute riski suurenemisest ning võimaldada neile sünnieelset skriinimist.

Jälgimine ja ennetamine

Epilepsiaravimid võivad põhjustada foolhappevaegust, mis võib aidata kaasa loote väärarengu tekkimisele. Enne rasedust ja raseduse ajal on soovitatav kasutada foolhappe-toidulisandeid. Kuna nende lisandite kasutamise efektiivsust ei ole tõestatud, võib sünnieelse diagonoosimise võimalust pakkuda ka naistele, kes saavad lisaravi foolhappega.

Vastsündinul

Vastsündinutel on esinenud epilepsiaravimitest põhjustatud veritsemishäireid. Ettevaatusabinõuna tuleb manustada raseduse viimastel nädalatel ja vastsündinule ennetavalt K₁-vitamiini.

Imetamine

Ei ole teada, kas eslikarbasepiinatsetaat / metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomkatsetes on eslikarbasepiin eritunud rinnapiima. Ohtu imetatavale lapsele ei saa välistada, mistõttu ravi ajal eslikarbasepiinatsetaadiga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Eslikarbasepiinatsetaadi mõju kohta inimeste viljakusele andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud viljakushäireid pärast ravi eslikarbasepiinatsetaadiga (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zebinix mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinatega käsitsemise võimet. Mõnel patsiendil võivad tekkida pearinglus, unisus või nägemishäired, eelkõige ravi algul. Seepärast tuleb patsiente hoiatada, et ravim võib neil kahjustada masinate käsitsemiseks või autojuhtimiseks vajalikke füüsilisi ja/või vaimseid võimeid ning et neil ei ole soovitatav seda teha enne, kui on kindlaks määratud, et nende võime neid tegevusi sooritada ei ole kahjustatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes (täiendav ravi ja monoteraapia) raviti 2434 partsiaalsete krambihoogudega patsienti eslikarbasepiinatsetaadiga (1983 täiskasvanut ja 451 last) ning 51% tekkisid kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusastmega ja tekkisid valdavalt eslikarbasepiinatsetaadiga ravi esimeste nädalate jooksul.

Zebinixi puhul tuvastatud ohud on peamiselt klassipõhised annusest sõltuvad kõrvaltoimed. Täiskasvanud, epilepsiaga patsientidel läbiviidud platseebokontrolliga täiendava ravi uuringutes eslikarbasepiinatsetaati koos karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimiga võrdlevas aktiivse kontrollrühmaga ainuravimiuuringus

kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid pearinglus, unisus, peavalu ja iiveldus. Enamik kõrvaltoimetest tekkis < 3% mis tahes ravigruppi kuuluvatel uuritavatel.

Zebinixi turuletulekujärgsete kogemuste käigus on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete koondtabel

Kliinilistest uuringutest ning turuletulekujärgse järelevalve käigus kogutud andmeil eslikarbasepiinatsetaadiga seotud kõrvaltoimed on loetletud allolevas tabelis.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Zebinixiga seotud, ravist tingitud kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgse järelevalve andmetest

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			aneemia	trombotsütopeenia, leukopeenia
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			hüpotüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüponatreemia, söögiisu vähenemine	elektrolüütide tasakaaluhäire, dehüdratsioon, hüpokloreemia	antidiureetilise hormooni liignõrhistuse sarnane sündroom koos letargia, iivelduse, pearingluse, seerumi (vere) osmolaalsuse vähenemise, oksendamise, peavalu, segasusseisundi või muude neuroloogiliste nähtude ja sümptomitega
Psühhiaatrilised häired		unetus	psühhootiline häire, apaatia, depressioon, närvilisus, agitatsioon, ärrituvus, tähelepanematus/hüperaktiivsus, segasus, meeleolu kõikumised, nutmine, psühhomotoorne arenguhäire, ärevus	

Närvisüsteemi häired	pearinglus, unisus	peavalu, tähelepanu-häired, treemor, ataksia, tasakaaluhäire	koordinatsioonihäired, mäluhäire, amneesia, hüpersomnia, sedatsioon, afaasia, düsesteesia, düstoonia, letargia, parosmia, väikeaju sündroom, epilepsiahoog, perifeerne neuropaatia, nüstagm, kõnehäire, düsartria, põletustunne, paresteesia, migreen	
Silma kahjustused		diploopia, nägemise ähmastumine	nägemishäire, ostsillopsia, binokulaarne silmade liikumishäire, silmade hüperemia	
Kõrva ja labürindi kahjustused		vertiigo	hüpakuusia, tinnitus	
Südame häired			südamepekslemine, bradükardia	
Vaskulaarsed häired			hüpertensioon (sh hüpertensiivne kriis), hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus, perifeerne külmatunne	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			epistaksis, valu rindkeres	
Seedetrakti häired		iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	kõhukinnisus, düspepsia, gastriit, kõhuvalu, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhu distensioon, gingiviit, veriroe, hambavalu	pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			maksahäire	

Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahalööve	alopeesia, nahakuivus, hüperhidroos, erüteem, nahakahjustus, sügelus, allergiline nahapõletik	toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom), angioödeem, urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			müalgia, luu ainevahetuse häired, lihaskõrvaldus, valu jäsemetes	
Neerude ja kuseteede häired			kuseteede nakkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus, kõnnakuhäire, astenia	halb enesetunne, külmavärinad, perifeerne turse	
Uuringud		kehakaalu suurenemine	vererõhu langus, kehakaalu vähenemine, vererõhu tõus, vere naatriumisisalduse vähenemine, vere kloriidisisalduse vähenemine, osteokaltsiini sisalduse tõus, hematokriti taseme langus, hemoglobiinitaseme langus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			ravimi toksilisuse, kukkumine, terminaalne põletus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Silmade ja närvisüsteemi häired

Platseebokontrolliga uuringutes samaaegselt karbamasepiini ja eslikarbepiinatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati alljärgnevat kõrvaltoimeid: diploopia (11,4% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 2,4% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga), koordinatsioonihäired (6,7% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 2,7% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga) ja pearinglus (30,0% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 11,5% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga), vt lõik 4.5.

PR intervall

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisega kaasneb PR-intervalli pikenemine. Võivad tekkida PR-intervalli pikenemisega seotud kõrvaltoimed (nt AV blokaad, sünkoop, bradükardia).

Klassiga seotud kõrvaltoimed

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisega epilepsia raviskeemis platseebokontrolliga uuringutes ei tekkinud harvaesinevaid kõrvaltoimeid nagu luuüdi depressioon, anafülaktilised reaktsioonid, süsteemne erütematoosne luupus või rasked südame rütmihäired. Neid on aga esinenud okskarbasepiini kasutamisel. Seepärast ei saa nende tekkimist pärast ravi eslikarbasepiinatsetaadiga välistada.

Patsientidel, kes on saanud pikaajalist ravi sarnase struktuuriga antiepileptikumidega (karbamasepiin ja okskarbasepiin), on teatatud luu mineraaltiheduse languse, osteopeenia, osteoporoosi ja luumurdude juhtudest. Luu ainevahetust mõjutav mehhanism on välja selgitamata.

Lapsed

Platseebokontrolliga uuringutes 2...18-aastaste patsientidega, kellel esinesid osalised epilepsiahood (238 patsienti sai eslikarbasepiinatsetaati, 189 sai platseebot), ilmnes kõrvalmõjusid eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 35,7% patsientidel ja 19% platseeborühma patsientidel. Kõige sagedasemad kõrvalmõjud eslikarbasepiinatsetaadi rühmas olid topelnägemine (5,0%), unisus (8,0%) ja oksendamine (4,6%).

Eslikarbasepiinatsetaadi kõrvalmõjuprofiil oli eri vanuserühmades üldjoontes sarnane. Vanuserühmas 6...11 eluaastat olid kõige sagedasemad kõrvalmõjud enam kui kahel eslikarbasepiinatsetaati saanud patsiendil topelnägemine (9,5%), unisus (7,4%), pearinglus (6,3%), krambid (6,3%) ja iiveldus (3,2%); vanuserühmas 12...18 eluaastat aga unisus (7,4%), oksendamine (4,2%), topelnägemine (3,2%) ja väsimus (3,2%). Zebinixi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aastat ja alla selle ei ole veel tõestatud.

Eslikarbasepiinatsetaadi ohutusprofiil oli täiskasvanutel ja lastel üldjoontes sarnane, v.a ärevuse (sage, 1,3%) ja kõhuvalu (sage, 2,1%) osas, mis esinesid lastel sagedamini kui täiskasvanutel. Pearinglus, unisus, peapööritus, lihaskrambid, kõnnaku häired, väris, ataksia, tasakaaluhäired, ähmane nägemine, kõhulahtisus, lööve ja hüponatreemia esinesid lastel harvemini kui täiskasvanutel. Allergilist nahapõletikku (aeg-ajalt, 0,8%) kirjeldati ainult lastel.

III faasi uuringu avatud disainiga jätku-uuringutest saadud pikaajalised ohutusandmed laste kohta ühtisid ravimi teadaoleva ohutusprofiiliga ning uusi ohusignaale ei identifitseeritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Eslikarbasepiinatsetaadi üleannustamise korral täheldatud sümptomid on seotud eelkõige kesknärvisüsteemiga (nt erinevat tüüpi krampihood, epileptilised seisundid) ja südame häiretega (nt südame rütmihäired). Spetsiaalset antidooti ei ole teada. Vajaduse korral tuleb anda sümptomaatilist ja toetavat ravi. Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliite võib vajaduse korral efektiivselt kõrvaldada hemodialüüsiga (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, karboksamiidi derivaadid, ATC-kood: N03AF04

Toimemehhanism

Eslikarbasepiinatsetaadi täpne toimemehhanism on teadmata. *In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud siiski näitavad, et eslikarbasepiinatsetaat ja selle metaboliidid stabiliseerivad voltaatundlike naatriumkanalite inaktiveeritud olekut, välistades nende aktiveeritud oleku taastumist ja takistades neuronite korduvat aktiivsust.

Farmakodünaamiline toime

Eslikarbasepiinatsetaat ja selle aktiivsed metaboliidid hoidsid ära krampihoogude tekke mittekliinilistes mudelites, millega prognoositi ravimi krampidevastast efektiivsust inimesel. Inimestel avaldub eslikarbasepiinatsetaadi farmakoloogiline aktiivsus eelkõige aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini kaudu.

Kliiniline efektiivsus

Täiskasvanud

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust täiendava ravina on tõestatud neljas III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 1703 randomiseeritud täiskasvanud patsiendiga, kelle partsiaalsed epilepsiahood ei allunud ravile ühe kuni kolme samaaegselt kasutatud epilepsiaravimiga. Okskarbasepiini ja felbamaati ei lubatud neis uuringutes samaaegsete ravimitena kasutada. Eslikarbasepiinatsetaati testiti annustes 400 mg (ainult uuringutes -301 ja -302), 800 mg ja 1200 mg üks kord ööpäevas. Eslikarbasepiinatsetaat 800 mg üks kord ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas vähendasid epilepsiahoo sagedust 12-nädalase säilitava ravi ajal platseebost oluliselt efektiivsemalt. Uuringus osalejate osakaal, kellel krampihoogude esinemissagedus vähenes $\geq 50\%$ võrra (1581 analüüsitut), oli III faasi uuringutes platseeborühmas 19,3%, eslikarbasepiinatsetaati 400 mg/ööpäevas manustanud rühmas 20,8%, eslikarbasepiinatsetaati 800 mg/ööpäevas manustanud rühmas 30,5% ja eslikarbasepiinatsetaati 1200 mg/ööpäevas manustanud rühmas 35,3%.

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust ainuravimina näidati topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga (karbamasepiini kontrollitult vabastav ravim) uuringus, kus osales 815 randomiseeritud, esmakordselt diagnoositud partsiaalsete krampihoogudega täiskasvanud patsienti. Eslikarbasepiinatsetaati hinnati üks kord ööpäevas manustatavates 800 mg, 1200 mg ja 1600 mg annustes. Aktiivset võrdlusravimit, karbamasepiini kontrollitult vabastavat ravimit manustati kaks korda ööpäevas annustes 200 mg, 400 mg ja 600 mg. Kõik osalejad randomiseeriti madalaima annuse rühma ning suuremale annusele viidi üle ainult need osalejad, kellel tekkisid krampihood. 815 randomiseeritud patsiendist 401 raviti üks kord ööpäevas manustatava eslikarbasepiinatsetaadiga [271 patsienti (67,6%) jäid saama ravimit annuses 800 mg, 70 patsienti (17,5%) annuses 1200 mg ja 60 patsienti (15,0%) raviti annusega 1600 mg]. Esmases efektiivsusanalüüsis, kust väljalangenud arvati ravivastuseta osalejate hulka, oli 26-nädalasel hindamisperioodil krampihoogudeta osalejate osakaal eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 71,1% ja karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas 75,6% [keskmine riskierinevus -4,28%, 95% usaldusvahemik (-10,30; 1,74)]. 26-nädalase hindamisperioodi jooksul täheldatud ravitulemus püsis 1-aastase ravi kestel, kusjuures 64,7% eslikarbasepiinatsetaadi rühmas osalenuist ja 70,3% karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas osalenuist klassifitseeriti krampihoogudeta osalejatena [keskmine riskierinevus -5,46%, 95% usaldusvahemik (-11,88; 0,97)]. Ravi ebaõnnestumise (krampihoo tekkerisk) analüüsis, mis põhines kõrvaltoimeni kulunud aja hindamisel (Kaplan-Meieri analüüs ja Coxi regressioon), oli Kaplan-Meieri hinnanguline krampihoo tekkerisk hindamisperioodi lõpus karbamasepiini kasutamisel 0,06 ning eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel 0,12. 1. aasta lõpuks tõusis tekkeriski määr karbamasepiini kasutamisel väärtuseni 0,11 ning eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel väärtuseni 0,19 ($p = 0,0002$).

1 aasta möödumisel oli kõrvaltoimete tekke või efektiivsuse puudumise tõttu uuringust lahkumise tõenäosus eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 0,26 ja karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas 0,21.

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust üleminekuravimina monoterapiale hinnati kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus, kus osales 365 partsiaalsete krampihoogudega täiskasvanud patsienti.

Eslikarbasepiinatsetaati katsetati üks kord ööpäevas manustatavates 1200 mg ja 1600 mg annustes. Kogu 10-nädalase monoterapiaperioodi jooksul olid krampihoogude puudumise määrad ühes uuringus 7,6% (1600 mg) ja 8,3 % (1200 mg) ning teises uuringus 10,0% (1600 mg) ja 7,4% (1200 mg).

Eakad

Eslikarbasepiinatsetaadi ohutust ja efektiivsust partsiaalsete krampihoogude täiendava ravina eakatel hinnati ühes kontrollrühmata 26-nädalases uuringus, kus osales 72 eakat (vanuses ≥ 65 aastat). Andmed näitavad, et kõrvaltoimete esinemissagedus selles populatsioonis (65,3%) sarnaneb topeltpimedatesse epilepsiauuringutesse kaasatud üldpopulatsiooni omaga (66,8%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid pearinglus (12,5% osalejatest), unisus (9,7%), väsimus, krambid ja hüponatreemia (igat nähtu esines 8,3% osalejatest), ninaneelu põletik (6,9%) ja ülemiste hingamisteede nakkus (5,6%). 72-st uuringut alustanud osalejast 50 lõpetas 26-nädalase raviperioodi, mis vastab 69,4% retentsioonimääradele (kasutamise kohta eakatel vt lõik 4.2). Eakatele saadaolevate ainuravimiskeemide kohta on andmed piiratud.

Monoterapia uuringus raviti eslikarbasepiinatsetaadiga ainult üksikuid ($n = 27$) üle 65-aastaseid osalejaid.

Lapsed

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust ja ohutust osaliste epilepsiahoogude täiendava ravimina lastel uuriti ühes II faasi uuringus lastega vanuses 6...16 eluaastat ($N=123$) ja ühes III faasi uuringus lastega vanuses 2...18 eluaastat ($N=304$). Need olid topeltpimedad platseebokontrolliga uuringud 8-nädalase (uuring 208) ja 12-nädalase (uuring 305) säilitusraviga. Uuringus 208 oli kaks järgnevat täiendavat pikaajalist avatud disainiga jätku-uuringut (1 aasta II osas ja 2 aastat III osas) ning uuringus 305 oli neli järgnevat täiendavat pikaajalist avatud disainiga jätku-uuringut (1 aasta II, III ja IV osas ning 2 aastat V osas).

Eslikarbasepiinatsetaati uuriti annustes 20 ja 30 mg/kg ööpäevas, maksimumannusega 1200 mg/kg ööpäevas. Uuringus 208 oli sihtannus 30 mg/kg ööpäevas, uuringus 305 20 mg/kg ööpäevas. Vajadusel annuseid korrigeeriti vastavalt taluvusele ja ravivastusele.

II faasi uuringu topeltpimeda faasi sekundaarne eesmärk oli efektiivsuse hindamine. Standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine ravieelselt tasemelt säilitusravi aegseni oli oluliselt ($p < 0,001$) suurem eslikarbasepiinatsetaadi rühmas (-34,8%) kui platseeborühmas (-13,8%).

Eslikarbasepiinatsetaadi rühmas oli ravile allujaid (standarditud epilepsiahoo sageduse $\geq 50\%$ vähenemine) 42 patsienti (50,6%), platseeborühmas 10 patsienti (25,0%), vahe oli statistiliselt oluline ($p = 0,009$).

III faasi uuringus topeltpimedas faasis oli standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine eslikarbasepiinatsetaadi rühmas (-18,1% võrreldes ravieelsega) erinev platseeborühmast (-8,6% võrreldes ravieelsega), kuid statistiliselt ebaoluline ($p = 0,2490$). Eslikarbasepiinatsetaadi rühmas oli ravile allujaid (standarditud epilepsiahoo sageduse $\geq 50\%$ vähenemine) 41 patsienti (30,6%), platseeborühmas 40 patsienti (31,0%), vahe oli statistiliselt ebaoluline ($p = 0,9017$). Tagantjärele tehti III faasi uuringu andmete alamrühmaanalüüs, kus tulemused kihistati vanuse järgi ja üle 6 aasta vanuste rühma, ning annuse järgi. Üle 6 aastaste laste seas oli eslikarbasepiinatsetaadi rühmas ravile allujaid 36 patsienti (35%), platseeborühmas 29 patsienti (30,2%; $p = 0,4759$) ning standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine oli eslikarbasepiinatsetaadi rühmas suurem kui platseeborühmas (-24,4% vs -10,5%), see 13,9% vahe oli aga statistiliselt ebaoluline ($p = 0,1040$). Uuringus 305 tiitriti kokku 39% patsientidest maksimaalse võimaliku annuseni (30 mg/kg ööpäevas). Kui nende patsientide seast arvati välja 6-aastased ja nooremad, oli ravile allujaid eslikarbasepiinatsetaadi ja platseebo rühmades vastavalt 14 (48,3%) ja 11 (30,6%; $p=0,1514$). Ehkki nende tagantjärele tehtavate alamrühmaanalüüsides usaldusväärsus on piiratud, viitavad andmed mõju suurenemisele vanuse ja annusega.

III faasi uuringule järgnenud 1-aastases avatud disainiga jätku-uuringus (II osa) (ravikavatsusliku populatsiooni (ITT, *intention-to-treat*) eesmärkväärtuseks oli määratud $N = 225$) oli ravile reageerijate

kogumäär 46,7% (suurenedes järk-järgult 44,5%-lt (1. kuni 4. nädal) kuni 57,5%-ni (> 40. nädal). Standarditud epilepsiahoogude kogusageduse mediaan oli 6,1 (vähenedes 7,0-lt (1. kuni 4. nädal) kuni 4,0-ni (> 40. nädal), andes tulemuseks ravieelse tasemega võrreldes suhtelise muutuse mediaani -46,7%). Suhtelise muutuse mediaan oli suurem varem platseebot kasutanute rühmas (-51,4%) kui varem ESL-i kasutanute rühmas (-40,4%). Patsientide osakaal, kellel ravieelse tasemega võrreldes tekkis seisundi süvenemine (sagenemine $\geq 25\%$), oli 14,2%.

Järgnevas kolmes avatud disainiga jätku-uuringus (ITT eesmärkväärtus $N = 148$) oli üldine ravile reageerijate osakaal 26,6% võrreldes III...V osa uuringueelse tasemega (s.t II osa 4 viimase nädalaga). Standarditud epilepsiahoogude koguesinemissageduse mediaan oli 2,4 (andes tulemuseks -22,9%-lise suhtelise muutuse mediaani III...V osa uuringueelse tasemega võrreldes). Suhtelise vähenemise üldine mediaan oli I osas suurem ESL-iga ravitud patsientidel (-25,8%) kui platseeboga ravitud patsientidel (-16,4%). Patsientide üldine osakaal, kellel III...V osa uuringueelse tasemega võrreldes tekkis haiguse süvenemine (sagenemine $\geq 25\%$), oli 25,7%.

