

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 200 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg eslikarbazepinacetata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele duguljaste tablete s utisnutim "ESL 200" na jednoj strani i urezom na drugoj strani, dužine 11 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zebinix je indiciran kao:

- monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja, sa ili bez sekundarne generalizacije, u odraslih s novodijagnosticiranom epilepsijom;
- dodatna terapija u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadajima, sa ili bez sekundarne generalizacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Zebinix se može uzimati kao monoterapija ili kao dodatak već postojećoj antikonvulzivnoj terapiji. Preporučena početna doza je 400 mg jednom dnevno, koju treba povećati na 800 mg jednom dnevno, nakon jednog ili dva tjedna. Na temelju individualnog odgovora, doza se može povećavati do 1200 mg jednom dnevno. Neki bolesnici na režimu monoterapije mogu imati koristi od doze od 1600 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

U starije populacije nije potrebna prilagodba doze pod uvjetom da je bubrežna funkcija očuvana. Budući da su podaci o primjeni režima monoterapije u dozi od 1600 mg u starijih osoba ograničeni, ova se doza ne preporučuje u toj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u liječenju bolesnika, odraslih i djece starije od 6 godina, s oštećenjem funkcije bubrega

i dozu treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (CL_{CR}) kako slijedi:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: nije potrebna prilagodba doze.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: početna doza od 200 mg (ili 5 mg/kg u djece starije od 6 godina) jedanput dnevno ili 400 mg (ili 10 mg/kg u djece starije od 6 godina) svaki drugi dan kroz 2 tjedna, nakon toga jedanput dnevno doza od 400 mg (ili 10 mg/kg u djece starije od 6 godina). Međutim, na temelju individualnog odgovora, doza se može povećati.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: ne preporučuje se koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog nedostatnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2), stoga se ne preporučuje primjena u ovih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Djeca starija od 6 godina

Preporučena početna doza je 10 mg/kg/dan jedanput dnevno. Dozu treba povećavati svakog tjedna ili svaka dva tjedna za 10 mg/kg/dan do najviše 30 mg/kg/dan, ovisno o individualnom odgovoru.

Maksimalna doza je 1200 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 5.1).

Djeca tjelesne težine ≥ 60 kg

Djeci tjelesne težine 60 kg ili više potrebno je davati iste doze kao i odraslima.

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata u djece u dobi od 6 godina ili manje nije još ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 ali ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Peroralna primjena.

Zebinix se može uzimati s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete se mogu zdrobiti i pomiješati s vodom ili mekom hranom kao što je kaša od jabuke neposredno prije peroralne primjene.

Prebacivanje s jedne formulacije na drugu

Na temelju komparativnih podataka o bioraspoloživosti za formulacije lijeka u obliku tablete i suspenzije, moguće je prebacivanje bolesnika s jedne formulacije lijeka na drugu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideacije

Suicidalne ideacije i suicidalno ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim djelatnim tvarima kod nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala mali porast rizika za suicidalne ideacije i suicidalno

ponašanje. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za eslikarbazepinacetat. Stoga ove bolesnike treba nadzirati u smislu pojave znakova suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja te razmotriti potrebu uvođenja odgovarajuće terapije. Bolesnike (i njihove skrbnike) potrebno je savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova suicidalne ideacije odnosno suicidalnog ponašanja.

Poremećaji živčanog sustava

Eslikarbazepinacetat je povezan s nekim nuspojavama središnjeg živčanog sustava, kao što su omaglica i somnolencija, što može povećati nastanak slučajne ozljede.

Druga upozorenja i mjere opreza

Ako se Zebinix ukida, preporučuje se postupno smanjiti dozu, kako bi se smanjila mogućnost povećane učestalosti napadaja.

Kožne reakcije

U 1,2% ukupne populacije liječene Zebinixom u kliničkim ispitivanjima u epileptičkih bolesnika kao nuspojava se pojavio osip. Prijavljeni su slučajevi urtikarije i angioedema u bolesnika koji su uzimali Zebinix. Angioedem u kontekstu preosjetljivosti / anafilaktične reakcije praćene laringealnim edemom može imati smrtni ishod. Ako se pojave znakovi ili simptomi preosjetljivosti, uzimanje eslikarbazepinacetata se mora odmah prekinuti i započeti zamjensko liječenje.

Nakon stavljanja lijeka na tržište, pri liječenju Zebinixom prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARS) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i kožni osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koji mogu biti opasni po život ili imati smrtni ishod. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike se mora upozoriti na znakove i simptome kožnih reakcija i pažljivo nadzirati bolesnike kako bi se uočila pojava tih reakcija. Ako se jave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije liječenje Zebinixom se mora odmah prekinuti i razmotriti uvođenje zamjenskog lijeka (ako je prikladno). U bolesnika kod kojih su se pojavile ove reakcije, s liječenjem Zebinixom se ne smije više nikad započeti.