Uuringu I ja II osa läbinud 183-st patsiendist 152 kaasati III ossa. Uuringu topeltpimedas osas olid neist 65 patsienti kasutanud ESL-i ja 87 platseebot. V osa lõpuni osales ESL-ravi avatud disainiga rühmas 14 patsienti (9,2%). Kõige sagedam põhjus ravi katkestamiseks uuringu mis tahes osas oli sponsori soov (30 patsienti III osas [19,7% patsientidest, kes kaasati III ossa], 9 patsienti (V osas [9,6% patsientidest, kes kaasati IV ossa] ja 43 patsienti V osas [64,2% patsientidest, kes kaasati V ossa]).

Arvestades avatud disainiga ja kontrollrühmata uuringust saadud andmete piiranguid, siis pikaajaline reageerimine eslikarbasepiinatsetaadi säilis ka uuringu avatud disainiga osades.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zebinix läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pediaatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud partsiaalsete krampihoogudega epilepsia ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eslikarbasepiinatsetaadi muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks. Eslikarbasepiinatsetaadi tasemed vereplasmas jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantifitseerimispiiri. Eslikarbasepiini C_{max} saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust (t_{max}). Biosaadavus on eeldatavasti kõrge, sest uriiniga väljuvate metaboliitide hulk moodustas rohkem kui 90% eslikarbasepiinatsetaadi annusest.

Õunapüreega segatud ja koos veega suu kaudu manustatud eslikarbasepiini purustatud tableti biosaadavus (AUC ja C_{max}) on samaväärne võrreldes terve tabletiga.

Jaotumine

Eslikarbasepiini seondumine plasma valkudega on suhteliselt madal (< 40%) ja ravimi kontsentratsioonist sõltumatu. *In vitro* uuringud on näidanud, et varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi samaaegne kasutamine seondumist plasma valkudega asjakohaselt ei mõjutanud. Eslikarbasepiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud oluliselt varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi seondumist.

Biotransformatsioon

Eslikarbasepiinatsetaadi biotransformeerub kiiresti ja ulatuslikult oma põhiliseks aktiivseks metaboliidiks eslikarbasepiiniks hüdrolüütilise esmase metabolismi teel. Plasmakontsentratsioonid stabiilses olekus saavutatakse pärast 4- kuni 5-päevast annustamist üks kord päevas, mis vastab tegelikule poolväärtusajale ligikaudu 20...24 tundi. Uuringutes tervete osalejatega ja täiskasvanud epilepsiahaigetega oli eslikarbasepiini näiv poolväärtusaeg vastavalt 10...20 tundi ja 13...20 tundi. Vähemtähtsad plasmas sisalduvad metaboliidid

on R-likarbasepiin ja okskarbasepiin, mis osutusid aktiivseteks, ning eslikarbasepiinatsetaadi glükuroonhappe konjugaadid eslikarbasepiin, R-likarbasepiin ja okskarbasepiin.

Eslikarbasepiinatsetaati ei mõjuta oma metabolismi ega kliirensit.

Eslikarbasepiinatsetaati on nõrk CYP3A4 indutseerija ning omab inhibeerivat toimet CYP2C19-le (nagu märgitud lõigus 4.5).

Uuringutes eslikarbasepiini toime kohta värsketele inimese hepatotsüütidele täheldati UGT1A1 vahendatud glükuronidatsiooni vähest induktsiooni.

Eritumine

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eelkõige neerude kaudu eritumise teel muutumatul kujul ja glükuroniidkonjugaatidena. Eslikarbasepiin ja selle glükuroniid moodustavad kokku üle 90% kõikidest uriiniga erituvatest metaboliitidest, ligikaudu kaks kolmandikku muutumatul kujul ja kolmandik glükuroniidkonjugaadina.

Lineaarsus / mittelineaarsus

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetika on vahemikus 400...1200 mg nii tervetel uuringus osalejatel kui ka patsientidel lineaarne ja annusega proportsionaalne.

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetiline profiil eakatel patsientidel kreatiniini kliirensiga > 60 ml/min ei ole muutunud (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eritudes eelkõige neerude kaudu. Uuring kerge kuni raske neerukahjustusega täiskasvanutel näitas kliirensi sõltuvust neerufunktsioonist. Zebinixiga ravimisel on soovitatav kohandada annust täiskasvanutel ja üle 6 aastastel lastel, kelle kreatiniini kliirens on < 60 ml/min (vt lõik 4.2).

Eslikarbasepiinatsetaati ei soovitata kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat. Selles vanuses ei ole eliminatsioonimehhanismid veel saavutanud täielikku loomulikku aktiivsust.

Hemodialüüsiga eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid eemaldatakse plasmast.

Maksafunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ja metabolismi hinnati tervetel uuringus osalejatel ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel pärast korduvate suukaudsete annuste manustamist. Mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 4.2).

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Sugu

Uuringutes tervete osalejate ja patsientidega sugu eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud.

Lapsed

Analoogselt täiskasvanutega muundub eslikarbasepiinatsetaat lastel ulatuslikult eslikarbasepiiniks. Eslikarbasepiinatsetaadi plasmakontsentratsioonid jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantitatiivse määramise piiri. Eslikarbasepiini $C_{\max}$ saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust ($t_{\max}$). On näidatud, et kehakaal mõjutab nii jaotusruumala kui kliirensit. Lisaks ei saa välistada vanuse kehakaalust sõltumatut mõju eslikarbasepiinatsetaadi kliirensile, eriti noorimas vanuserühmas (2-6 eluaastat).

Lapsed vanuses 6 aastat ja alla selle

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et laste alamrühm vanusega 2...6 aastat vajab üle 6 aastaste laste 20 ja 30 mg/kg ööpäevaannustele vastava ekspositsiooni saavutamiseks vastavalt 27.5 mg/kg ja 40 mg/kg ööpäevaannuseid.

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et annustega 20 ja 30 mg/kg ööpäevas saavutatakse üle 6 aastastel lastel sarnane süsteemne saadavus, nagu kord ööpäevas vastavalt 800 mg ja 1200 mg saavatel täiskasvanutel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed tekkisid eslikarbasepiini (eslikarbasepiinatsetaadi põhiline ja farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit) kliinilistest kontsentratsioonitasemetest tunduvalt madalamatel kontsentratsioonitasemetel. Seega ei ole ohutuspiiri kontsentratsioonide võrdlemisega kindlaks määratud.

Rottide korduvtoksilisuse uuringutes täheldati nefrotoksilisust, kuid mitte uuringutes hiirte või koertega, ning see on kooskõlas ka spontaanse kroonilise progresseeruva nefropaatia ägenemisega sellel loomaliigil.

Korduvtoksilisuse uuringutes hiirte ja rottidega täheldati ka maksa tsentrilobulaarset hüpertroofiat ning hiirte kartsinogeensuse uuringus maksatuumorite esinemissageduse suurenemist; need leiud on kooskõlas maksa mikrosomaalsete ensüümide indutseerimisega, mis on toime, mida ei ole täheldatud eslikarbasepiinatsetaati kasutanud patsientidel.

Uuringud noorloomadega

Korduvtoksilisuse uuringutes noorte koertega oli mürgisusprofiil ligikaudu samasugune nagu täiskasvanud loomadel. 10-kuulises uuringus täheldati emasloomadel kõrgetel annustel, aga laste kliinilistest kontsentratsioonidest madalamatel tasemetel nimmelülide ja/või reieluu mineraalainesisalduse, luupindala ja/või luutiheduse vähenemist.

Eslikarbasepiinatsetaadi genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Emasrottidel täheldati viljakushäireid; ka hiirte sigivusuuringus täheldatud implantatsioonide ja elus embrüode arvu kahanemine võib näidata mõju emaslooma viljakusele; kollaskehade arvu samas ei uuritud. Eslikarbasepiinatsetaati ei olnud rottidel ega küülikutel teratogeenne, kuid tekitas luustikupatoloogiaid hiirtel. Embrüotoksilisuse uuringutes täheldati hiirtel, rottidel ja küülikutel emasloomale toksilistel annustel hilinenud luustumist, lootekaalu vähenemist ning kergete luustiku ja siseelundite patoloogiate esinemissageduse tõusu. Hiirte ja rottide peri- ja postnataalsetes uuringutes täheldati F1-põlvkonna sugulise arengu hilinemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

povidoon K 29/32
kroscarmelloosnaatrium
magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium- või alumiinium/PVC-blistrid pappkarpides, mis sisaldavad 20, 30, 60 või 90 tabletti ja multipakendis 180 (2 karpi, mis sisaldavad 90) tabletti.

Pappkarbis lastekindla polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid, milles on 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. aprill 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. jaanuar 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 50 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 50mg eslikarbasepiinatsetaati.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 2,0 mg metüülparahüdrosübensoati (E218) ja ligikaudu 0,00001 mg sulfiteid.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon.

Valkjas või valge suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zebinix on näidustatud:

- monoteraapiana esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutele, kellel esineb partsiaalseid krambihooget sekundaarse generaliseerumisega või ilma;
- täiendava ravina täiskasvanutele, noorukitele ja üle 6 aastastele lastele, kellel esineb partsiaalseid krambihooget sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Zebinixi võib võtta ainuravimina või lisada juba kasutusel olevale krambivastasele ravile. Soovitatav algannus on 400 mg üks kord ööpäevas, mis tuleb ühe või kahe nädala pärast suurendada 800 mg-ni üks kord ööpäevas. Annust võib olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada 1200 mg-ni üks kord ööpäevas. Mõnedel ainuravimiskeemil olevatel patsientidel võib olla kasu üks kord ööpäevas manustatavast 1600 mg annusest (vt lõik 5.1).

Erirühmad

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik tingimusel, et neerufunktsioon ei ole häiritud. Kuna 1600 mg annuse ainuravimiskeemil olevatel eakatel on andmed väga piiratud, ei ole see annus nimetatud ravirühmas soovitatav.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerukahjustusega patsientide (täiskasvanute ja üle 6 aastaste laste) ravimisel peab olema ettevaatlik ning nende annust tuleb kohandada olenevalt neerukliirensist (CL_{CR}) järgmiselt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: annuse kohandamine ei ole vajalik;
- $CL_{CR} 30\text{--}60$ ml/min: algannus 200 mg (või üle 6 aastastel lastel 5 mg/kg) kord ööpäevas või 400 mg (või üle 6 aastastel lastel 10 mg/kg) üle päeva 2 nädala jooksul, seejärel annus 400 mg (või üle 6 aastastel lastel 10 mg/kg) üks kord ööpäevas. Olenevalt individuaalsest ravivastusest võib annust suurendada;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: raske neerukahjustusega patsientidel ei ole kasutamine soovitatav, kuna andmeid on ebapiisavalt.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eslikarbesepiinatsetaadi farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2), mistõttu kasutamine neil patsientidel ei ole soovitatav.

Lapsed

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Soovitatav algannus on 10 mg/kg üks kord ööpäevas. Annust tuleb sõltuvalt individuaalsest ravivastusest iga ühe või kahe nädala tagant 10 mg/kg kaupa suurendada koguseni 30 mg/kg ööpäevas. Maksimumannus on 1200 mg kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Lapsed kehakaaluga ≥ 60 kg

Lastel kehakaaluga 60 kg või üle selle tuleks kasutada täiskasvanute annuseid.

Eslikarbesepiinatsetaadi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 aastat ja alla selle ei ole veel tõestatud. Praegu saadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Zebinixi võib võtta koos toiduga või ilma.

Ravimvormi vahetamine

Tableti- ja suspensioonvormi biosaadavuse võrdlusandmete alusel võib patsientidel üht ravimvormi teisega asendada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, karboksamiidi muude derivaatide (nt karbamasepiin, okskarbesepiin) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enesetapukavatsused

Mitme näidustuse puhul on epilepsiaavastaste toimeainetega ravitud patsientidel esinenud enesetapukavatsusi ja enesetapuga seotud käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on näidanud samuti enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise riski vähest suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada ning kättesaadavate andmete kohaselt ei ole selle riski suurenemine eslikarbesepiinatsetaadi kasutamisel välistatud. Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapukavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise suhtes ning kaaluda sobivat ravi. Patsientidel (ja

patsientide hooldajatel) tuleb soovitada enesetapakavatsuste ja enesetapuga seotud käitumise tekkimisel pidada nõu arstiga.

Närvisüsteemi häired

Eslikarbesepiinatsetaadiga on seostatud teatavaid kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, näiteks pearinglust ja unisust, mis võivad suurendada õnnetusjuhtumitest tulenevate vigastuste esinemissagedust.

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui ravi Zebinixiga otsustatakse katkestada, on soovitatav teha seda järk-järgult, et vähendada krampihoogude võimalikku sagenemise riski.

Nahareaktsioonid

Kliinilistes uuringutes epilepsiahaigetega tekkis 1,2%-l Zebinixiga ravitud üldpopulatsioonist kõrvaltoimena lööve. Zebinixi võtvatel patsientidel on teatatud urtikaaria ja angioödeemi juhtudest. Larüngaalse ödeemiga seotud ülitundlikkus-/anafülaktilise reaktsiooni raames tekkinud angioödeem võib lõppeda surmaga.

Ülitundlikkuse nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb eslikarbesepiinatsetaadi kasutamine katkestada ja alustada alternatiivset ravi.

Zebinixi turuletulekujärgsete kogemuste käigus on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Ravimi määramise ajal tuleb patsiente nähtudest ja sümptomitest teavitada ning neid nahareaktsioonide osas hoolikalt jälgida. Sellistele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb Zebinixi kasutamine kohe lõpetada ja kaaluda alternatiivse (asjakohase) ravi alustamist. Patsientidel, kellel tekivad sellised reaktsioonid, ei tohi Zebinixi enam kunagi kasutada.

HLA-B* 1502 alleel - hani hiina, tai ja teiste aasia päritolu populatsioonide seas

HLA-B* 1502 olemasolu hani hiina ja tai päritolu isikutel on tugevasti seotud Stevensi-Johnsoni sündroomiks (SJS) nimetatavate tõsiste nahareaktsioonide tekke riskiga nende patsientide ravimisel karbamasepiiniga. Eslikarbesepiinatsetaadi keemiline struktuur sarnaneb karbamasepiini omale ning seega on võimalik, et HLA-B*1502-positiivsetel inimestel võib eslikarbesepiinatsetaadiga ravimisel tekkida SJS-i risk. HLA-B*1502 kandja prevalentsus hani hiina ja tai populatsioonides on umbes 10%. Enne karbamasepiiniga või sarnase keemilise struktuuriga toimeainetega ravimist tuleb nendesse etnilistesse rühmadesse kuuluvaid inimesi võimalusel selle alleeli suhtes skriinida. Kui selle etnilise päritoluga patsientidel tuvastatakse HLA-B*1502 alleel, võib eslikarbesepiinatsetaadi kasutamist kaaluda ainult juhul, kui eeldatav kasu ületab riski.

Kuna see alleel on ka teistes Aasia populatsioonides väga prevalentne (nt Filipiinidel ja Malaisias rohkem kui 15%), võib kaaluda kõrge geneetilise riskiga populatsioonide testimist HLA-B*1502 olemasolu suhtes.

HLA-A*3101 alleeliga - euroopa ja jaapani päritolu populatsioonid

Mõnede andmete kohaselt on HLA-A*3101 euroopa ja jaapani päritolu inimeste puhul seotud kõrgeenenud riskiga karbamasepiini põhjustatud kutaansete kõrvaltoimete, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekroosi (TEN), ravimiallergiast põhjustatud eosinofiilia (*drug rash with eosinophilia*, DRESS) või vähetõsise ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) ja makulopapulaarse lööbe tekkeks.

HLA-A*3101 alleeli esinemissagedus erineb etniliste populatsioonide lõikes suurel määral. HLA-A*3101 alleeli prevalentsus on euroopa päritolu populatsioonides 2% kuni 5% ja jaapani päritolu populatsioonis 10%.

HLA-A*3101 alleeli olemasolul võib euroopa päritolu patsientidel karbamasepiini põhjustatud (enamasti vähetõsiste) nahareaktsioonide risk olla populatsiooni keskmise 5,0% asemel 26,0%; selle alleeli puudumisel võib risk olla 5,0% asemel 3,8%.

Selleks, et soovitada enne ravi karbamasepiiniga või sarnase keemilise struktuuriga ühenditega skriinimist HLA-A*3101 suhtes, on andmeid liiga vähe. Kui euroopa või jaapani päritolu patsiendil on teadaolevalt HLA-A*3101 alleel, võib karbamasepiini või sarnase keemilise struktuuriga ühendite kasutamist kaaluda juhul, kui eeldatav kasu ületab riski.

Hüponatreemiat

Hüponatreemiat esines kõrvaltoimena 1,5%-l Zebinixiga ravitud patsientidest. Hüponatreemia on enamikul juhtudel asümptomaatiline, kuid sellega võivad kaasneda sellised kliinilised sümptomid nagu krambihoogude süvenemine, segasus ja teadvuse nõrgenemine. Eslikarbasepiinatsetaadi annuse suurenedes hüponatreemia esinemissagedus suurenes. Patsiente, kellel on hüponatreemiat põhjustav olemasolev neeruhaigus või kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad hüponatreemiat põhjustada (nt diureetikumid, desmopressiin, karbamasepiin), tuleb kontrollida enne ravi eslikarbasepiinatsetaadiga ja ravi ajal seerumi naatriumitasemeid. Seerumi naatriumitaset tuleb määrata ka hüponatreemia kliiniliste nähtude tekkimisel. Peale selle tuleb naatriumitasemeid määrata ka rutiinsete laboratoorsete uuringute käigus. Kliiniliselt asjakohase hüponatreemia tekkimisel tuleb eslikarbasepiinatsetaadi kasutamine katkestada.

PR intervall

Eslikarbasepiinatsetaadi kliinilistes uuringutes on täheldatud PR-intervalli pikenemisi. Haiguslike seisunditega (nt madal türoksiinitase, südame juhteteede häired) patsientide või teadaolevalt PR pikenemisega seostatavaid ravimeid kasutavate patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja nende annust tuleb kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Patsientidel, kelle $CL_{CR} < 30$ ml/min, ei ole ravimit soovitatav kasutada ebapiisavate andmete tõttu.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kuna kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on vähe kliinilisi andmeid ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised ja kliinilised andmed puuduvad, peab eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olema ettevaatlik ning raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav seda kasutada.

Zebinix'i suukaudne suspensioon sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone (sh hiliseid) ja sulfiteid, mis harvadel juhtudel võivad põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone ja hingamisteede spasme.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Eslikarbasepiinatsetaat muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks, mis elimineerub põhiliselt glükuronidatsiooni teel. *In vitro* on eslikarbasepiin CYP3A4 ja UDP-glükuronüültransferaaside nõrk indutseerija. *In vivo* avaldas eslikarbasepiin indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt CYP3A4 vahendusel (nt simvastatiin). Võimalik, et koos eslikarbasepiinatsetaadiga kasutamisel on vaja suurendada valdavalt CYP3A4 abil metaboliseeritavate ravimite annuseid. Eslikarbasepiin võib *in vivo* avaldada indutseerivat toimet nende ravimite metabolismile, mis elimineeritakse põhiliselt konjugeerimisel UDP-glükuronüültransferaaside abil. Ravi alustamisel või lõpetamisel Zebinixiga või annuse muutmisel võib kuluda ensüümide aktiivsuse uue tasemeni jõudmiseks 2

kuni 3 nädalat. Seda viivitust tuleb võtta arvesse Zebinixi kasutamisel vahetult enne teiste ravimite kasutamist, mille annust on vaja kohandada nende samaaegsel kasutamisel Zebinixiga, või samaaegsel kasutamisel nende ravimitega. Eslikarbasepiin avaldab CYP2C19-le inhibeerivat toimet. Seega võib tekkida koostoimeid suurtes annustes eslikarbasepiinatsetaadi manustamisel koos ravimitega, mida metaboliseerib põhiliselt CYP2C19 (nt fenütoiin).

Koostoimed muude epilepsiaravimitega

Karbamasepiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes eslikarbasepiinatsetaadi (800 mg kord ööpäevas) ja karbamasepiini (400 mg kaks korda ööpäevas) koos manustamisel aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini efektiivne kontsentratsioon keskmiselt 32%, tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimise tõttu. Muutusi karbamasepiini ega selle ainevahetussaaduse karbamasepiinepoksiidi efektiivses kontsentratsioonis ei täheldatud. Võimalik, et kasutamisel koos karbamasepiiniga on individuaalsest ravivastusest lähtuvalt vaja suurendada eslikarbasepiinatsetaadi annust. Patsiendiuuringute tulemused näitasid, et samaaegsel manustamisel on suurem järgmiste kõrvaltoimete risk: topeltnägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus. Vältida ei saa ka muude karbamasepiini ja eslikarbasepiinatsetaadi samaaegsest manustamisest põhjustatud kõrvaltoimete sagenemist.

Fenütoiin

Uuringus tervete uuringus osalejatega vähenes eslikarbasepiinatsetaadi 1200 mg kasutamisel üks kord ööpäevas samaaegselt fenütoiiniga aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini kontsentratsioon keskmiselt 31...33% võrra, mida põhjustas tõenäoliselt glükuronidatsiooni indutseerimine, ning suurenes fenütoiini kontsentratsioon keskmiselt 31...35% võrra, mida tõenäoliselt põhjustas CYP2C19 inhibeerimine. Võib osutuda vajalikuks olenevalt individuaalsest ravivastusest suurendada eslikarbasepiinatsetaadi annust ja vähendada fenütoiini annust.

Lamotrigiin

Eslikarbasepiini ja lamotrigiini põhiline ainevahetusrada on glükuronidatsioon, mistõttu võib eeldada koostoime tekkimist. Uuring tervete uuringus osalejatega, kes kasutasid eslikarbasepiinatsetaati 1200 mg üks kord ööpäevas, näitas keskmiselt vähest farmakokineetilist koostoimet (lamotrigiini tase vähenes 15% võrra) eslikarbasepiinatsetaadi ja lamotrigiini vahel, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Isikutevahelise varieeruvuse tõttu võib see toime siiski olla mõnel isikul kliiniliselt oluline.

Topiramaat

Uuringus tervete uuringus osalejatega eslikarbasepiinatsetaadi 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas samaaegselt topiramaadiga eslikarbasepiini kontsentratsioon oluliselt ei muutunud, kuid topiramaadi kontsentratsioon vähenes 18% võrra, tõenäoliselt topiramaadi biosaadavuse vähenemise tulemusena. Annust ei ole vaja kohandada.

Valproaat ja levetiratsetaam

Täiskasvanud langetõvehaigete III faasi uuringus näitas populatsiooni farmakokineetika analüüs, et manustamine koos valproaadi või levetiratsetaamiga eslikarbasepiini efektiivset kontsentratsiooni ei mõjutanud, kuid seda ei ole tavapäraste koostoimeuuringutega kontrollitud.

Okskarbasepiin

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamine samaaegselt okskarbasepiiniga ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada ülemäära kokkupuudet aktiivsete metaboliitidega.

Muud ravimid

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Eslikarbasepiinatsetaadi 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas uuringus osalenud naistele koos samaaegselt suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamisega vähenes levonorgestreeli ja etinüllöstradioli süsteemne kontsentratsioon vastavalt keskmiselt 37% ja 42%, mida tõenäoliselt põhjustas

CYP3A4 indutseerimine. Seega peavad fertiilses eas naised ravi ajal Zebinixiga ja pärast ravi lõpetamist kuni käesoleva menstruatsioonitsükli lõpuni kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Simvastatiin

Uuringus tervete katsealustega vähenes simvastatiini manustamisel koos eslikarbasepiinatsetaadiga (800 mg kord ööpäevas) selle efektiivne süsteemne kontsentratsioon keskmiselt 50%, tõenäoliselt CYP3A4 indutseerimise tõttu. Võimalik, et kasutamisel koos eslikarbasepiinatsetaadiga tuleb suurendada simvastatiini annust.

Rosuvastatiin

Tervetel inimestel langes süsteemne ekspositsioon keskmiselt 36...39% manustamisel koos 1200 mg eslikarbasepiinatsetaadiga kord ööpäevas. Selle languse mehhanism on teadmata, aga seda võib põhjustada rosuvastatiinist tingitud transporterite aktiivsuse häire eraldi või kombinatsioonis ravimi metabolismi induktiooniga. Kuna kokkupuute ja ravimi aktiivsuse vaheline seos ei ole selge, on soovitatav ravivastuse (nt kolesteroolitaseme) jälgimine.

Varfariin

Eslikarbasepiinatsetaat 1200 mg manustamisel üks kord ööpäevas samaaegselt varfariiniga vähenes vähesel määral (23%), kuid statistiliselt oluliselt S-varfariini kontsentratsioon. R-varfariini farmakokineetikale ega hüübimisele see mõju ei avaldanud. Koostoime isikutevahelise varieeruvuse tõttu tuleb esimestel nädalatel pärast samaaegse ravi alustamist või lõpetamist varfariini ja eslikarbasepiinatsetaadiga pöörata tähelepanu rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule.

Digoksiin

Uuringus tervete osalejatega eslikarbasepiinatsetaat 1200 mg kasutamine üks kord ööpäevas digoksiini farmakokineetikat ei mõjutanud, mis näitas, et eslikarbasepiinatsetaat transporter P-glükoproteiini ei mõjuta.

Monoaminoooksüdaasi inhibiitorid (MAOI)

Eslikarbasepiinatsetaadi ja tritsükliliste antidepressantide vahelise struktuurilise seose tõttu on eslikarbasepiinatsetaadi ja MAOI-de koostoime teoreetiliselt võimalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldised riskid

On tõestatud, et epilepsiaravimeid kasutavate epilepsiahaigete naiste järglastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda sagedamini kui üldises populatsioonis, kus nende esinemissagedus on ligikaudu 3%. Kõige sagedamini esineb huulelõhet, südame ja veresoontkonna väärarenguid ja neuraaltoru defekte. Kõikidele epilepsiaavastast ravi saavatele fertiilses eas naistele, eriti aga rasedust planeerivatele ja rasedatele naistele tuleb anda erialast nõu nii krampihoogudest kui ka epilepsiaravist põhjustatud võimalikust ohust lootele. Epilepsia ravi järsku katkestamist tuleb vältida, kuna see võib põhjustada krampihooge, millel võivad olla tõsised tagajärjed nii naisele kui ka sündimata lapsele.

Raseduse ajal tuleb võimaluse korral eelistada epilepsia monoterapiat, kuna ravi mitme epilepsiaravimiga võib olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga võrreldes monoterapiaga, olenevalt kasutatavatest epilepsiaravimitest.

Epilepsiaavastast ravi kasutavate epilepsia emade lastel on täheldatud närvisüsteemi arenguhäireid. Eslikarbasepiinatsetaadi andmed selle riski kohta puuduvad.

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naised peavad kasutama eslikarbasepiinatsetaadiga ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Eslikarbasepiinatsetaadi on ebasoovitavad koostoimed suukaudsete kontratseptiividega. Seetõttu

tuleb ravi ajal (ja kuni menstruatsioonitsükli lõpuni pärast ravi lõpetamist) kasutada teist efektiivset ja ohutut rasestumisvastast meetodit. Fertiilses eas naised tuleb nõustada teiste efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas. Kasutada tuleb vähemalt ühte efektiivset rasestumisvastast meetodit (nt emakasisene vahend) või kahte täiendavat rasestumisvastast meetodit, sealhulgas barjäärimeetodit. Rasestumisvastase meetodi valikul tuleb igal üksikjuhul hinnata individuaalseid asjaolusid ja arutada seda patsiendiga.

Eslikarbasepiinatsetaadiga seotud riskid

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3 jaotis "Fertiilsus"). Risk inimestel (sealhulgas rasedad kaasuündinud väärengud, närvisüsteemi arenguhäired ja muud reproduktiivtoksilised toimed) ei ole teada.

Eslikarbasepiinatsetaati ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui pärast alternatiivsete sobivate ravivõimaluste hoolikat kaalumist jõutakse otsusele, et ravist saadav kasu ületab riskid.

Kui eslikarbasepiinatsetaati kasutav naine rasestub või soovib rasestuda, tuleb Zebinixi kasutamine hoolikalt ümber hinnata. Tuleb kasutada minimaalset efektiivset annust ja eelistada võimaluse korral monoteeraapiat, vähemalt kolmel esimesel raseduskuul. Patsiente tuleb teavitada võimalikust väärengute riski suurenemisest ning võimaldada neile sünnieelset skriinimist.

Jälgimine ja ennetamine

Epilepsiaravimid võivad põhjustada foolhappevaegust, mis võib aidata kaasa loote väärengu tekkimisele. Enne rasedust ja raseduse ajal on soovitatav kasutada foolhappe-toidulisandeid. Kuna nende lisandite kasutamise efektiivsust ei ole tõestatud, võib sünnieelse diagoosimise võimalust pakkuda ka naistele, kes saavad lisaravi foolhappega.

Vastsündinul

Vastsündinutel on esinenud epilepsiaravimite põhjustatud veritsemishäireid. Ettevaatusabinõuna tuleb manustada raseduse viimastel nädalatel ja vastsündinule ennetavalt K₁-vitamiini.

Imetamine

Ei ole teada, kas eslikarbasepiinatsetaat / metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomkatsetes on eslikarbasepiin eritunud rinnapiima. Ohtu imetatavale lapsele ei saa välistada, mistõttu ravi ajal eslikarbasepiinatsetaadiga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Eslikarbasepiinatsetaadi mõju kohta inimeste viljakusele andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud viljakushäireid pärast ravi eslikarbasepiinatsetaadiga (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zebinix mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinatega käsitsemise võimet. Mõnel patsiendil võivad tekkida pearinglus, unisus või nägemishäired, eelkõige ravi algul. Seepärast tuleb patsiente hoiatada, et ravim võib neil kahjustada masinate käsitsemiseks või autojuhtimiseks vajalikke füüsilisi ja/või vaimseid võimeid ning et neil ei ole soovitatav seda teha enne, kui on kindlaks määratud, et nende võimeid neid tegevusi sooritada ei ole kahjustatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes (täiendav ravi ja monoteeraapia) raviti 2434 partsiaalsete krambihoogudega patsienti eslikarbasepiinatsetaadiga (1983 täiskasvanut ja 451 last) ning 51% tekkisid kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusastmega ja tekkisid valdavalt eslikarbasepiinatsetaadiga ravi esimeste nädalate jooksul.

Zebinixi puhul tuvastatud ohud on peamiselt klassipõhised annusest sõltuvad kõrvaltoimed. Täiskasvanud epilepsiaga patsientidel läbiviidud platseebokontrolliga täiendava ravi uuringutes eslikarbasepiinatsetaati koos karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimiga võrdlevas aktiivse kontrollrühmaga ainuravimiuuringus kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid pearinglus, unisus, peavalu ja iiveldus. Enamik kõrvaltoimetest tekkis < 3% mis tahes ravigruppi kuuluvatel uuritavatel.

Zebinixi turuletulekujärgsete kogemuste käigus on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete koondtabel

Kliinilistest uuringutest ning turuletulekujärgse järelevalve käigus kogutud andmeil eslikarbasepiinatsetaadiga seotud kõrvaltoimed on loetletud allolevas tabelis.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Zebinixiga seotud, ravist tingitud kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgse järelevalve andmetest

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			aneemia	trombotsütopeenia, leukopeenia
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			hüpötüreoidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüponatreemia, söögiisu vähenemine	elektrolüütide tasakaaluhäire, dehüdratsioon, hüpokloreemia	antidiureetilise hormooni liignõristuse sarnane sündroom koos letargia, iivelduse, pearingluse, seerumi (vere) osmolaalsuse vähenemise, oksendamise, peavalu, segasusseisundi või muude neuroloogiliste nähtude ja sümptomitega

Psühhiaatrilised häired		unetus	psühhootiline häire, apaatia, depressioon, närvilisus, agitatsioon, ärrituvus, tähelepanematus/hüper-aktiivsus, segasus, meeleolu kõikumised, nutmine, psühhomotoorne arenguhäire, ärevus	
Närvisüsteemi häired	pearinglus, unisus	peavalu, tähelepanu-häired, treemor, ataksia, tasakaaluhäire	koordinatsioonihäired, mäluhäire, amneesia, hüpersomnia, sedatsioon, afaasia, düsesteesia, düstoonia, letargia, parosmia, väikeaju sündroom, epilepsiahoog, perifeerne neuropaatia, nüstagm, kõnehäire, düsartria, põletustunne, paresteesia, migreen	
Silma kahjustused		diploopia, nägemise ähmastumine	nägemishäire, ostsillopsia, binokulaarne silmade liikumishäire, silmade hüperemia	
Kõrva ja labürindi kahjustused		vertiigo	hüpakuusia, tinnitus	
Südame häired			südamepekslemine, bradükardia	
Vaskulaarsed häired			hüpertensioon (sh hüpertensiivne kriis), hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus, perifeerne külmatunne	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			epistaksis, valu rindkeres	
Seedetrakti häired		iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	kõhukinnisus, düspepsia, gastriit, kõhuvalu, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhu distensioon, gingiviit, veriroe, hambavalu	pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			maksahäire	

Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahalööve	alopeetsia, nahakuivus, hüperhidroos, erüteem, nahakahjustus, sügelus, allergiline nahapõletik	toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom), angioödeem, urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			müalgia, luu ainevahetuse häired, lihasnõrkus, valu jäsemetes	
Neerude ja kuseteede häired			kuseteede nakkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus, kõnnakuhäire, astenia	halb enesetunne, külmavärinad, perifeerne turse	
Uuringud		kehakaalu suurenemine	vererõhu langus, kehakaalu vähenemine, vererõhu tõus, vere naatriumisisalduse vähenemine, vere kloriidisisalduse vähenemine, osteokaltsiiniisisalduse tõus, hematokriti taseme langus, hemoglobiinitaseme langus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			ravimi toksilisus, kukkumine, terminine põletus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Silmade ja närvisüsteemi häired

Platseebokontrolliga uuringutes samaaegselt karbamasepiini ja eslikarbasepiinatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati alljärgnevaid kõrvaltoimeid: diploopia (11,4% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 2,4% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga), koordinatsioonihäired (6,7% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 2,7% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga) ja pearinglus (30,0% osalejatest, keda raviti samaaegselt karbamasepiiniga; 11,5% osalejatest, keda ei ravitud samaaegselt karbamasepiiniga), vt lõik 4.5.

PR intervall

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisega kaasneb PR-intervalli pikenemine. Võivad tekkida PR-intervalli pikenemisega seotud kõrvaltoimed (nt AV blokaad, sünkoop, bradükardia).

Klassiga seotud kõrvaltoimed

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisega epilepsia raviskeemis platseebokontrolliga uuringutes ei tekkinud harvaesinevaid kõrvaltoimeid nagu luuüdi depressioon, anafülaktilised reaktsioonid, süsteemne erütematoosne luupus või rasked südame rütmihäired. Neid on aga esinenud okskarbasepiini kasutamisel. Seepärast ei saa nende tekkimist pärast ravi eslikarbasepiinatsetaadiga välistada.

Patsientidel, kes on saanud pikaajalist ravi sarnase struktuuriga antiepileptikumidega (karbamasepiin ja okskarbasepiin), on teatatud luu mineraaltiheduse languse, osteopeenia, osteoporoosi ja luumurdude juhtudest. Luu ainevahetust mõjutav mehhanism on välja selgitamata.

Lapsed

Platseebokontrolliga uuringutes 2...18-aastaste patsientidega, kellel esinesid osalised epilepsiahood (238 patsienti sai eslikarbasepiinatsetaati, 189 sai platseebot), ilmnes kõrvalmõjusid eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 35,7% patsientidel ja 19% platseeborühma patsientidel. Kõige sagedasemad kõrvalmõjud eslikarbasepiinatsetaadi rühmas olid topelnägemine (5,0%), unisus (8,0%) ja oksendamine (4,6%).

Eslikarbasepiinatsetaadi kõrvalmõjuprofiil oli eri vanuserühmades üldjoontes sarnane. Vanuserühmas 6...11 eluaastat olid kõige sagedasemad kõrvalmõjud enam kui kahel eslikarbasepiinatsetaati saanud patsiendil topelnägemine (9,5%), unisus (7,4%), pearinglus (6,3%), krambid (6,3%) ja iiveldus (3,2%); vanuserühmas 12...18 eluaastat aga unisus (7,4%), oksendamine (4,2%), topelnägemine (3,2%) ja väsimus (3,2%). Zebinixi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aastat ja alla selle ei ole veel tõestatud.

Eslikarbasepiinatsetaadi ohutusprofiil oli täiskasvanutel ja lastel üldjoontes sarnane, v.a ärevuse (sage, 1,3%) ja kõhuvalu (sage, 2,1%) osas, mis esinesid lastel sagedamini kui täiskasvanutel. Pearinglus, unisus, peapööritus, lihaskrambid, kõnnaku häired, värin, ataksia, tasakaaluhäired, ähmane nägemine, kõhulahtisus, lööve ja hüponatreemia esinesid lastel harvemini kui täiskasvanutel. Allergilist nahapõletikku (aeg-ajalt, 0,8%) kirjeldati ainult lastel.

III faasi uuringu avatud disainiga jätku-uuringutest saadud pikaajalised ohutusandmed laste kohta ühtisid ravimi teadaoleva ohutusprofiiliga ning uusi ohusignaale ei identifitseeritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Eslikarbasepiinatsetaadi üleannustamise korral täheldatud sümptomid on seotud eelkõige kesknärvisüsteemiga (nt erinevat tüüpi krampihood, epileptilised seisundid) ja südame häiretega (nt südame rütmihäired). Spetsiaalset antidooti ei ole teada. Vajaduse korral tuleb anda sümptomaatilist ja toetavat ravi. Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliite võib vajaduse korral efektiivselt kõrvaldada hemodialüüsiga (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, karboksamiidi derivaadid, ATC-kood: N03AF04

Toimemehhanism

Eslikarbasepiinatsetaadi täpne toimemehhanism on teadmata. *In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud siiski näitavad, et eslikarbasepiinatsetaat ja selle metaboliidid stabiliseerivad voltaatundlike naatriumkanalite inaktiveeritud olekut, välistades nende aktiveeritud oleku taastumist ja takistades neuronite korduvat aktiivsust.

Farmakodünaamiline toime

Eslikarbasepiinatsetaat ja selle aktiivsed metaboliidid hoidsid ära krampihoogude tekke mittekliinilistes mudelites, millega prognoositi ravimi krampidevastast efektiivsust inimesel. Inimestel avaldub eslikarbasepiinatsetaadi farmakoloogiline aktiivsus eelkõige aktiivse metaboliidi eslikarbasepiini kaudu.

Kliiniline efektiivsus

Täiskasvanud

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust täiendava ravina on tõestatud neljas III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 1703 randomiseeritud täiskasvanud patsiendiga, kelle partsiaalsed epilepsiahood ei allunud ravile ühe kuni kolme samaaegselt kasutatud epilepsiaravimiga. Okskarbasepiini ja felbamaati ei lubatud neis uuringutes samaaegsete ravimitena kasutada. Eslikarbasepiinatsetaati testiti annustes 400 mg (ainult uuringutes -301 ja -302), 800 mg ja 1200 mg üks kord ööpäevas. Eslikarbasepiinatsetaat 800 mg üks kord ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas vähendasid epilepsiahoogude sagedust 12-nädalase säilitava ravi ajal platseebost oluliselt efektiivsemalt. Uuringus osalejate osakaal, kellel krampihoogude esinemissagedus vähenes $\geq 50\%$ võrra (1581 analüüsitut), oli III faasi uuringutes platseeborühmas 19,3%, eslikarbasepiinatsetaati 400 mg/ööpäevas manustanud rühmas 20,8%, eslikarbasepiinatsetaati 800 mg/ööpäevas manustanud rühmas 30,5% ja eslikarbasepiinatsetaati 1200 mg/ööpäevas manustanud rühmas 35,3%.

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust ainuravimina näidati topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga (karbamasepiini kontrollitult vabastav ravim) uuringus, kus osales 815 randomiseeritud, esmakordselt diagnoositud partsiaalsete krampihoogudega täiskasvanud patsienti. Eslikarbasepiinatsetaati hinnati üks kord ööpäevas manustatavates 800 mg, 1200 mg ja 1600 mg annustes. Aktiivset võrdlusravimit, karbamasepiini kontrollitult vabastavat ravimit, manustati kaks korda ööpäevas annustes 200 mg, 400 mg ja 600 mg. Kõik osalejad randomiseeriti madalaima annuse rühma ning suuremale annusele viidi üle ainult need osalejad, kellel tekkisid krampihood. 815 randomiseeritud patsiendist 401 raviti üks kord ööpäevas manustatava eslikarbasepiinatsetaadiga [271 patsienti (67,6%) jäid saama ravimit annuses 800 mg, 70 patsienti (17,5%) annuses 1200 mg ja 60 patsienti (15,0%) raviti annusega 1600 mg]. Esmases efektiivsusanalüüsis, kust väljalangenud arvati ravivastuseta osalejate hulka, oli 26-nädalasel hindamisperioodil krampihoogudeta osalejate osakaal eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 71,1% ja karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas 75,6% [keskmine riskierinevus -4,28%, 95% usaldusvahemik (-10,30; 1,74)]. 26-nädalase hindamisperioodi jooksul täheldatud ravitulemus püsis 1-aastase ravi kestel, kusjuures 64,7% eslikarbasepiinatsetaadi rühmas osalenuist ja 70,3% karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas osalenuist klassifitseeriti krampihoogudeta osalejatena [keskmine riskierinevus -5,46%, 95% usaldusvahemik (-11,88; 0,97)]. Ravi ebaõnnestumise (krampihoo tekkerisk) analüüsis, mis põhines kõrvaltoimeni kulunud aja hindamisel (Kaplan-Meieri analüüs ja Coxi regressioon), oli Kaplan-Meieri hinnanguline krampihoo tekkerisk hindamisperioodi lõpus karbamasepiini kasutamisel 0,06 ning eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel 0,12. 1. aasta lõpuks tõusis tekkeriski määr karbamasepiini kasutamisel väärtuseni 0,11 ning eslikarbasepiinatsetaadi kasutamisel väärtuseni 0,19 ($p = 0,0002$).

1 aasta möödumisel oli kõrvaltoimete tekke või efektiivsuse puudumise tõttu uuringust lahkumise tõenäosus eslikarbasepiinatsetaadi rühmas 0,26 ja karbamasepiini kontrollitult vabastava ravimi rühmas 0,21.

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust üleminekuravimina monoterapiale hinnati kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus, kus osales 365 partsiaalsete krampihoogudega täiskasvanud patsienti.

Eslikarbasepiinatsetaati katsetati üks kord ööpäevas manustatavates 1200 mg ja 1600 mg annustes. Kogu 10-nädalase monoterapiaperioodi jooksul olid krampihoogude puudumise määrad ühes uuringus 7,6% (1600 mg) ja 8,3 % (1200 mg) ning teises uuringus 10,0% (1600 mg) ja 7,4% (1200 mg).

Eakad

Eslikarbasepiinatsetaadi ohutust ja efektiivsust partsiaalsete krampihoogude täiendava ravina eakatel hinnati ühes kontrollrühmata 26-nädalases uuringus, kus osales 72 eakat (vanuses ≥ 65 aastat). Andmed näitavad, et kõrvaltoimete esinemissagedus selles populatsioonis (65,3%) sarnaneb topeltipimedatesse epilepsiauuringutesse kaasatud üldpopulatsiooni omaga (66,8%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid pearinglus (12,5% osalejatest), unisus (9,7%), väsimus, krambid ja hüponatreemia (igat nähtu esines 8,3% osalejatest), ninaneelu põletik (6,9%) ja ülemiste hingamisteede nakkus (5,6%). 72-st uuringut alustanud osalejast 50 lõpetas 26-nädalase raviperioodi, mis vastab 69,4% retentsioonimääradele (kasutamise kohta eakatel vt lõik 4.2). Eakatele saadaolevate ainuravimiskeemide kohta on andmed piiratud.

Monoterapia uuringus raviti eslikarbasepiinatsetaadiga ainult üksikuid ($n = 27$) üle 65-aastaseid osalejaid.

Lapsed

Eslikarbasepiinatsetaadi efektiivsust ja ohutust osaliste epilepsiahoogude täiendava ravimina lastel uuriti ühes II faasi uuringus lastega vanuses 6...16 eluaastat ($N=123$) ja ühes III faasi uuringus lastega vanuses 2...18 eluaastat ($N=304$). Need olid topeltipimedad platseebokontrolliga uuringud 8-nädalase (uuring 208) ja 12-nädalase (uuring 305) säilitusraviga. Uuringus 208 oli kaks järgnevat täiendavat pikaajalist avatud disainiga jätku-uuringut (1 aasta II osas ja 2 aastat III osas) ning uuringus 305 oli neli järgnevat täiendavat pikaajalist avatud disainiga jätku-uuringut (1 aasta II, III ja IV osas ning 2 aastat V osas).

Eslikarbasepiinatsetaati uuriti annustes 20 ja 30 mg/kg ööpäevas, maksimumannusega 1200 mg/kg ööpäevas. Uuringus 208 oli sihtannus 30 mg/kg ööpäevas, uuringus 305 20 mg/kg ööpäevas. Vajadusel annuseid korrigeeriti vastavalt taluvusele ja ravivastusele.

II faasi uuringu topeltipimeda faasi sekundaarne eesmärk oli efektiivsuse hindamine. Standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine ravieelselt tasemelt säilitusravi aegseni oli oluliselt ($p < 0,001$) suurem eslikarbasepiinatsetaadi rühmas (-34,8%) kui platseeborühmas (-13,8%).

Eslikarbasepiinatsetaadi rühmas oli ravile allujaid (standarditud epilepsiahoo sageduse $\geq 50\%$ vähenemine) 42 patsienti (50,6%), platseeborühmas 10 patsienti (25,0%), vahe oli statistiliselt oluline ($p = 0,009$).

III faasi uuringus topeltipimedas faasis oli standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine eslikarbasepiinatsetaadi rühmas (-18,1% võrreldes ravieelsega) erinev platseeborühmast (-8,6% võrreldes ravieelsega), kuid statistiliselt ebaoluline ($p = 0,2490$). Eslikarbasepiinatsetaadi rühmas oli ravile allujaid (standarditud epilepsiahoo sageduse $\geq 50\%$ vähenemine) 41 patsienti (30,6%), platseeborühmas 40 patsienti (31,0%), vahe oli statistiliselt ebaoluline ($p = 0,9017$). Tagantjärele tehti III faasi uuringu andmete alamrühmaanalüüs, kus tulemused kihistati vanuse järgi ja üle 6 aasta vanuste rühma, ning annuse järgi. Üle 6 aastaste laste seas oli eslikarbasepiinatsetaadi rühmas ravile allujaid 36 patsienti (35%), platseeborühmas 29 patsienti (30,2%; $p = 0,4759$) ning standarditud epilepsiahoo sageduse vähimruutkeskmine vähenemine oli eslikarbasepiinatsetaadi rühmas suurem kui platseeborühmas (-24,4% vs -10,5%), see 13,9% vahe oli aga statistiliselt ebaoluline ($p = 0,1040$). Uuringus 305 tiitriti kokku 39% patsientidest maksimaalse võimaliku annuseni (30 mg/kg ööpäevas). Kui nende patsientide seast arvati välja 6-aastased ja nooremad, oli ravile allujaid eslikarbasepiinatsetaadi ja platseeborühmades vastavalt 14 (48,3%) ja 11 (30,6%; $p=0,1514$). Ehkki nende tagantjärele tehtavate alamrühmaanalüüside usaldusväärsus on piiratud, viitavad andmed mõju suurenemisele vanuse ja annusega.

III faasi uuringule järgnenud 1-aastases avatud disainiga jätku-uuringus (II osa) (ravikavatsusliku populatsiooni (ITT, *intention-to-treat*) eesmärkväärtuseks oli määratud $N = 225$) oli ravile reageerijate

kogumäär 46,7% (suurenedes järk-järgult 44,5%-lt (1. kuni 4. nädal) kuni 57,5%-ni (> 40. nädal). Standarditud epilepsiahoogude kogusageduse mediaan oli 6,1 (vähenedes 7,0-lt (1. kuni 4. nädal) kuni 4,0-ni (> 40. nädal), andes tulemuseks ravieelse tasemega võrreldes suhtelise muutuse mediaani -46,7%). Suhtelise muutuse mediaan oli suurem varem platseebot kasutanute rühmas (-51,4%) kui varem ESL-i kasutanute rühmas (-40,4%). Patsientide osakaal, kellel ravieelse tasemega võrreldes tekkis seisundi süvenemine (sagenemine $\geq 25\%$), oli 14,2%.

Järgnevas kolmes avatud disainiga jätku-uuringus (ITT eesmärkväärtus $N = 148$) oli üldine ravile reageerijate osakaal 26,6% võrreldes III...V osa uuringueelse tasemega (s.t II osa 4 viimase nädalaga). Standarditud epilepsiahoogude koguesinemissageduse mediaan oli 2,4 (andes tulemuseks -22,9%-lise suhtelise muutuse mediaani III...V osa uuringueelse tasemega võrreldes). Suhtelise vähenemise üldine mediaan oli I osas suurem ESL-iga ravitud patsientidel (-25,8%) kui platseeboga ravitud patsientidel (-16,4%). Patsientide üldine osakaal, kellel III...V osa uuringueelse tasemega võrreldes tekkis haiguse süvenemine (sagenemine $\geq 25\%$), oli 25,7%.

Uuringu I ja II osa läbinud 183-st patsiendist 152 kaasati III ossa. Uuringu topeltpimedas osas olid neist 65 patsienti kasutanud ESL-i ja 87 platseebot. V osa lõpuni osales ESL-ravi avatud disainiga rühmas 14 patsienti (9,2%). Kõige sagedam põhjus ravi katkestamiseks uuringu mis tahes osas oli sponsori soov (30 patsienti III osas [19,7% patsientidest, kes kaasati III ossa], 9 patsienti (V osas [9,6% patsientidest, kes kaasati IV ossa] ja 43 patsienti V osas [64,2% patsientidest, kes kaasati V ossa]).

Arvestades avatud disainiga ja kontrollrühmata uuringust saadud andmete piiranguid, siis pikaajaline reageerimine eslikarbasepiinatsetaadile säilis ka uuringu avatud disainiga osades.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zebinix läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pediaatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud partsiaalsete krampihoogudega epilepsia ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eslikarbasepiinatsetaadi muundub ulatuslikult eslikarbasepiiniks. Eslikarbasepiinatsetaadi tasemed vereplasmas jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantifitseerimispiiri. Eslikarbasepiini C_{max} saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust (t_{max}). Biosaadavus on eeldatavasti kõrge, sest uriiniga väljuvate metaboliitide hulk moodustas rohkem kui 90% eslikarbasepiinatsetaadi annusest.

Jaotumine

Eslikarbasepiini seondumine plasma valkudega on suhteliselt madal (< 40%) ja ravimi kontsentratsioonist sõltumatu. *In vitro* uuringud on näidanud, et varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi samaaegne kasutamine seondumist plasma valkudega asjakohaselt ei mõjutanud. Eslikarbasepiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud oluliselt varfariini, diasepaami, digoksiini, fenütoiini ja tolbutamiidi seondumist.

Biotransformatsioon

Eslikarbasepiinatsetaadi biotransformeerub kiiresti ja ulatuslikult oma põhiliseks aktiivseks metaboliidiks eslikarbasepiiniks hüdrofüütilise esmase metabolismi teel. Plasmakontsentratsioonid stabiilses olekus saavutatakse pärast 4- kuni 5-päevast annustamist üks kord päevas, mis vastab tegelikule poolväärtusajale ligikaudu 20...24 tundi. Uuringutes tervete osalejatega ja täiskasvanud epilepsiahaigetega oli eslikarbasepiini näiv poolväärtusaeg vastavalt 10...20 tundi ja 13...20 tundi. Vähenemine plasmas sisalduvate metaboliitide on R-likarbasepiin ja okskarbasepiin, mis osutusid aktiivseteks, ning eslikarbasepiinatsetaadi glükuroonhappe konjugaadid eslikarbasepiin, R-likarbasepiin ja okskarbasepiin.

Eslikarbasepiinatsetaadi ei mõjuta oma metabolismi ega kliirensit.

Eslikarbasepiinatsetaat on nõrk CYP3A4 indutseerija ning omab inhibeerivat toimet CYP2C19-le (nagu märgitud lõigus 4.5).

Uuringutes eslikarbasepiini toime kohta värsketele inimese hepatotsüütidele täheldati UGT1A1 vahendatud glükuronidatsiooni vähest induksiooni.

Eritumine

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eelkõige neerude kaudu eritumise teel muutumatul kujul ja glükuroniidkonjugaatidena. Eslikarbasepiin ja selle glükuroniid moodustavad kokku üle 90% kõikidest uriiniga erituvatest metaboliitidest, ligikaudu kaks kolmandikku muutumatul kujul ja kolmandik glükuroniidkonjugaadina.

Lineaarsus / mittelineaarsus

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetika on vahemikus 400...1200 mg nii tervetel uuringus osalejatel kui ka patsientidel lineaarne ja annusega proportsionaalne.

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetiline profiil eakatel patsientidel kreatiniini kliirensiga > 60 ml/min ei ole muutunud (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid elimineeruvad süsteemsest ringest eritudes eelkõige neerude kaudu. Uuring kerge kuni raske neerukahjustusega täiskasvanutel näitas kliirensi sõltuvust neerufunktsioonist. Zebinixiga ravimisel on soovitatav kohandada annust täiskasvanutel ja üle 6 aastastel lastel, kelle kreatiniini kliirens on < 60 ml/min (vt lõik 4.2).

Eslikarbasepiinatsetaati ei soovitata kasutada lastel vanuses 2 kuni 6 aastat. Selles vanuses ei ole eliminatsioonimehanismid veel saavutanud täielikku loomulikku aktiivsust.

Hemodialüüsiga eslikarbasepiinatsetaadi metaboliidid eemaldatakse plasmast.

Maksafunktsiooni kahjustus

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ja metabolismi hinnati tervetel uuringus osalejatel ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel pärast korduvate suukaudsete annuste manustamist. Mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 4.2).

Eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Sugu

Uuringutes tervete osalejate ja patsientidega sugu eslikarbasepiinatsetaadi farmakokineetikat ei mõjutanud.

Lapsed

Analoogselt täiskasvanutega muundub eslikarbasepiinatsetaat lastel ulatuslikult eslikarbasepiiniks. Eslikarbasepiinatsetaadi plasmakontsentratsioonid jäävad pärast suukaudset manustamist tavaliselt alla kvantitatiivse määramise piiri. Eslikarbasepiini $C_{\max}$ saavutatakse 2 kuni 3 tundi pärast annust ($t_{\max}$). On näidatud, et kehakaal mõjutab nii jaotusruumala kui kliirensit. Lisaks ei saa välistada vanuse kehakaalust sõltumatut mõju eslikarbasepiinatsetaadi kliirensile, eriti noorimas vanuserühmas (2...6 eluaastat).

Lapsed vanuses 6 aastat ja alla selle

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et laste alamrühm vanusega 2...6 aastat vajab üle 6 aastaste laste 20 ja 30 mg/kg ööpäevaannustele vastava ekspositsiooni saavutamiseks vastavalt 27.5 mg/kg ja 40 mg/kg ööpäevaannuseid.

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et annustega 20 ja 30 mg/kg ööpäevas saavutatakse üle 6 aastastel lastel sarnane süsteemne saadavus, nagu kord ööpäevas vastavalt 800 mg ja 1200 mg saavatel täiskasvanutel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed tekkisid eslikarbasepiini (eslikarbasepiinatsetaadi põhiline ja farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit) kliinilistest kontsentratsioonitasemetest tunduvalt madalamatel kontsentratsioonitasemetel. Seega ei ole ohutuspiiri kontsentratsioonide võrdlemisega kindlaks määratud.

Rottide korduvtoksilisuse uuringutes täheldati nefrotoksilisust, kuid mitte uuringutes hiirte või koertega, ning see on kooskõlas ka spontaanse kroonilise progresseeruva nefropaatia ägenemisega sellel loomaliigil.

Korduvtoksilisuse uuringutes hiirte ja rottidega täheldati ka maksa tsentrilobulaarset hüpertroofiat ning hiirte kartsinogeensuse uuringus maksatuumorite esinemissageduse suurenemist; need leiud on kooskõlas maksa mikrosomaalsete ensüümide indutseerimisega, mis on toime, mida ei ole täheldatud eslikarbasepiinatsetaati kasutanud patsientidel.

Uuringud noorloomadega

Korduvtoksilisuse uuringutes noorte koertega oli mürgisusprofiil ligikaudu samasugune nagu täiskasvanud loomadel. 10-kuulises uuringus täheldati emasloomadel kõrgetel annustel, aga laste kliinilistest kontsentratsioonidest madalamatel tasemetel nimmelülide ja/või reieluu mineraalainesisalduse, luupindala ja/või luutiheduse vähenemist.

Eslikarbasepiinatsetaadi genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Emasrottidel täheldati viljakushäireid; ka hiirte sigivusuuringus täheldatud implantatsioonide ja elus embrüode arvu kahanemine võib näidata mõju emaslooma viljakusele; kollaskehade arvu samas ei uuritud. Eslikarbasepiinatsetaati ei olnud rottidel ega küülikutel teratogeenne, kuid tekitas luustikupatoloogiaid hiirtel. Embrüotoksilisuse uuringutes täheldati hiirtel, rottidel ja küülikutel emasloomale toksilistel annustel hilinevad luustumist, lootekaalu vähenemist ning kergete luustiku ja siseelundite patoloogiate esinemissageduse tõusu. Hiirte ja rottide peri- ja postnataalsetes uuringutes täheldati F1-põlvkonna sugulise arengu hilinemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

ksantaankummi (E415)
makrogool-100-stearaat
metüülparahüdroksübensoaat (E218)
naatriumsahhariin (E954)

tutti-frutti lõhna ja maitseaine (sisaldab maltodekstriini, propüleenglükooli, looduslikke ja sünteetilisi lõhna ja maitseaineid ning akaatsiakummi (E414))

maitset varjav lõhna ja maitseaine (sisaldab propüleenglükooli, vett ning looduslikke ja sünteetilisi lõhna ja maitseaineid)

puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast esmakordset avamist: 2 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pappkarbis lastekindla HDPE-korgiga oranžkollased klaaspudelid, milles on 200 ml suukaudset suspensiooni. Igas pappkarbis on gradueeritud 10 ml polüpropüleensüstal ja sissesurutav kopolümeerist pudeliadapter.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/024

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. aprill 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. jaanuar 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 20 või 60 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 200 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg eslikarbasepiinatsetaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 tabletti
60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/021 20 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/514/022 60 tabletti - PVC/alumiiniumblister

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

zebinix 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.
(ainult välispakendile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

(ainult välispakendile)

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

PVC/alumiiniumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 200 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BIAL

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HDPE-pudelite karp ja HDPE-pudelid 60 tabletiga****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zebinix 200 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg eslikarbasepiinatsetaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/023

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

zebinix 200 mg

(ainult välispakendil)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.
(ainult välispakendile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:

SN:

NN:

(ainult välispakendile)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp 7, 14 või 28 tabletiga****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zebinix 400 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 400 mg eslikarbasepiinatsetaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 tabletti
14 tabletti
28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKIGINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/001 7 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/514/002 14 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/514/003 28 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/514/004 7 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/514/005 14 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/514/006 28 tabletti - PVC/alumiiniumblister

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

zebinix 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.
(ainult välispakendile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:
(ainult välispakendile)

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

Alumiinium/alumiiniumblister
PVC/alumiiniumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 400 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BIAL

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 30 või 60 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 600 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 600 mg eslikarbasepiinatsetaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti
60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/007 30 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/514/008 60 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/514/009 30 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/514/010 60 tabletti - PVC/alumiiniumblister

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

zebinix 600 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.
(ainult välispakendile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:
(ainult välispakendile)

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

Alumiinium/alumiiniumblister
PVC/alumiiniumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 600 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BIAL

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HDPE-pudelite karp ja HDPE-pudelid 90 tabletiga****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zebinix 600 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 600 mg eslikarbasepiinatsetaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

zebinix 600 mg

(ainult välispakendil)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.
(ainult välispakendile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:
(ainult välispakendile)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 20, 30, 60 või 90 tabletiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 800 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 800 mg eslikarbasepiinatsetaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/012 20 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/514/013 30 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/514/014 60 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/514/015 90 tabletti - Alumiinium/alumiiniumblister
EU/1/09/514/016 20 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/514/017 30 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/514/018 60 tabletti - PVC/alumiiniumblister
EU/1/09/514/019 90 tabletti - PVC/alumiiniumblister

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

zebinix 800 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.
(ainult välispakendile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

(ainult välispakendile)

MINIMAALSED ANMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

Alumiinium/alumiiniumblister
PVC/alumiiniumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 800 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BIAL

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HDPE-pudelite karp ja HDPE-pudelid 90 tabletiga****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zebinix 800 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 800 mg eslikarbasepiinatsetaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/020

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

zebinix 800 mg

(ainult välispakendil)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.
(ainult välispakendile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

(ainult välispakendile)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Multipaki väliskarp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zebinix 800 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 800 mg eslikarbasepiinatsetaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Multipakend: 180 (2 karpi, mis sisaldavad 90) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/025-026

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

zebinix 800 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.
(ainult välispakendile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

(ainult välispakendile)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Multipaki sisekarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 800 mg tabletid
Eslikarbasepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 800 mg eslikarbasepiinatsetaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 tabletti. Multipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/025-026

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

zebinix 800 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.
(ainult välispakendile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:
(ainult välispakendile)

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend / pudel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zebinix 50 mg/ml suukaudne suspensioon
Eslikarbesepiinatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 50 mg eslikarbesepiinatsetaati.

3. ABIAINED

Sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218) ja sulfiteid.
Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

suukaudne suspensioon

200 ml pudel
suukaudne süstal (10 ml) (ainult välispakendile)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne
Enne kasutamist põhjalikult loksutada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni
Pärast esmakordset avamist võib suukaudset suspensiooni kasutada kuni 2 kuu jooksul.

Avamiskuupäev: ---/---/---

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/514/024

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

zebinix 50 mg/ml

(ainult välispakendile)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.
(ainult välispakendile)

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

(ainult välispakendile)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zebinix 200 mg tabletid

Eslikarbasepiinatsetaat

Enne ravimi võtmist või oma lapsele andmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zebinix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zebinixi võtmist
3. Kuidas Zebinixi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zebinixi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zebinix ja milleks seda kasutatakse

Zebinix sisaldab toimeainena eslikarbasepiinatsetaati.

Zebinix kuulub epilepsiaravimite rühma, seda kasutatakse epilepsia raviks, mis on haigus, mille puhul esineb korduvaid krambihooe.

Zebinixi kasutatakse:

- ainsa ravimina (monoteraapia) esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutel;
- täiendava ravimina täiskasvanutel, noorukitel ja üle 6 aasta vanustel lastel, kellel tekib krambihooe, mis hõlmavad osa aju (partsiaalsed krambihooe). Neile krambihooegadele võib järgneda või mitte järgneda kogu aju hõlmav krambihooe (sekundaarne generaliseerumine).

Arst on määranud teile Zebinixi krambihooegade vähendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Zebinixi võtmist

Ärge võtke Zebinixi

- kui te olete eslikarbasepiinatsetaadi, karboksamiidi muude derivaatide (nt epilepsiaravimid karbamasepiin või okskarbasepiin) või ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on teatavat tüüpi südame rütmihäire (teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zebinixi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Pöörduge kohe arsti poole:

- kui teil tekivad villid või naha ja/või limaskestade irdumine, lööve, neelamis- või hingamishäired, huule-, näo-, silmalaugude, kõri- või keeleturse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.
- kui teil tekib segasus, krampihoogude süvenemine või teadvuse nõrgenemine, mis võivad olla vere madala soolade sisalduse nähud.

Rääkige oma arstile:

- kui teil on neeruprobleemid. Arst võib pidada vajalikuks teie annust kohandada. Raske neeruhaigusega patsientidel ei ole soovitatav Zebinixi kasutada.
- kui teil on maksaprobleemid. Rasketel maksahäiretega patsientidel ei ole soovitatav Zebinixi kasutada.
- kui te kasutate ravimit, mis võib põhjustada EKG-s (südamefilm) kõrvalekallet, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Kui te pole kindel, kas ravimil, mida kasutate, võib olla selline toime, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil on südamehaigus, näiteks südamepuudulikkus või südameinfarkt või kui teil on ükskõik milline südame rütmihäire.
- kui teil esineb krampihooge, mis algavad elektrilaengu laialdase levimisega mõlemasse ajupoolde.

Vähestel epilepsiaravimite kasutajatel on esinenud enesevigastamise või enesetapu mõtteid. Kui teil tekivad Zebinixi kasutamisel sellised mõtted, pöörduge kohe arsti poole.

Zebinix võib tekitada teil pearinglust ja/või uimasust, eelkõige ravi algul. Zebinixi kasutamisel vältige eriti hoolikalt vigastusi õnnetusjuhtumite nt kukkumiste tagajärjel.

Eriline ettevaatus on vajalik Zebinixiga järgmistel juhtudel.

Turuletulekujärgselt on Zebinixiga ravitud patsientidel teatatud rasketest ja potentsiaalselt eluohtlikest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiine epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom).

Kui teil tekib raske lööve või muu nahal avalduv sümptom (vt lõik 4), katkestage Zebinixi võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole või haiglasse.

Han hiinlastest või tai päritolu patsientidel karbamasepiini või sarnase keemilise struktuuriga ühenditega seotud tõsiste nahareaktsioonide tekkeriski ennustamiseks võib analüüsida nende patsientide vereproove. Küsige oma arstilt, kas enne Zebinixi võtmist on vaja teha vereanalüüs.

Lapsed

Zebinixi ei tohi manustada alla 6 aasta vanustele lastele.

Muud ravimid ja Zebinix

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Seda on vaja teada selleks, et mõni neist võib mõjutada Zebinixi toimet või Zebinix selle ravimi toimet.

Rääkige arstile, kui te kasutate:

- fenütoiini (epilepsiaravim), sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada;
- karbamasepiini (epilepsiaravim), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida ning sageneda võivad Zebinixi järgmised kõrvaltoimed: kahelinägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus;
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt rasestumisvastased tabletid), kuna Zebinix võib nende toimet vähendada;
- simvastatiini (kolesterooli alandavat ravimit), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida;
- rosuvastatiini, kolesterooli alandavat ravimit;
- verd vedeldavat ravimit varfariini;
- monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoreid (antidepressandid);
- ärge kasutage Zebinixiga samaaegselt okskarbasepiini (epilepsiaravim), sest ei ole teada, kas nende ravimite koos kasutamine on ohutu.

Nõuandeid rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta vt lõigust 'Rasedus ja imetamine'.

Rasedus ja imetamine

Zebinixi võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav, kuna Zebinixi mõju rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada.

Kui kavatsete rasestuda, pidage enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist ja enne rasestumist nõu oma arstiga. Arst võib otsustada teie ravi muuta.

Eslikarbeseipiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Uuringud on näidanud, et epilepsiaravimeid kasutavate naiste lastel on suurenenud risk sünnidefektide ja närvisüsteemi arenguga (aju arenguga) seotud probleemide tekkeks, eriti kui samaaegselt võetakse rohkem kui ühte epilepsiaravimit.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, teatage sellest kohe oma arstile. Ravimi võtmist ei tohi lõpetada enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud. Ravi katkestamine ilma arstiga nõu pidamata võib põhjustada krampe, mis võivad olla ohtlikud teile ja teie sündimata lapsele. Arst võib otsustada teie ravi muuta.

Kui olete viljakas eas naine ja ei planeeri rasedust, peate Zebinixiga ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Zebinix võib mõjutada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, nt rasestumisvastaste tablettide toimet ja muuta need raseduse vältimisel vähem efektiivseks. Seetõttu on soovitatav kasutada ravi ajal Zebinixiga muud ohutut ja efektiivset rasestumisvastast meetodit. Rääkige oma arstiga, kes arutab teiega, millised rasestumisvastased vahendid on Zebinixi võtmise ajal kõige sobivamad. Kui ravi Zebinixiga katkestatakse, peate jätkama efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist kuni jooksva menstruaaltsükli lõpuni.

Kui te võtate Zebinixi raseduse ajal, on ka teie lapsel kohe pärast sündi oht veritsusprobleemide tekkeks. Arst võib anda teile ja teie lapsele ravimeid selle ennetamiseks.

Ärge imetage last Zebinixi võtmise ajal. Ei ole teada, kas see eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zebinix võib tekitada teil pearinglust, uimasust ja nägemishäireid, eelkõige ravi algul. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Zebinixi võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud

Annus ravi alustamisel

400 mg üks kord ööpäevas ühe või kahe nädala jooksul enne suurendamist säilitusannuseni. Arst otsustab, kas teile määratakse see annus üheks või kaheks nädalaks.

Säilitusannus

Tavaline säilitusannus on 800 mg üks kord ööpäevas.

Annust võib suurendada 1200 mg-ni üks kord ööpäevas olenevalt individuaalsest ravivastusest Zebinixile. Kui võtate ainult Zebinixi, võib teie arst kaaluda ravimi määramist annuses 1600 mg üks kord ööpäevas.

Neeruprobleemidega patsiendid

Kui teil on neeruprobleeme, määratakse teile tavaliselt väiksem Zebinixi annus. Õige annuse määrab teile arst. Kui teil on rasked neeruprobleemid, ei ole teil soovitatav Zebinixi kasutada.

Eakad (üle 65-aastased)

Kui olete eakas ja võtate ainult Zebinixi, ei ole 1600 mg teile sobiv annus.

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Annus ravi alustamisel

Algannus on 10 mg kilogrammi kehakaalu kohta üks kord ööpäevas ühe või kahe nädala kestel, enne annuse suurendamist säilitusannuseni.

Säilitusannus

Sõltuvalt tulemustest Zebinixiga võib annust iga ühe või kahe nädala tagant 10 mg/kg kaupa suurendada koguseni 30 mg/kg ööpäevas. Maksimumannus on 1200 mg kord ööpäevas

Lastel kehakaaluga ≥ 60 kg

Lastel kehakaaluga 60 kg või üle selle tuleks kasutada täiskasvanute annuseid.

Ravimi muud vormid, näiteks suukaudne suspensioon, võivad lastele paremini sobida. Rääkige oma arsti või apteekriga.

Manustamisviis ja -tee

Zebinix on suukaudseks kasutamiseks.

Neelake tabletti alla koos klaasitäie veega.

Zebinixi tabletti võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui teil on raskusi neelamisega, võite tableti purustada, segada vähesse koguse vee või õunapüreega ja kohe kogu annuse sisse võtta.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Kui te võtate Zebinixi rohkem kui ette nähtud

Kui võtate kogemata Zebinixi rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida rohkem krambihooge või tunne, nagu süda lööks ebaregulaarselt või kiiremini. Kui teil tekivad sellised sümptomid, pöörduge kohe arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimi pakend kaasa. Siis arst teab, millist ravimit te olete võtnud.

Kui te unustate Zebinixi võtta

Kui olete tableti võtmise unustanud, võtke ravimit kohe, kui teile meenub, ja jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zebinixi võtmise

Ärge lõpetage järsku tablettide võtmist. Sellisel juhul suureneb epilepsiahoogude tekkimise risk. Arst otsustab, kui kaua teil tuleb Zebinixi kasutada. Kui arst otsustab teil ravi Zebinixiga katkestada, vähendatakse teie annust tavaliselt järk-järgult. Tähtis on viia ravi lõpule vastavalt arsti soovitustele, vastasel korral võivad sümptomid süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla väga tõsised. Nende tekkimisel katkestage Zebinixi võtmine ja rääkige sellest kohe arstile või pöörduge haiglasse, sest te võite vajada kiiresti ravi:

- villide teke või naha ja/või limaskestade irdumine, lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, näo, silmalaugude, kõri või keele turse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Väga sageli esinevad (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed on:

- pearinglus või unisus

Sageli esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed on:

- tasakaalukaotus või keerlemis- või hõljumistunne
- iiveldus või oksendamine
- peavalu
- kõhulahtisus
- kahekordne või ähmastunud nägemine
- keskendumisraskused
- jõuetus või väsimus
- värinad
- nahalööve
- vereanalüüsid, mis viitavad madalale naatriumisisaldusele teie veres
- söögiisu langus
- unehäired
- raskused koordineeritud liigutuste sooritamisel (ataksia)
- kehakaalu suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) kõrvaltoimed on:

- kohmakus
- allergia
- kõhukinnisus
- epilepsiahood
- kilpnäärme alatalitus. Sümptomiteks on kilpnäärme hormoonide taseme langus (vereanalüüside põhjal), külmatalumatus, suur keel, õhukesed ja haprad küüned või juuksed ja madal kehatemperatuur
- maksaprobleemid (nt maksaensüümide aktiivsuse suurenemine)
- kõrge vererõhk või vererõhu oluline tõus
- madal vererõhk või vererõhu langus püsti tõustes
- vereanalüüsis soolade (sh kloriidi) vähesus veres või punaliblede vähesus
- dehüdratsioon
- muutused silmaliigutustes, nägemise ähmastumine või silmade punetus
- kukkumised
- terminaalne põletus
- mäluhäired või unustamine
- nutmine, masendustunne, närvilisus või segasus, huvipuudus, emotsioonide puudumine
- võimetus rääkida või kirjutada või saada aru kõnest või kirjutatud tekstist
- erutatus
- tähelepanupuudus/hüperaktiivsus
- ärrituvus
- meeleolumuutused või hallutsinatsioonid
- kõnehäired
- ninaverejooks
- valu rindkeres
- surin ja/või tuimus mõnes kehaosas
- migreen
- põletustunne
- ebanormaalne puutetundlikkus
- lõhna häired
- kohin kõrvus
- kuulmisprobleemid

- säärete ja käsivarte turse
- kõrvetised, maohäired, kõhuvalu, kõhu paisumine ja ebamugavustunne kõhus või suukuivus
- tume väljaheide
- igemepõletik või hambavalu
- higistamine või nahakuivus
- sügelus
- naha muutused (nt nahapunetus)
- juuste väljalangemine
- kuseteede nakkus
- üldine nõrkustunne, haiglane enesetunne või külmavärinad
- kehakaalu langus
- lihasvalu, valu jäsemetes, lihasnõrkus
- luu ainevahetushäired
- luuvalkude tõus veres
- õhetus, jäsemete külmatunne
- südametegevuse aeglustumine või südame rütmihäired
- äärmine unisus
- uimasus
- neuroloogiline liikumishäire, mille puhul lihaste kokkutõmbed põhjustavad tõmbusi ja korduvaid liigutusi ja ebanormaalset kehaasendit. Sümptomiteks on treemor, valu, krampitõmbumine
- ravimimürgistus
- ärevus.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) kõrvaltoimed on:

- trombotsüütide vähesus koos verejooksude või verevalumite riski suurenemisega
- tugev selja- ja kõhuvalu (põhjustatud kõhunäärmepõletikust)
- valgeliblede vähesus, mis suurendab nakkuste tõenäosust
- punakad märklauasarnased laigud või ümarad laigud, mille keskmes on sageli villid, naha irdumine, haavandid suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmadel, punased ja turses silmad; nähtudele võib eelneda palavik ja/või gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiiline epidermaalne nekrolüüs)
- kõigepealt gripilaadsed sümptomid, näonahal algav ja seejärel laialdaselt leviv lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded verepildis (eosinofiilia), lümfisõlmede suurenemine ja muude elundite kaasatus (ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida teatakse ka ravimi ülitundlikkuse sündroomina)
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo, kõri, käte, jalgade, pahklude ja säärete turset
- urtikaaria (sügelev nahalööve)
- letargia, segasusseisund, lihastõmbused või krampide märkimisväärne süvenemine (antidiureetilise hormooni liignõrjustusest põhjustatud vere väikese naatriumisisalduse võimalikud sümptomid).

Zebinixi kasutamist seostatakse EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekaldega, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Võivad tekkida selle EKG kõrvalekaldega seotud kõrvaltoimed (nt minestamine ja südametegevuse aeglustumine).

Sarnase struktuuriga antiepileptikumide, nagu karbamasepiin ja okskarbasepiin, kasutajatel on teatatud luu kahjustustest, sh osteopeenia ja osteoporoos (luu hõrenemine) ning luumurrud. Pidage nõu oma arstiga, kui olete pikaajaline antiepileptikumide kasutaja, kui teil on anamneesis osteoporoos või kui te võtate steroide.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zebinixi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril, pudelil ja karbil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zebinix sisaldab

- Toimeaine on eslikarbasepiinatsetaat. Üks tablett sisaldab 200 mg eslikarbasepiinatsetaati.
- Teised koostisosad on povidoon K29/32, kroskarmelloosnaatrium ja magneesiumstearaat.

Kuidas Zebinix välja näeb ja pakendi sisu

Zebinix 200 mg tabletid on valged ja piklikud. Tablettide ühele küljele on pressitud 'ESL 200' ja teisel küljel on poolitusjoon, tableti pikkus on 11 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Tabletid on pakitud blistritesse, mis on pappkarpides, mis sisaldavad 20 või 60 tabletti, ning lastekindla korgiga HDPE-pudelitesse, mis on pappkarbis ja sisaldavad 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

Latvija

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

Lietuva

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zebinix 400 mg tabletid

Eslikarbasepiinatsetaat

Enne ravimi võtmist või oma lapsele andmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zebinix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zebinixi võtmist
3. Kuidas Zebinixi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zebinixi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zebinix ja milleks seda kasutatakse

Zebinix sisaldab toimeainena eslikarbasepiinatsetaati.

Zebinix kuulub epilepsiaravimite rühma, seda kasutatakse epilepsia raviks, mis on haigus, mille puhul esineb korduvaid krambihooget.

Zebinixi kasutatakse:

- ainsa ravimina (monoteraapia) esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutel;
- täiendava ravimina täiskasvanutel, noorukitel ja üle 6 aasta vanustel lastel, kellel tekib krambihooget, mis hõlmavad osa aju (partsiaalsed krambihood). Neile krambihoogetele võib järgneda või mitte järgneda kogu aju hõlmav krambihooget (sekundaarne generaliseerumine).

Arst on määranud teile Zebinixi krambihoogete vähendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Zebinixi võtmist

Ärge võtke Zebinixi

- kui te olete eslikarbasepiinatsetaadi, karboksamiidi muude derivaatide (nt epilepsiaravimid karbamasepiin või okskarbasepiin) või ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on teatavat tüüpi südame rütmihäire (teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zebinixi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Pöörduge kohe arsti poole:

- kui teil tekivad villid või naha ja/või limaskestade irdumine, lööve, neelamis- või hingamishäired, huule-, näo-, silmalaugude, kõri- või keeleturse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.
- kui teil tekib segasus, krampihoogude süvenemine või teadvuse nõrgenemine, mis võivad olla vere madala soolade sisalduse nähud.

Rääkige oma arstile:

- kui teil on neeruprobleemid. Arst võib pidada vajalikuks teie annust kohandada. Raske neeruhaigusega patsientidel ei ole soovitatav Zebinixi kasutada.
- kui teil on maksaprobleemid. Raskete maksahäiretega patsientidel ei ole soovitatav Zebinixi kasutada.
- kui te kasutate ravimit, mis võib põhjustada EKG-s (südamefilm) kõrvalekallet, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Kui te pole kindel, kas ravimil, mida kasutate, võib olla selline toime, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil on südamehaigus, näiteks südamepuudulikkus või südameinfarkt või kui teil on ükskõik milline südame rütmihäire.
- kui teil esineb krampihooge, mis algavad elektrilaengu laialdase levimisega mõlemasse ajupoolde.

Vähestel epilepsiaravimite kasutajatel on esinenud enesevigastamise või enesetapu mõtteid. Kui teil tekivad Zebinixi kasutamisel sellised mõtted, pöörduge kohe arsti poole.

Zebinix võib tekitada teil pearinglust ja/või uimasust, eelkõige ravi algul. Zebinixi kasutamisel vältige eriti hoolikalt vigastusi õnnetusjuhtumite nt kukkumiste tagajärjel.

Eriline ettevaatus on vajalik Zebinixiga järgmistel juhtudel.

Turuletulekujärgselt on Zebinixiga ravitud patsientidel teatatud rasketest ja potentsiaalselt eluohtlikest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom).

Kui teil tekib raske lööve või muu nahal avalduv sümptom (vt lõik 4), katkestage Zebinixi võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole või haiglasse.

Han hiinlastest või tai päritolu patsientidel karbamasepiini või sarnase keemilise struktuuriga ühenditega seotud tõsiste nahareaktsioonide tekkeriski ennustamiseks võib analüüsida nende patsientide vereproove. Küsige oma arstilt, kas enne Zebinixi võtmist on vaja teha vereanalüüs.

Lapsed

Zebinixi ei tohi manustada alla 6 aasta vanustele lastele.

Muud ravimid ja Zebinix

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Seda on vaja teada selleks, et mõni neist võib mõjutada Zebinixi toimet või Zebinix selle ravimi toimet.

Rääkige arstile, kui te kasutate:

- fenütoiini (epilepsiaravim), sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada;
- karbamasepiini (epilepsiaravim), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida ning sageneda võivad Zebinixi järgmised kõrvaltoimed: kahelinägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus;
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt rasestumisvastased tabletid), kuna Zebinix võib nende toimet vähendada;
- simvastatiini (kolesterooli alandavat ravimit), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida;
- rosuvastatiini, kolesterooli alandavat ravimit;
- verd vedeldavat ravimit varfariini;
- monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoreid (antidepressandid);
- ärge kasutage Zebinixiga samaaegselt okskarbasepiini (epilepsiaravim), sest ei ole teada, kas nende ravimite koos kasutamine on ohutu.

Nõuandeid rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta vt lõigust 'Rasedus ja imetamine'.

Rasedus ja imetamine

Zebinixi võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav, kuna Zebinixi mõju rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada.

Kui kavatsete rasestuda, pidage enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist ja enne rasestumist nõu oma arstiga. Arst võib otsustada teie ravi muuta.

Eslikarbeseipiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Uuringud on näidanud, et epilepsiaravimeid kasutavate naiste lastel on suurenenud risk sünnidefektide ja närvisüsteemi arenguga (aju arenguga) seotud probleemide tekkeks, eriti kui samaaegselt võetakse rohkem kui ühte epilepsiaravimit.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, teatage sellest kohe oma arstile. Ravimi võtmist ei tohi lõpetada enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud. Ravi katkestamine ilma arstiga nõu pidamata võib põhjustada krampe, mis võivad olla ohtlikud teile ja teie sündimata lapsele. Arst võib otsustada teie ravi muuta.

Kui olete viljakas eas naine ja ei planeeri rasedust, peate Zebinixiga ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Zebinix võib mõjutada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, nt rasestumisvastaste tablettide toimet ja muuta need raseduse vältimisel vähem efektiivseks. Seetõttu on soovitatav kasutada ravi ajal Zebinixiga muud ohutut ja efektiivset rasestumisvastast meetodit. Rääkige oma arstiga, kes arutab teiega, millised rasestumisvastased vahendid on Zebinixi võtmise ajal kõige sobivamad. Kui ravi Zebinixiga katkestatakse, peate jätkama efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist kuni jooksva menstruaaltsükli lõpuni.

Kui te võtate Zebinixi raseduse ajal, on ka teie lapsel kohe pärast sündi oht veritsusprobleemide tekkeks. Arst võib anda teile ja teie lapsele ravimeid selle ennetamiseks.

Ärge imetage last Zebinixi võtmise ajal. Ei ole teada, kas see eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zebinix võib tekitada teil pearinglust, uimasust ja nägemishäireid, eelkõige ravi algul. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Zebinixi võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud

Annus ravi alustamisel

400 mg üks kord ööpäevas ühe või kahe nädala jooksul enne suurendamist säilitusannuseni. Arst otsustab, kas teile määratakse see annus üheks või kaheks nädalaks.

Säilitusannus

Tavaline säilitusannus on 800 mg üks kord ööpäevas.

Annust võib suurendada 1200 mg-ni üks kord ööpäevas olenevalt individuaalsest ravivastusest Zebinixile. Kui võtate ainult Zebinixi, võib teie arst kaaluda ravimi määramist annuses 1600 mg üks kord ööpäevas.

Neeruprobleemidega patsiendid

Kui teil on neeruprobleeme, määratakse teile tavaliselt väiksem Zebinixi annus. Õige annuse määrab teile arst. Kui teil on rasked neeruprobleemid, ei ole teil soovitatav Zebinixi kasutada.

Eakad (üle 65-aastased)

Kui olete eakas ja võtate ainult Zebinixi, ei ole 1600 mg teile sobiv annus.

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Annus ravi alustamisel

Algannus on 10 mg kilogrammi kehakaalu kohta üks kord ööpäevas ühe või kahe nädala kestel, enne annuse suurendamist säilitusannuseni.

Säilitusannus

Sõltuvalt tulemustest Zebinixiga võib annust iga ühe või kahe nädala tagant 10 mg/kg kaupa suurendada koguseni 30 mg/kg ööpäevas. Maksimumannus on 1200 mg kord ööpäevas

Lastel kehakaaluga ≥ 60 kg

Lastel kehakaaluga 60 kg või üle selle tuleks kasutada täiskasvanute annuseid.

Ravimi muud vormid, näiteks suukaudne suspensioon, võivad lastele paremini sobida. Rääkige oma arsti või apteekriga.

Manustamisviis ja –tee

Zebinix on suukaudseks kasutamiseks.

Neelake tabletti alla koos klaasitäie veega.

Zebinixi tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui teil on raskusi neelamisega, võite tableti purustada, segada vähesse koguse vee või õunapüreega ja kohe kogu annuse sisse võtta.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist.

Kui te võtate Zebinixi rohkem kui ette nähtud

Kui võtate kogemata Zebinixi rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida rohkem krampihooge või tunne, nagu süda lööks ebaregulaarselt või kiiremini. Kui teil tekivad sellised sümptomid, pöörduge kohe arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimi pakend kaasa. Siis arst teab, millist ravimit te olete võtnud.

Kui te unustate Zebinixi võtta

Kui olete tableti võtmise unustanud, võtke ravimit kohe, kui teile meenub, ja jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zebinixi võtmise

Ärge lõpetage järsku tablettide võtmist. Sellisel juhul suureneb epilepsiahoogude tekkimise risk. Arst otsustab, kui kaua teil tuleb Zebinixi kasutada. Kui arst otsustab teil ravi Zebinixiga katkestada, vähendatakse teie annust tavaliselt järk-järgult. Tähtis on viia ravi lõpule vastavalt arsti soovitustele, vastasel korral võivad sümptomid süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla väga tõsised. Nende tekkimisel katkestage Zebinixi võtmine ja rääkige sellest kohe arstile või pöörduge haiglasse, sest te võite vajada kiiresti ravi:

- villide teke või naha ja/või limaskestade irdumine, lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, näo, silmalaugude, kõri või keele turse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Väga sageli esinevad (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed on:

- pearinglus või unisus

Sageli esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed on:

- tasakaalukaotus või keerlemis- või hõljumistunne
- iiveldus või oksendamine
- peavalu
- kõhulahtisus
- kahekordne või ähmastunud nägemine
- keskendumisraskused
- jõuetus või väsimus
- värinad
- nahalööve
- vereanalüüsid, mis viitavad madalale naatriumisisaldusele teie veres
- söögiisu langus
- unehäired
- raskused koordineeritud liigutuste sooritamisel (ataksia)
- kehakaalu suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) kõrvaltoimed on:

- kohmakus
- allergia
- kõhukinnisus
- epilepsiahood
- kilpnäärme alatalitus. Sümptomiteks on kilpnäärme hormoonide taseme langus (vereanalüüside põhjal), külmatalumatus, suur keel, õhukesed ja haprad küüned või juuksed ja madal kehatemperatuur
- maksaprobleemid (nt maksaensüümide aktiivsuse suurenemine)
- kõrge vererõhk või vererõhu oluline tõus
- madal vererõhk või vererõhu langus püsti tõustes
- vereanalüüsis soolade (sh kloriidi) vähesus veres või punaliblede vähesus
- dehüdratsioon
- muutused silmaliigutustes, nägemise ähmastumine või silmade punetus
- kukkumised
- terminine põletus
- mäluhäired või unustamine
- nutmine, masendustunne, närvilisus või segasus, huvipuudus, emotsioonide puudumine
- võimetus rääkida või kirjutada või saada aru kõnest või kirjutatud tekstist
- erutatus
- tähelepanupuudus/hüperaktiivsus
- ärrituvus
- meeleolumuutused või hallutsinatsioonid
- kõnehäired
- ninaverejooks
- valu rindkeres
- surin ja/või tuimus mõnes kehaosas
- migreen
- põletustunne
- ebanormaalne puutetundlikkus
- lõhna häired
- kohin kõrvus
- kuulmisprobleemid
- säärite ja käsivarte turse

- kõrvetised, maohäired, kõhuvalu, kõhu paisumine ja ebamugavustunne kõhus või suukuivus
- tume väljaheide
- igemepõletik või hambavalu
- higistamine või nahakuivus
- sügelus
- naha muutused (nt nahapunetus)
- juuste väljalangemine
- kuseteede nakkus
- üldine nõrkustunne, haiglane enesetunne või külmavärinad
- kehakaalu langus
- lihasvalu, valu jäsemetes, lihasnõrkus
- luu ainevahetushäired
- luuvalkude tõus veres
- õhetus, jäsemete külmatunne
- südametegevuse aeglustumine või südame rütmihäired
- äärmine unisus
- uimasus
- neuroloogiline liikumishäire, mille puhul lihaste kokkutõmbed põhjustavad tõmbusi ja korduvaid liigutusi ja ebanormaalselt kehaasendit. Sümptomiteks on treemor, valu, krampitõmbumine
- ravimimürgistus
- ärevus.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) kõrvaltoimed on:

- trombotsüütide vähesus koos verejooksude või verevalumite riski suurenemisega
- tugev selja- ja kõhuvalu (põhjustatud kõhunäärme põletikust)
- valgeliblede vähesus, mis suurendab nakkuste tõenäosust
- punakad märklaugasarnased laigud või ümarad laigud, mille keskmes on sageli villid, naha irdumine, haavandid suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmadel, punased ja turses silmad; nähtudele võib eelneeda palavik ja/või gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiiline epidermaalne nekrolüüs)
- kõigepealt gripilaadsed sümptomid, näonahal algav ja seejärel laialdaselt leviv lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded verepildis (eosinofiilia), lümfisõlmede suurenemine ja muude elundite kaasatus (ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida teatakse ka ravimi ülitundlikkuse sündroomina)
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo, kõri, käte, jalgade, pahklude ja säärtede turset
- urtikaaria (sügelev nahalööve)
- letargia, segasusseisund, lihastõmbused või krampide märkimisväärne süvenemine (antidiureetilise hormooni liignõrjustusest põhjustatud vere väikese naatriumisisalduse võimalikud sümptomid).

Zebinixi kasutamist seostatakse EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekaldega, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Võivad tekkida selle EKG kõrvalekaldega seotud kõrvaltoimed (nt minestamine ja südametegevuse aeglustumine).

Sarnase struktuuriga antiepileptikumide, nagu karbamasepiin ja okskarbasepiin, kasutajatel on teatatud luu kahjustustest, sh osteopeenia ja osteoporoos (luu hõrenemine) ning luumurrud. Pidage nõu oma arstiga, kui olete pikaajaline antiepileptikumide kasutaja, kui teil on anamneesis osteoporoos või kui te võtate steroide.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zebinixi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zebinix sisaldab

- Toimeaine on eslikarbasepiinatsetaat. Üks tablett sisaldab 400 mg eslikarbasepiinatsetaati.
- Teised koostisosad on povidoon K29/32, kroskarmelloosnaatrium ja magneesiumstearaat.

Kuidas Zebinix välja näeb ja pakendi sisu

Zebinix 400 mg tabletid on valged, ümmargused ja kaksikkumerad. Tablettide ühel küljel on graveering 'ESL 400' ja teisel küljel on poolitusjoon, tableti läbimõõt on 11 mm.

Tabletid on pakitud blistritesse, mis on pappkarpides, mis sisaldavad 7, 14 või 28 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

Latvija

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

Lietuva

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zebinix 600 mg tabletid

Eslikarbasepiinatsetaat

Enne ravimi võtmist või oma lapsele andmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zebinix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zebinixi võtmist
3. Kuidas Zebinixi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zebinixi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zebinix ja milleks seda kasutatakse

Zebinix sisaldab toimeainena eslikarbasepiinatsetaati.

Zebinix kuulub epilepsiaravimite rühma, seda kasutatakse epilepsia raviks, mis on haigus, mille puhul esineb korduvaid krambihooget.

Zebinixi kasutatakse:

- ainsa ravimina (monoteraapia) esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutel;
- täiendava ravimina täiskasvanutel, noorukitel ja üle 6 aasta vanustel lastel, kellel tekib krambihooget, mis hõlmavad osa aju (partsiaalsed krambihood). Neile krambihoogetele võib järgneda või mitte järgneda kogu aju hõlmav krambihooget (sekundaarne generaliseerumine).

Arst on määranud teile Zebinixi krambihoogete vähendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Zebinixi võtmist

Ärge võtke Zebinixi

- kui te olete eslikarbasepiinatsetaadi, karboksamiidi muude derivaatide (nt epilepsiaravimid karbamasepiin või okskarbasepiin) või ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on teatavat tüüpi südame rütmihäire (teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zebinixi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Pöörduge kohe arsti poole:

- kui teil tekivad villid või naha ja/või limaskestade irdumine, lööve, neelamis- või hingamishäired, huule-, näo-, silmalaugude, kõri- või keeleturse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.
- kui teil tekib segasus, krampihoogude süvenemine või teadvuse nõrgenemine, mis võivad olla vere madala soolade sisalduse nähud.

Rääkige oma arstile:

- kui teil on neeruprobleemid. Arst võib pidada vajalikuks teie annust kohandada. Raske neeruhaigusega patsientidel ei ole soovitatav Zebinixi kasutada.
- kui teil on maksaprobleemid. Raskete maksahäiretega patsientidel ei ole soovitatav Zebinixi kasutada.
- kui te kasutate ravimit, mis võib põhjustada EKG-s (südamefilm) kõrvalekallet, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Kui te pole kindel, kas ravimil, mida kasutate, võib olla selline toime, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil on südamehaigus, näiteks südamepuudulikkus või südameinfarkt või kui teil on ükskõik milline südame rütmihäire.
- kui teil esineb krampihooge, mis algavad elektrilaengu laialdase levimisega mõlemasse ajupoolde.

Vähestel epilepsiaravimite kasutajatel on esinenud enesevigastamise või enesetapu mõtteid. Kui teil tekivad Zebinixi kasutamisel sellised mõtted, pöörduge kohe arsti poole.

Zebinix võib tekitada teil pearinglust ja/või uimasust, eelkõige ravi algul. Zebinixi kasutamisel vältige eriti hoolikalt vigastusi õnnetusjuhtumite nt kukkumiste tagajärjel.

Eriline ettevaatus on vajalik Zebinixiga järgmistel juhtudel.

Turuletulekujärgselt on Zebinixiga ravitud patsientidel teatatud rasketest ja potentsiaalselt eluohtlikest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiine epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom).

Kui teil tekib raske lööve või muu nahal avalduv sümptom (vt lõik 4), katkestage Zebinixi võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole või haiglasse.

Han hiinlastest või tai päritolu patsientidel karbamasepiini või sarnase keemilise struktuuriga ühenditega seotud tõsiste nahareaktsioonide tekkeriski ennustamiseks võib analüüsida nende patsientide vereproove. Küsige oma arstilt, kas enne Zebinixi võtmist on vaja teha vereanalüüs.

Lapsed

Zebinixi ei tohi manustada alla 6 aasta vanustele lastele.

Muud ravimid ja Zebinix

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Seda on vaja teada selleks, et mõni neist võib mõjutada Zebinixi toimet või Zebinix selle ravimi toimet.

Rääkige arstile, kui te kasutate:

- fenütoiini (epilepsiaravim), sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada;
- karbamasepiini (epilepsiaravim), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida ning sageneda võivad Zebinixi järgmised kõrvaltoimed: kahelinägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus;
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt rasestumisvastased tabletid), kuna Zebinix võib nende toimet vähendada;
- simvastatiini (kolesterooli alandavat ravimit), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida;
- rosvastatiini, kolesterooli alandavat ravimit;
- verd vedeldavat ravimit varfariini;
- monoaminoooksüdaasi (MAO) inhibiitoreid (antidepressandid);
- ärge kasutage Zebinixiga samaaegselt okskarbasepiini (epilepsiaravim), sest ei ole teada, kas nende ravimite koos kasutamine on ohutu.

Nõuandeid rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta vt lõigust 'Rasedus ja imetamine'.

Rasedus ja imetamine

Zebinixi võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav, kuna Zebinixi mõju rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada.

Kui kavatsete rasestuda, pidage enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist ja enne rasestumist nõu oma arstiga. Arst võib otsustada teie ravi muuta.

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Uuringud on näidanud, et epilepsiaravimeid kasutavate naiste lastel on suurenenud risk sünnidefektide ja närvisüsteemi arenguga (aju arenguga) seotud probleemide tekkeks, eriti kui samaaegselt võetakse rohkem kui ühte epilepsiaravimit.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, teatage sellest kohe oma arstile. Ravimi võtmist ei tohi lõpetada enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud. Ravi katkestamine ilma arstiga nõu pidamata võib põhjustada krampe, mis võivad olla ohtlikud teile ja teie sündimata lapsele. Arst võib otsustada teie ravi muuta.

Kui olete viljakas eas naine ja ei planeeri rasedust, peate Zebinixiga ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Zebinix võib mõjutada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, nt rasestumisvastaste tablettide toimet ja muuta need raseduse vältimisel vähem efektiivseks. Seetõttu on soovitatav kasutada ravi ajal Zebinixiga muud ohutut ja efektiivset rasestumisvastast meetodit. Rääkige oma arstiga, kes arutab teiega, millised rasestumisvastased vahendid on Zebinixi võtmise ajal kõige sobivamad. Kui ravi Zebinixiga katkestatakse, peate jätkama efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist kuni jooksva menstruaaltsükli lõpuni.

Kui te võtate Zebinixi raseduse ajal, on ka teie lapsel kohe pärast sündi oht veritsusprobleemide tekkeks. Arst võib anda teile ja teie lapsele ravimeid selle ennetamiseks.

Ärge imetage last Zebinixi võtmise ajal. Ei ole teada, kas see eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zebinix võib tekitada teil pearinglust, uimasust ja nägemishäireid, eelkõige ravi algul. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Zebinixi võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud

Annus ravi alustamisel

400 mg üks kord ööpäevas ühe või kahe nädala jooksul enne suurendamist säilitusannuseni. Arst otsustab, kas teile määratakse see annus üheks või kaheks nädalaks.

Säilitusannus

Tavaline säilitusannus on 800 mg üks kord ööpäevas.

Annust võib suurendada 1200 mg-ni üks kord ööpäevas olenevalt individuaalsest ravivastusest Zebinixile. Kui võtate ainult Zebinixi, võib teie arst kaaluda ravimi määramist annuses 1600 mg üks kord ööpäevas.

Neeruprobleemidega patsiendid

Kui teil on neeruprobleeme, määratakse teile tavaliselt väiksem Zebinixi annus. Õige annuse määrab teile arst. Kui teil on rasked neeruprobleemid, ei ole teil soovitatav Zebinixi kasutada.

Eakad (üle 65-aastased)

Kui olete eakas ja võtate ainult Zebinixi, ei ole 1600 mg teile sobiv annus.

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Annus ravi alustamisel

Algannus on 10 mg kilogrammi kehakaalu kohta üks kord ööpäevas ühe või kahe nädala kestel, enne annuse suurendamist säilitusannuseni.

Säilitusannus

Sõltuvalt tulemustest Zebinixiga võib annust iga ühe või kahe nädala tagant 10 mg/kg kaupa suurendada koguseni 30 mg/kg ööpäevas. Maksimumannus on 1200 mg kord ööpäevas

Lastel kehakaaluga ≥ 60 kg

Lastel kehakaaluga 60 kg või üle selle tuleks kasutada täiskasvanute annuseid.

Ravimi muud vormid, näiteks suukaudne suspensioon, võivad lastele paremini sobida. Rääkige oma arsti või apteekriga.

Manustamisviis ja -tee

Zebinix on suukaudseks kasutamiseks.

Neelake tabletti alla koos klaasitäie veega.

Zebinixi tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui teil on raskusi neelamisega, võite tableti purustada, segada vähesse koguse vee või õunapüreega ja kohe kogu annuse sisse võtta. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Kui te võtate Zebinixi rohkem kui ette nähtud

Kui võtate kogemata Zebinixi rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida rohkem krambihooge või tunne, nagu süda lööks ebaregulaarselt või kiiremini. Kui teil tekivad sellised sümptomid, pöörduge kohe arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimi pakend kaasa. Siis arst teab, millist ravimit te olete võtnud.

Kui te unustate Zebinixi võtta

Kui olete tableti võtmise unustanud, võtke ravimit kohe, kui teile meenub, ja jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zebinixi võtmise

Ärge lõpetage järsku tablettide võtmist. Sellisel juhul suureneb epilepsiahoogude tekkimise risk. Arst otsustab, kui kaua teil tuleb Zebinixi kasutada. Kui arst otsustab teil ravi Zebinixiga katkestada, vähendatakse teie annust tavaliselt järk-järgult. Tähtis on viia ravi lõpule vastavalt arsti soovitustele, vastasel korral võivad sümptomid süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla väga tõsised. Nende tekkimisel katkestage Zebinixi võtmine ja rääkige sellest kohe arstile või pöörduge haiglasse, sest te võite vajada kiiresti ravi:

- villide teke või naha ja/või limaskestade irdumine, lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, näo, silmalaugude, kõri või keele turse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Väga sageli esinevad (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed on:

- pearinglus või unisus

Sageli esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed on:

- tasakaalukaotus või keerlemis- või hõljumistunne
- iiveldus või oksendamine
- peavalu
- kõhulahtisus
- kahekordne või ähmastunud nägemine
- keskendumisraskused
- jõuetus või väsimus
- värinad
- nahalööve
- vereanalüüsid, mis viitavad madalale naatriumisisaldusele teie veres
- söögiisu langus
- unehäired
- raskused koordineeritud liigutuste sooritamisel (ataksia)
- kehakaalu suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) kõrvaltoimed on:

- kohmakus
- allergia
- kõhukinnisus
- epilepsiahood
- kilpnäärme alatalitus. Sümptomiteks on kilpnäärme hormoonide taseme langus (vereanalüüside põhjal), külmatalumatus, suur keel, õhukesed ja haprad küüned või juuksed ja madal kehatemperatuur
- maksaprobleemid (nt maksaensüümide aktiivsuse suurenemine)
- kõrge vererõhk või vererõhu oluline tõus
- madal vererõhk või vererõhu langus püsti tõustes
- vereanalüüsis soolade (sh kloriidi) vähesus veres või punaliblede vähesus
- dehüdratsioon
- muutused silmaliigutustes, nägemise ähmastumine või silmade punetus
- kukkumised
- terminine põletus
- mäluhäired või unustamine
- nutmine, masendustunne, närvilisus või segasus, huvipuudus, emotsioonide puudumine
- võimetus rääkida või kirjutada või saada aru kõnest või kirjutatud tekstist
- erutatus
- tähelepanupuudus/hüperaktiivsus
- ärrituvus
- meeleolumuutused või hallutsinatsioonid
- kõnehäired
- ninaverejooks
- valu rindkeres
- surin ja/või tuimus mõnes kehaosas
- migreen
- põletustunne
- ebanormaalne puutetundlikkus
- lõhna häired
- kohin kõrvus
- kuulmisprobleemid
- säärite ja käsivarte turse

- kõrvetised, maohäired, kõhuvalu, kõhu paisumine ja ebamugavustunne kõhus või suukuivus
- tume väljaheide
- igemepõletik või hambavalu
- higistamine või nahakuivus
- sügelus
- naha muutused (nt nahapunetus)
- juuste väljalangemine
- kuseteede nakkus
- üldine nõrkustunne, haiglane enesetunne või külmavärinad
- kehakaalu langus
- lihasvalu, valu jäsemetes, lihasnõrkus
- luu ainevahetushäired
- luuvalkude tõus veres
- õhetus, jäsemete külmatunne
- südametegevuse aeglustumine või südame rütmihäired
- äärmine unisus
- uimasus
- neuroloogiline liikumishäire, mille puhul lihaste kokkutõmbed põhjustavad tõmbusi ja korduvaid liigutusi ja ebanormaalselt kehaasendit. Sümptomiteks on treemor, valu, krampitõmbumine
- ravimimürgistus
- ärevus.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) kõrvaltoimed on:

- trombotsüütide vähesus koos verejooksude või verevalumite riski suurenemisega
- tugev selja- ja kõhuvalu (põhjustatud kõhunäärme põletikust)
- valgeliblede vähesus, mis suurendab nakkuste tõenäosust
- punakad märklaugasarnased laigud või ümarad laigud, mille keskmes on sageli villid, naha irdumine, haavandid suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmadel, punased ja turses silmad; nähtudele võib eelneeda palavik ja/või gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiiline epidermaalne nekrolüüs)
- kõigepealt gripilaadsed sümptomid, näonahal algav ja seejärel laialdaselt leviv lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded verepildis (eosinofiilia), lümfisõlmede suurenemine ja muude elundite kaasatus (ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida teatakse ka ravimi ülitundlikkuse sündroomina)
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo, kõri, käte, jalgade, pahklude ja säärtede turset
- urtikaaria (sügelev nahalööve)
- letargia, segasusseisund, lihastõmbused või krampide märkimisväärne süvenemine (antidiureetilise hormooni liignõrjustusest põhjustatud vere väikese naatriumisisalduse võimalikud sümptomid).

Zebinixi kasutamist seostatakse EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekaldega, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Võivad tekkida selle EKG kõrvalekaldega seotud kõrvaltoimed (nt minestamine ja südametegevuse aeglustumine).

Sarnase struktuuriga antiepileptikumide, nagu karbamasepiin ja okskarbasepiin, kasutajatel on teatatud luu kahjustustest, sh osteopeenia ja osteoporoos (luu hõrenemine) ning luumurrud. Pidage nõu oma arstiga, kui olete pikaajaline antiepileptikumide kasutaja, kui teil on anamneesis osteoporoos või kui te võtate steroide.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zebinixi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril, pudelil ja karbil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zebinix sisaldab

- Toimeaine on eslikarbasepiinatsetaat. Üks tablett sisaldab 600 mg eslikarbasepiinatsetaati.
- Teised koostisosad on povidoon K29/32, kroskarmelloosnaatrium ja magneesiumstearaat.

Kuidas Zebinix välja näeb ja pakendi sisu

Zebinix 600 mg tabletid on valged ja piklikud. Tablettide ühele küljele on pressitud 'ESL 600' ja teisel küljel on poolitusjoon, tableti pikkus on 17,3 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Tabletid on pakitud blistritesse, mis on pappkarpides, mis sisaldavad 30 või 60 tabletti, ning lastekindla korgiga HDPE-pudelitesse, mis on pappkarbis ja sisaldavad 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

Latvija

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

Lietuva

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zebinix 800 mg tabletid

Eslikarbasepiinatsetaat

Enne ravimi võtmist või oma lapsele andmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zebinix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zebinixi võtmist
3. Kuidas Zebinixi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zebinixi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zebinix ja milleks seda kasutatakse

Zebinix sisaldab toimeainena eslikarbasepiinatsetaati.

Zebinix kuulub epilepsiaravimite rühma, seda kasutatakse epilepsia raviks, mis on haigus, mille puhul esineb korduvaid krambihooge.

Zebinixi kasutatakse:

- ainsa ravimina (monoteraapia) esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutel;
- täiendava ravimina täiskasvanutel, noorukitel ja üle 6 aasta vanustel lastel, kellel tekib krambihooge, mis hõlmavad osa aju (partsiaalsed krambihood). Neile krambihoogudele võib järgneda või mitte järgneda kogu aju hõlmav krambihoog (sekundaarne generaliseerumine).

Arst on määranud teile Zebinixi krambihoogude vähendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Zebinixi võtmist

Ärge võtke Zebinixi

- kui te olete eslikarbasepiinatsetaadi, karboksamiidi muude derivaatide (nt epilepsiaravimid karbamasepiin või okskarbasepiin) või ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on teatavat tüüpi südame rütmihäire (teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zebinixi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Pöörduge kohe arsti poole:

- kui teil tekivad villid või naha ja/või limaskestade irdumine, lööve, neelamis- või hingamishäired, huule-, näo-, silmalaugude, kõri- või keeleturse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.
- kui teil tekib segasus, krampihoogude süvenemine või teadvuse nõrgenemine, mis võivad olla vere madala soolade sisalduse nähud.

Rääkige oma arstile:

- kui teil on neeruprobleemid. Arst võib pidada vajalikuks teie annust kohandada. Raske neeruhaigusega patsientidel ei ole soovitatav Zebinixi kasutada.
- kui teil on maksaprobleemid. Rasketel maksahäiretega patsientidel ei ole soovitatav Zebinixi kasutada.
- kui te kasutate ravimit, mis võib põhjustada EKG-s (südamefilm) kõrvalekallet, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Kui te pole kindel, kas ravimil, mida kasutate, võib olla selline toime, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil on südamehaigus, näiteks südamepuudulikkus või südameinfarkt või kui teil on ükskõik milline südame rütmihäire.
- kui teil esineb krampihooge, mis algavad elektrilaengu laialdase levimisega mõlemasse ajupoolde.

Vähestel epilepsiaravimite kasutajatel on esinenud enesevigastamise või enesetapu mõtteid. Kui teil tekivad Zebinixi kasutamisel sellised mõtted, pöörduge kohe arsti poole.

Zebinix võib tekitada teil pearinglust ja/või uimasust, eelkõige ravi algul. Zebinixi kasutamisel vältige eriti hoolikalt vigastusi õnnetusjuhtumite nt kukkumiste tagajärjel.

Eriline ettevaatus on vajalik Zebinixiga järgmistel juhtudel.

Turuletulekujärgselt on Zebinixiga ravitud patsientidel teatatud rasketest ja potentsiaalselt eluohtlikest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiine epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom).

Kui teil tekib raske lööve või muu nahal avalduv sümptom (vt lõik 4), katkestage Zebinixi võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole või haiglasse.

Han hiinlastest või tai päritolu patsientidel karbamasepiini või sarnase keemilise struktuuriga ühenditega seotud tõsiste nahareaktsioonide tekkeriski ennustamiseks võib analüüsida nende patsientide vereproove. Küsige oma arstilt, kas enne Zebinixi võtmist on vaja teha vereanalüüs.

Lapsed

Zebinixi ei tohi manustada alla 6 aasta vanustele lastele.

Muud ravimid ja Zebinix

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Seda on vaja teada selleks, et mõni neist võib mõjutada Zebinixi toimet või Zebinix selle ravimi toimet.

Rääkige arstile, kui te kasutate:

- fenütoiini (epilepsiaravim), sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada;
- karbamasepiini (epilepsiaravim), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida ning sageneda võivad Zebinixi järgmised kõrvaltoimed: kahelinägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus;
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt rasestumisvastased tabletid), kuna Zebinix võib nende toimet vähendada;
- simvastatiini (kolesterooli alandavat ravimit), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida;
- rosvastatiini, kolesterooli alandavat ravimit;
- verd vedeldavat ravimit varfariini;
- monoaminoooksüdaasi (MAO) inhibiitoreid (antidepressandid);
- ärge kasutage Zebinixiga samaaegselt okskarbasepiini (epilepsiaravim), sest ei ole teada, kas nende ravimite koos kasutamine on ohutu.

Nõuandeid rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta vt lõigust 'Rasedus ja imetamine'.

Rasedus ja imetamine

Zebinixi võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav, kuna Zebinixi mõju rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada.

Kui kavatsete rasestuda, pidage enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist ja enne rasestumist nõu oma arstiga. Arst võib otsustada teie ravi muuta.

Eslikarbasepiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Uuringud on näidanud, et epilepsiaravimeid kasutavate naiste lastel on suurenenud risk sünnidefektide ja närvisüsteemi arenguga (aju arenguga) seotud probleemide tekkeks, eriti kui samaaegselt võetakse rohkem kui ühte epilepsiaravimit.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, teatage sellest kohe oma arstile. Ravimi võtmist ei tohi lõpetada enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud. Ravi katkestamine ilma arstiga nõu pidamata võib põhjustada krampe, mis võivad olla ohtlikud teile ja teie sündimata lapsele. Arst võib otsustada teie ravi muuta.

Kui olete viljakas eas naine ja ei planeeri rasedust, peate Zebinixiga ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Zebinix võib mõjutada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, nt rasestumisvastaste tablettide toimet ja muuta need raseduse vältimisel vähem efektiivseks. Seetõttu on soovitatav kasutada ravi ajal Zebinixiga muud ohutut ja efektiivset rasestumisvastast meetodit. Rääkige oma arstiga, kes arutab teiega, millised rasestumisvastased vahendid on Zebinixi võtmise ajal kõige sobivamad. Kui ravi Zebinixiga katkestatakse, peate jätkama efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist kuni jooksva menstruaaltsükli lõpuni.

Kui te võtate Zebinixi raseduse ajal, on ka teie lapsel kohe pärast sündi oht veritsusprobleemide tekkeks. Arst võib anda teile ja teie lapsele ravimeid selle ennetamiseks.

Ärge imetage last Zebinixi võtmise ajal. Ei ole teada, kas see eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zebinix võib tekitada teil peeringlust, uimasust ja nägemishäireid, eelkõige ravi algul. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Zebinixi võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud

Annus ravi alustamisel

400 mg üks kord ööpäevas ühe või kahe nädala jooksul enne suurendamist säilitusannuseni. Arst otsustab, kas teile määratakse see annus üheks või kaheks nädalaks.

Säilitusannus

Tavaline säilitusannus on 800 mg üks kord ööpäevas.

Annust võib suurendada 1200 mg-ni üks kord ööpäevas olenevalt individuaalsest ravivastusest Zebinixile. Kui võtate ainult Zebinixi, võib teie arst kaaluda ravimi määramist annuses 1600 mg üks kord ööpäevas.

Neeruprobleemidega patsiendid

Kui teil on neeruprobleeme, määratakse teile tavaliselt väiksem Zebinixi annus. Õige annuse määrab teile arst. Kui teil on rasked neeruprobleemid, ei ole teil soovitatav Zebinixi kasutada.

Eakad (üle 65-aastased)

Kui olete eakas ja võtate ainult Zebinixi, ei ole 1600 mg teile sobiv annus.

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Annus ravi alustamisel

Algannus on 10 mg kilogrammi kehakaalu kohta üks kord ööpäevas ühe või kahe nädala kestel, enne annuse suurendamist säilitusannuseni.

Säilitusannus

Sõltuvalt tulemustest Zebinixiga võib annust iga ühe või kahe nädala tagant 10 mg/kg kaupa suurendada koguseni 30 mg/kg ööpäevas. Maksimumannus on 1200 mg kord ööpäevas

Lastel kehakaaluga ≥ 60 kg

Lastel kehakaaluga 60 kg või üle selle tuleks kasutada täiskasvanute annuseid.

Ravimi muud vormid, näiteks suukaudne suspensioon, võivad lastele paremini sobida. Rääkige oma arsti või apteekriga.

Manustamisviis ja -tee

Zebinix on suukaudseks kasutamiseks.

Neelake tabletti alla koos klaasitäie veega.

Zebinixi tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui teil on raskusi neelamisega, võite tableti purustada, segada vähesse koguse vee või õunapüreega ja kohe kogu annuse sisse võtta.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Kui te võtate Zebinixi rohkem kui ette nähtud

Kui võtate kogemata Zebinixi rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida rohkem krampihooge või tunne, nagu süda lööks ebaregulaarselt või kiiremini. Kui teil tekivad sellised sümptomid, pöörduge kohe arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimi pakend kaasa. Siis arst teab, millist ravimit te olete võtnud.

Kui te unustate Zebinixi võtta

Kui olete tableti võtmise unustanud, võtke ravimit kohe, kui teile meenub, ja jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zebinixi võtmise

Ärge lõpetage järsku tablettide võtmist. Sellisel juhul suureneb epilepsiahoogude tekkimise risk. Arst otsustab, kui kaua teil tuleb Zebinixi kasutada. Kui arst otsustab teil ravi Zebinixiga katkestada, vähendatakse teie annust tavaliselt järk-järgult. Tähtis on viia ravi lõpule vastavalt arsti soovitustele, vastasel korral võivad sümptomid süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla väga tõsised. Nende tekkimisel katkestage Zebinixi võtmine ja rääkige sellest kohe arstile või pöörduge haiglasse, sest te võite vajada kiiresti ravi:

- villide teke või naha ja/või limaskestade irdumine, lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, näo, silmalaugude, kõri või keele turse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Väga sageli esinevad (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed on:

- pearinglus või unisus

Sageli esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed on:

- tasakaalukaotus või keerlemis- või hõljumistunne
- iiveldus või oksendamine
- peavalu
- kõhulahtisus
- kahekordne või ähmastunud nägemine
- keskendumisraskused
- jõuetus või väsimus
- värinad
- nahalööve
- vereanalüüsid, mis viitavad madalale naatriumisisaldusele teie veres
- söögiisu langus
- unehäired
- raskused koordineeritud liigutuste sooritamisel (ataksia)
- kehakaalu suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) kõrvaltoimed on:

- kohmakus
- allergia
- kõhukinnisus
- epilepsiahood
- kilpnäärme alatalitus. Sümptomiteks on kilpnäärme hormoonide taseme langus (vereanalüüside põhjal), külmatalumatus, suur keel, õhukesed ja haprad küüned või juuksed ja madal kehatemperatuur
- maksaprobleemid (nt maksaensüümide aktiivsuse suurenemine)
- kõrge vererõhk või vererõhu oluline tõus
- madal vererõhk või vererõhu langus püsti tõustes
- vereanalüüsis soolade (sh kloriidi) vähesus veres või punaliblede vähesus
- dehüdratsioon
- muutused silmaliigutustes, nägemise ähmastumine või silmade punetus
- kukkumised
- terminine põletus
- mäluhäired või unustamine
- nutmine, masendustunne, närvilisus või segasus, huvipuudus, emotsioonide puudumine
- võimetus rääkida või kirjutada või saada aru kõnest või kirjutatud tekstist
- erutatus
- tähelepanupuudus/hüperaktiivsus
- ärrituvus
- meeleolumuutused või hallutsinatsioonid
- kõnehäired
- ninaverejooks
- valu rindkeres
- surin ja/või tuimus mõnes kehaosas
- migreen
- põletustunne
- ebanormaalne puutetundlikkus
- lõhna häired
- kohin kõrvus
- kuulmisprobleemid
- säärite ja käsivarte turse

- kõrvetised, maohäired, kõhuvalu, kõhu paisumine ja ebamugavustunne kõhus või suukuivus
- tume väljaheide
- igemepõletik või hambavalu
- higistamine või nahakuivus
- sügelus
- naha muutused (nt nahapunetus)
- juuste väljalangemine
- kuseteede nakkus
- üldine nõrkustunne, haiglane enesetunne või külmavärinad
- kehakaalu langus
- lihasvalu, valu jäsemetes, lihasnõrkus
- luu ainevahetushäired
- luuvalkude tõus veres
- õhetus, jäsemete külmatunne
- südametegevuse aeglustumine või südame rütmihäired
- äärmine unisus
- uimasus
- neuroloogiline liikumishäire, mille puhul lihaste kokkutõmbed põhjustavad tõmbusi ja korduvaid liigutusi ja ebanormaalselt kehaasendit. Sümptomiteks on treemor, valu, krampitõmbumine
- ravimimürgistus
- ärevus.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) kõrvaltoimed on:

- trombotsüütide vähesus koos verejooksude või verevalumite riski suurenemisega
- tugev selja- ja kõhuvalu (põhjustatud kõhunäärme põletikust)
- valgeliblede vähesus, mis suurendab nakkuste tõenäosust
- punakad märklaudasarnased laigud või ümarad laigud, mille keskmes on sageli villid, naha irdumine, haavandid suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmadel, punased ja turses silmad; nähtudele võib eelneeda palavik ja/või gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiiline epidermaalne nekrolüüs)
- kõigepealt gripilaadsed sümptomid, näonahal algav ja seejärel laialdaselt leviv lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded verepildis (eosinofiilia), lümfisõlmede suurenemine ja muude elundite kaasatus (ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida teatakse ka ravimi ülitundlikkuse sündroomina)
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo, kõri, käte, jalgade, pahklude ja säärted turset
- urtikaaria (sügelev nahalööve)
- letargia, segasusseisund, lihastõmbused või krampide märkimisväärne süvenemine (antidiureetilise hormooni liignõrjustusest põhjustatud vere väikese naatriumisisalduse võimalikud sümptomid).

Zebinixi kasutamist seostatakse EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekaldega, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Võivad tekkida selle EKG kõrvalekaldega seotud kõrvaltoimed (nt minestamine ja südametegevuse aeglustumine).

Sarnase struktuuriga antiepileptikumide, nagu karbamasepiin ja okskarbasepiin, kasutajatel on teatatud luu kahjustustest, sh osteopeenia ja osteoporoos (luu hõrenemine) ning luumurrud. Pidage nõu oma arstiga, kui olete pikaajaline antiepileptikumide kasutaja, kui teil on anamneesis osteoporoos või kui te võtate steroide.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zebinixi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril, pudelil ja karbil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zebinix sisaldab

- Toimeaine on eslikarbasepiinatsetaat. Üks tablett sisaldab 800 mg eslikarbasepiinatsetaati.
- Teised koostisosad on povidoon K29/32, kroskarmelloosnaatrium ja magneesiumstearaat.

Kuidas Zebinix välja näeb ja pakendi sisu

Zebinix 800 mg tabletid on valged ja piklikud. Tablettide ühele küljele on pressitud 'ESL 800' ja teisel küljel on poolitusjoon, tableti pikkus on 19 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Tabletid on pakitud blistritesse, mis on pappkarpides, mis sisaldavad 20, 30, 60 või 90 tabletti või hulgpakend milles on 180 (2x90) tabletti, ning lastekindla korgiga HDPE-pudelitesse, mis on pappkarbis ja sisaldavad 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

Latvija

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

Lietuva

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Zebinix 50 mg suukaudne suspensioon
Eslikarbasepiinatsetaat

Enne ravimi võtmist või oma lapsele andmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zebinix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zebinixi võtmist
3. Kuidas Zebinixi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zebinixi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zebinix ja milleks seda kasutatakse

Zebinix sisaldab toimeainena eslikarbasepiinatsetaati.

Zebinix kuulub epilepsiaravimite rühma, seda kasutatakse epilepsia raviks, mis on haigus, mille puhul esineb korduvaid krambihooget.

Zebinixi kasutatakse:

- ainsa ravimina (monoteraapia) esmakordselt diagnoositud epilepsiaga täiskasvanutel;
- täiendava ravimina täiskasvanutel, noorukitel ja üle 6 aasta vanustel lastel, kellel tekib krambihooget, mis hõlmavad osa ajust (partsiaalsed krambihood). Neile krambihoogetele võib järgneda või mitte järgneda kogu aju hõlmav krambihooget (sekundaarne generaliseerumine).

Arst on määranud teile Zebinixi krambihoogete vähendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Zebinixi võtmist

Ärge võtke Zebinixi

- kui te olete eslikarbasepiinatsetaadi, karboksamiidi muude derivaatide (nt epilepsiaravimid karbamasepiin või okskarbasepiin) või ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on teatavat tüüpi südame rütmihäire (teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zebinixi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Pöörduge kohe arsti poole:

- kui teil tekivad villid või naha ja/või limaskestade irdumine, lööve, neelamis- või hingamishäired, huule-, näo-, silmalaugude, kõri- või keeleturse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.
- kui teil tekib segasus, krambihoogete süvenemine või teadvuse nõrgenemine, mis võivad olla vere madala soolade sisalduse nähud.

Rääkige oma arstile:

- kui teil on neeruprobleemid. Arst võib pidada vajalikuks teie annust kohandada. Raske neeruhaigusega patsientidel ei ole soovitatav Zebinixi kasutada.
- kui teil on maksaprobleemid. Raskete maksahäiretega patsientidel ei ole soovitatav Zebinixi kasutada.
- kui te kasutate ravimit, mis võib põhjustada EKG-s (südamefilm) kõrvalekallet, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Kui te pole kindel, kas ravimil, mida kasutate, võib olla selline toime, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil on südamehaigus, näiteks südamepuudulikkus või südameinfarkt või kui teil on ükskõik milline südame rütmihäire.
- kui teil esineb krampihoo, mis algavad elektrilaengu laialdase levimisega mõlemasse ajupoolde.

Vähestel epilepsiaravimite kasutajatel on esinenud enesevigastamise või enesetapu mõtteid. Kui teil tekivad Zebinixi kasutamisel sellised mõtted, pöörduge kohe arsti poole.

Zebinix võib tekitada teil pearinglust ja/või uimasust, eelkõige ravi algul. Zebinixi kasutamisel vältige eriti hoolikalt vigastusi õnnetusjuhtumite nt kukkumiste tagajärjel.

Eriline ettevaatus on vajalik Zebinixiga järgmistel juhtudel.

Turuletulekujärgselt on Zebinixiga ravitud patsientidel teatatud rasketest ja potentsiaalselt eluohtlikest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom).

Kui teil tekib raske lööve või muu nahal avalduv sümptom (vt lõik 4), katkestage Zebinixi võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole või haiglasse.

Han hiinlastest või tai päritolu patsientidel karbamasepiini või sarnase keemilise struktuuriga ühenditega seotud tõsiste nahareaktsioonide tekkeriski ennustamiseks võib analüüsida nende patsientide vereproove. Küsige oma arstilt, kas enne Zebinixi võtmist on vaja teha vereanalüüs.

Lapsed

Zebinixi ei tohi manustada alla 6 aasta vanustele lastele.

Muud ravimid ja Zebinix

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Seda on vaja teada selleks, et mõni neist võib mõjutada Zebinixi toimet või Zebinix selle ravimi toimet.

Rääkige arstile, kui te kasutate:

- fenütoiini (epilepsiaravim), sest võib osutuda vajalikuks teie annust kohandada;
- karbamasepiini (epilepsiaravim), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida ning sageneda võivad Zebinixi järgmised kõrvaltoimed: kahelinägemine, koordinatsioonihäired ja pearinglus;
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt rasestumisvastased tabletid), kuna Zebinix võib nende toimet vähendada;
- simvastatiini (kolesterooli alandavat ravimit), sest on võimalik, et teie annust tuleb korrigeerida;
- rosuvastatiini, kolesterooli alandavat ravimit;
- verd vedeldavat ravimit varfariini;
- monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoreid (antidepressandid);
- ärge kasutage Zebinixiga samaaegselt okskarbasepiini (epilepsiaravim), sest ei ole teada, kas nende ravimite koos kasutamine on ohutu.

Nõuandeid rasestumisvastaste vahendite kasutamise kohta vt lõigust 'Rasedus ja imetamine'.

Rasedus ja imetamine

Zebinixi võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav, kuna Zebinixi mõju rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada.

Kui kavatsete rasestuda, pidage enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist ja enne rasestumist nõu oma arstiga. Arst võib otsustada teie ravi muuta.

Eslikarbesepiinatsetaadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Uuringud on näidanud, et epilepsiaravimeid kasutavate naiste lastel on suurenenud risk sünnidefektide ja närvisüsteemi arenguga (aju arenguga) seotud probleemide tekkeks, eriti kui samaaegselt võetakse rohkem kui ühte epilepsiaravimit.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, teatage sellest kohe oma arstile. Ravimi võtmist ei tohi lõpetada enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud. Ravi katkestamine ilma arstiga nõu pidamata võib põhjustada krampe, mis võivad olla ohtlikud teile ja teie sündimata lapsele. Arst võib otsustada teie ravi muuta.

Kui olete viljakas eas naine ja ei planeeri rasedust, peate Zebinixiga ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Zebinix võib mõjutada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, nt rasestumisvastaste tablettide toimet ja muuta need raseduse vältimisel vähem efektiivseks. Seetõttu on soovitatav kasutada ravi ajal Zebinixiga muud ohutut ja efektiivset rasestumisvastast meetodit. Rääkige oma arstiga, kes arutab teiega, millised rasestumisvastased vahendid on Zebinixi võtmise ajal kõige sobivamad. Kui ravi Zebinixiga katkestatakse, peate jätkama efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist kuni jooksva menstruaaltsükli lõpuni.

Kui te võtate Zebinixi raseduse ajal, on ka teie lapsel kohe pärast sündi oht veritsusprobleemide tekkeks. Arst võib anda teile ja teie lapsele ravimeid selle ennetamiseks.

Ärge imetage last Zebinixi võtmise ajal. Ei ole teada, kas see eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zebinix võib tekitada teil peeringlust, uimasust ja nägemishäireid, eelkõige ravi algul. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

Zebinix sisaldab metüülparahüdroksübensoati (E218) ja sulfiteid

Zebinix'i suukaudne suspensioon sisaldab metüülparahüdroksübensoati (E218) ja sulfiteid, mis võivad põhjustada vastavalt allergilisi reaktsioone (sh hiliseid) ning harvadel juhtudel raskeid ülitundlikkusreaktsioone ja hingamisteede spasme.

3. Kuidas Zebinixi võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud

Annus ravi alustamisel

400 mg üks kord ööpäevas ühe või kahe nädala jooksul enne suurendamist säilitusannuseni. Arst otsustab, kas teile määratakse see annus üheks või kaheks nädalaks.

Säilitusannus

Tavaline säilitusannus on 800 mg üks kord ööpäevas.

Annust võib suurendada 1200 mg-ni üks kord ööpäevas olenevalt individuaalsest ravivastusest Zebinixile. Kui võtate ainult Zebinixi, võib teie arst kaaluda ravimi määramist annuses 1600 mg üks kord ööpäevas.

Neeruprobleemidega patsiendid

Kui teil on neeruprobleeme, määratakse teile tavaliselt väiksem Zebinixi annus. Õige annuse määrab teile arst. Kui teil on rasked neeruprobleemid, ei ole teil soovitatav Zebinixi kasutada.

Eakad (üle 65-aastased)

Kui olete eakas ja võtate ainult Zebinixi, ei ole 1600 mg teile sobiv annus.

Lapsed vanuses üle 6 aasta

Annus ravi alustamisel

Algannus on 10 mg kilogrammi kehakaalu kohta üks kord ööpäevas ühe või kahe nädala kestel, enne annuse suurendamist säilitusannuseni.

Säilitusannus

Sõltuvalt tulemustest Zebinixiga võib annust iga ühe või kahe nädala tagant 10 mg/kg kaupa suurendada koguseni 30 mg/kg ööpäevas. Maksimumannus on 1200 mg kord ööpäevas

Lastel kehakaaluga ≥ 60 kg

Lastel kehakaaluga 60 kg või üle selle tuleks kasutada täiskasvanute annuseid.

Ravimi muud vormid, näiteks suukaudne suspensioon, võivad lastele paremini sobida. Rääkige oma arsti või apteekriga.

Manustamisviis ja -tee

Zebinix on suukaudseks kasutamiseks.

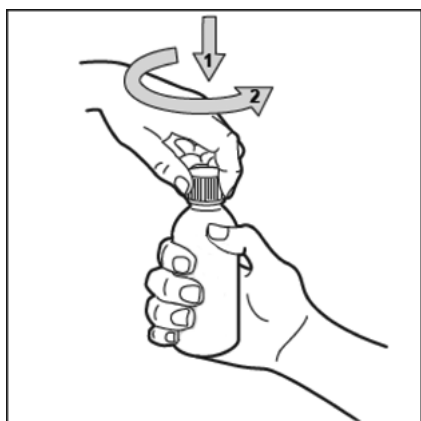
Zebinixi suukaudset suspensiooni võib võtta koos toiduga või ilma.

Enne kasutamist loksutage põhjalikult, kuid ettevaatlikult.

Kasutage ravimi võtmiseks alati kaasasolevat suukaudset süstalt.

Kasutusjuhised

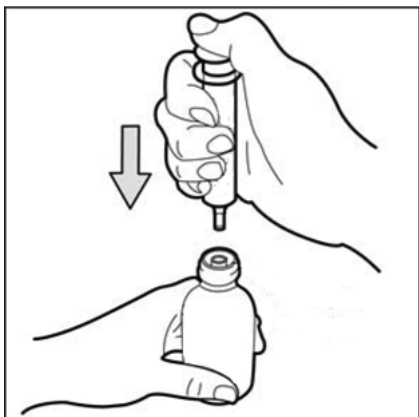
1. Võtke karbist pudel, suukaudne süstal ja pudeliadapter.
2. Loksutage pudelit vähemalt 10 sekundit ning avage alla surudes ja vastupäeva (vasakule) keerates lastekindel kork.



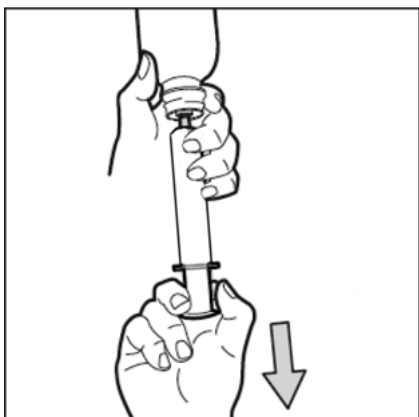
3. Lükake pudeliadapter pudelisuhu. Kindlaks fikseerimiseks võib vaja minna survet. Pärast paigaldamist ei tohi adapterit enam pudelilt eemaldada. Ka adapteriga pudelit saab korgiga sulgeda.



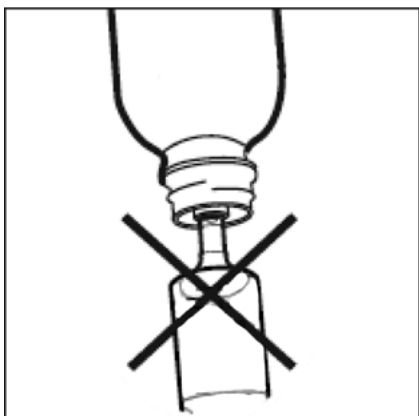
4. Tegevuse hõlbustamiseks võiksite süstlakolbi liigutades soovitud vedelikumahu süstlal ära märkida. Lükake suukaudne süstal pudeliadapteri avasse, hoides pudelit püsti. Suruge kolb lõpuni alla. Nii tekitate pudelis ülerõhu, see aitab suspensiooni doseerida, surudes suspensiooni pudelist süstlasse.



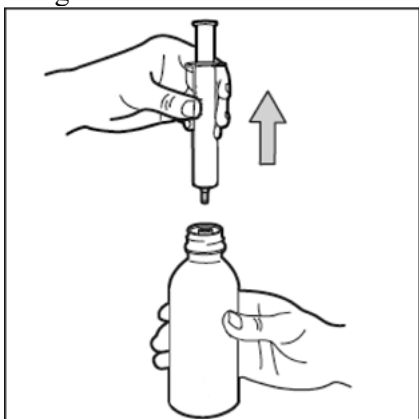
5. Hoidke süstalt paigal ja pöörake pudel tagurpidi. Tõmmake süstlakolb ettevaatlikult soovitud ruumalamärgini.



6. Kui näete süstlas õhumulle, suruge kolbi ülespoole, kuni suured mullid süstlast väljuvad. Tõmmake kolb jälle ettevaatlikult alla, arsti määratud annuseni.



7. Pöörake pudel püsti ja eemaldage süstal. Olge ettevaatlik ja ärge süstla eemaldamisel süstlakolbi alla suruge.



8. Sulgege pudel korkiga, keerates korki päripäeva (paremale).



9. Pange süstal suhu, vastu põse sisekülge. Laske Zebinix suhu, vajutades süstlakolbi aeglaselt alla.

10. Loputage tühja süstalt pärast iga kasutust puhta vee klaasis. Korrake loputamist 3 korda. Pange pudel ja süstal järgmise korra tagasi karpi.

Kui te võtate Zebinixi rohkem kui ette nähtud

Kui võtate kogemata Zebinixi rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida rohkem krambihooge või tunne, nagu süda lööks ebaregulaarselt või kiiremini. Kui teil tekivad sellised sümptomid, pöörduge kohe arsti poole või

lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimi pakend kaasa. Siis arst teab, millist ravimit te olete võtnud.

Kui te unustate Zebinixi võtta

Kui olete annuse võtmise unustanud, võtke ravimit kohe, kui teile meenub, ja jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zebinixi võtmise

Ärge lõpetage järsku suukaudse suspensiooni võtmist. Sellisel juhul suureneb epilepsiahoogude tekkimise risk. Arst otsustab, kui kaua teil tuleb Zebinixi kasutada. Kui arst otsustab teil ravi Zebinixiga katkestada, vähendatakse teie annust tavaliselt järk-järgult. Tähtis on viia ravi lõpule vastavalt arsti soovitustele, vastasel korral võivad sümptomid süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla väga tõsised. Nende tekkimisel katkestage Zebinixi võtmine ja rääkige sellest kohe arstile või pöörduge haiglasse, sest te võite vajada kiiresti ravi:

- villide teke või naha ja/või limaskestade irdumine, lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, näo, silmalaugude, kõri või keele turse. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Väga sageli esinevad (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed on:

- pearinglus või unisus

Sageli esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) kõrvaltoimed on:

- tasakaalukaotus või keerlemis- või hõljumistunne
- iiveldus või oksendamine
- peavalu
- kõhulahtisus
- kahekordne või ähmastunud nägemine
- keskendumisraskused
- jõuetus või väsimus
- värinad
- nahalööve
- vereanalüüsid, mis viitavad madalale naatriumisisaldusele teie veres
- söögiisu langus
- unehäired
- raskused koordineeritud liigutuste sooritamisel (ataksia)
- kehakaalu suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) kõrvaltoimed on:

- kohmakus
- allergia
- kõhukinnisus
- epilepsiahood
- kilpnäärme alatalitus. Sümptomiteks on kilpnäärme hormoonide taseme langus (vereanalüüside põhjal), külmatalumatus, suur keel, õhukesed ja haprad küüned või juuksed ja madal kehatemperatuur
- maksaprobleemid (nt maksaensüümide aktiivsuse suurenemine)
- kõrge vererõhk või vererõhu oluline tõus

- madal vererõhk või vererõhu langus püsti tõustes
- vereanalüüsis soolade (sh kloriidi) vähesus veres või punaliblede vähesus
- dehüdratsioon
- muutused silmaliigutustes, nägemise ähmastumine või silmade punetus
- kukkumised
- terminaalne põletus
- mäluhäired või unustamine
- nutmine, masendustunne, närvilisus või segasus, huvipuudus, emotsioonide puudumine
- võimetis rääkida või kirjutada või saada aru kõnest või kirjutatud tekstist
- erutatus
- tähelepanupuudus/hüperaktiivsus
- ärrituvus
- meeleolumuutused või hallutsinatsioonid
- kõnehäired
- ninaverejooks
- valu rindkeres
- surin ja/või tuimus mõnes kehaosas
- migreen
- põletustunne
- ebanormaalne puutetundlikkus
- lõhna häired
- kohin kõrvus
- kuulmisprobleemid
- säärted ja käsi valusad
- kõrretised, maohäired, kõhuvalu, kõhu paisumine ja ebamugavustunne kõhus või suukuivus
- tume väljaheide
- igemepõletik või hambavalu
- higistamine või nahakuivus
- sügelus
- naha muutused (nt nahapunetus)
- juuste väljalangemine
- kuseteede nakkus
- üldine nõrkustunne, haiglane enesetunne või külmavärinad
- kehakaalu langus
- lihasvalu, valu jäsemetes, lihasnõrkus
- luu ainevahetushäired
- luuvalkude tõus veres
- õhetus, jäsemete külmatunne
- südamegevuse aeglustumine või südame rütmihäired
- äärmiselt vähenenud söögiisu
- uimasus
- neuroloogiline liikumishäire, mille puhul lihaste kokkutõmbed põhjustavad tõmbulisi ja korduvaid liigutusi ja ebanormaalset kehaasendit. Sümptomiteks on treemor, valu, krampitõmbumine
- ravimimürgistus
- ärevus.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) kõrvaltoimed on:

- trombotsüütide vähesus koos verejooksude või verevalumite riski suurenemisega
- tugev selja- ja kõhuvalu (põhjustatud kõhunäärme põletikust)
- valgeliblede vähesus, mis suurendab nakkuste tõenäosust

- punakad märklauasarnased laigud või ümarad laigud, mille keskmes on sageli villid, naha irdumine, haavandid suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmadel, punased ja turses silmad; nähtudele võib eelneeda palavik ja/või gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom /toksiiline epidermaalne nekrolüüs)
- kõigepealt gripilaadsed sümptomid, näonahal algav ja seejärel laialdaselt leviv lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded verepildis (eosinofiilia), lümfisõlmede suurenemine ja muude elundite kaasatus (ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida teatakse ka ravimi ülitundlikkuse sündroomina)
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo, kõri, käte, jalgade, pahklude ja säärted turset
- urtikaaria (sügelev nahalööve)
- letargia, segasusseisund, lihastõmbelused või krampide märkimisväärtne süvenemine (antidiureetilise hormooni liignõrhistusest põhjustatud vere väikese naatriumisisalduse võimalikud sümptomid).

Zebinixi kasutamist seostatakse EKG (elektrokardiogrammi) kõrvalekaldega, mida nimetatakse PR-intervalli pikenemiseks. Võivad tekkida selle EKG kõrvalekaldega seotud kõrvaltoimed (nt minestamine ja südametegevuse aeglustumine).

Sarnase struktuuriga antiepileptikumide, nagu karbamasepiin ja okskarbasepiin, kasutajatel on teatatud luu kahjustustest, sh osteopeenia ja osteoporoos (luu hõrenemine) ning luumurrud. Pidage nõu oma arstiga, kui olete pikaajaline antiepileptikumide kasutaja, kui teil on anamneesis osteoporoos või kui te võtate steroide.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada [riikliku teavitussüsteemi](#), mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zebinixi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril, pudelil ja karbil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Pärast pudeli avamist ei tohi seda kasutada kauem kui 2 kuu jooksul.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zebinix sisaldab

- Toimeaine on eslikarbasepiinatsetaat. Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 50 mg eslikarbasepiinatsetaati.
- Teised koostisosad on ksantaankummi (E415), makrogool-100-stearaat, metüülparahüdroksübensoaat (E218), naatriumsahhariin (E954), tutti-frutti lõhna ja maitseaine (sisaldab maltodekstriini, propüleenglükooli, looduslikke ja sünteetilisi lõhna ja maitseaineid ning akaatsiakummi (E414)), maitset varjav lõhna ja maitseaine (sisaldab propüleenglükooli, vett ning looduslikke ja sünteetilisi lõhna ja maitseaineid) ja puhastatud vesi,

Kuidas Zebinix välja näeb ja pakendi sisu

Zebinix 50 mg/ml on valkjās või valge suukaudne suspensioon.

Suukaudne suspensioon tarnitakse pappkarbis lastekindla HDPE-korgiga oranžkollastes klaaspudelites, milles on 200 ml suukaudset suspensiooni. Igas pappkarbis on graduieritud 10 ml polüpropüleensüstal ja sissesurutav kopolümeerist pudeliadapter.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Nordicinfu Care AB
Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB
Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>