Prisutnost alela HLA-B*1502 u populacijama pripadnika kineskog naroda Han, pripadnika naroda Tai i pripadnika drugih azijskih naroda

Alel HLA-B*1502 u pojedinaca porijeklom iz kineskog naroda Han i naroda Tai snažno je povezan s rizikom od razvoja teške kožne reakcije poznate kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), kada se oni liječe karbamazepinom. Kemijska struktura eslikarbazepinacetata slična je strukturi karbamazepina, i moguće je da u bolesnika pozitivnih na HLA-B*1502 postoji rizik za nastanak SJS-a nakon liječenja eslikarbazepinacetatom. Prevalencija nositelja HLA-B*1502 u populacijama pripadnika kineskog naroda Han i naroda Tai iznosi oko 10%. Kad god je to moguće ove pojedince treba testirati na ovaj alel prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim djelatnim tvarima. Ako je test na prisutnost alela HLA-B*1502 u bolesnika ovog etničkog porijekla pozitivan, primjena eslikarbazepinacetata može se uzeti u obzir ako se smatra da korist njegove primjene nadmašuje moguće rizike. Zbog prevalencije ovog alela u drugim azijskim narodima (npr. iznad 15% kod Filipinaca i Malezijaca, može biti potrebno razmotriti potrebu genetičkog testiranja na prisutnost HLA-B*1502 u populacijama pod rizikom.

Alel HLA-A*3101 - populacije europskog porijekla i japanska populacija

Postoje podaci koji upućuju da je HLA-A*3101 udružen s povećanim rizikom za nastanak kožnih nuspojava induciranih karbamazepinom, uključujući SJS, TEN, osip s eozinofilijom izazvan lijekom (engl. *drug rash with eosinophilia* - DRESS), ili manje tešku akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis* - AGEP), makulopapularni osip u osoba europskog podrijetla i Japanaca.

Učestalost alela HLA-A*3101 značajno varira između etnički različitih populacija. Alel HLA-A*3101 ima prevalenciju 2% do 5% u europskim populacijama i oko 10% u japanskoj populaciji. Prisutnost alela HLA-A*3101 može povećati rizik za pojavu kožnih reakcija induciranih karbamazepinom (uglavnom manje teških) od 5,0% u općoj populaciji do 26,0% među osobama koje imaju europske pretke, dok odsutnost alela može smanjiti rizik s 5,0% na 3,8%.

Nema dovoljno podataka koji bi govorili u prilog preporuke za provedbu probira na HLA-A*3101 prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim djelatnim tvarima.

Ako se za bolesnike europskog ili japanskog podrijetla zna da su pozitivni na HLA-A*3101 alel, primjenu karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može se uzeti u obzir ako se smatra da korist od njegove primjene nadmašuje moguće rizike.

Hiponatrijemija

Hiponatrijemija je prijavljena nuspojava u 1,5% bolesnika liječenih Zebinixom. Hiponatrijemija je u većini slučajeva asimptomatska, međutim ona može biti popraćena kliničkim simptomima kao što su pogoršanje napadaja, konfuzija i smanjena svijest. Učestalost hiponatrijemije se povećava s povećanjem doze eslikarbazepinacetata. U bolesnika s već postojećom bubrežnom bolešću koja dovodi do hiponatrijemije, ili u bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji mogu sami dovesti do hiponatrijemije (npr. diuretici, dezmodipresin, karbamazepin), serumska razina natrija treba biti ispitana prije i tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom. Također serumsku razinu natrija treba odrediti ako se pojave klinički znakovi hiponatrijemije. Osim toga serumsku razinu natrija treba odrediti tijekom rutinskih laboratorijskih pretraga. Ako se razvije klinički značajna hiponatrijemija, eslikarbazepinacetat treba ukinuti.

PR interval

Produljenja PR intervala uočena su u kliničkim studijama s eslikarbazepinacetatom.

Potreban je oprez u bolesnika s produženjem PR intervala (npr. niska razina tiroksina, poremećaji u srčanoj provodljivosti), ili prilikom uzimanja popratnih lijekova za koje je poznato da su povezani s produženjem PR intervala.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i dozu treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s $CL_{CR} < 30$ ml/min ne preporučuje se koristiti zbog nedostatka podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da su klinički podaci ograničeni u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, a farmakokinetički i klinički podaci nedostaju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, eslikarbazepinacetat treba koristiti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre i ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Eslikarbazepinacetat se opsežno konvertira u eslikarbazepin, koji se uglavnom eliminira putem glukuronidacije. *In vitro* eslikarbazepin je slab induktor CYP3A4 i UDP-glukuronil transferaze. *In vivo* eslikarbazepin izaziva indicirajući učinak na metabolizam lijekova koji se uglavnom eliminiraju metabolizmom putem CYP3A4 (npr. simvastatin). Stoga, može biti potrebno povećanje doze lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4, kada se koriste istodobno sa eslikarbazepinacetatom. Eslikarbazepin može *in vivo* imati inducirajući učinak na metabolizam lijekova koji se uglavnom eliminiraju konjugacijom putem UDP-glukuronil transferaze. Prilikom početka ili prestanka liječenja eslikarbazepinacetatom ili promjeni doze, do dosezanja nove razine aktivnosti enzima može potrajati 2 do 3 tjedna. Ta odgoda mora se uzeti u obzir kada se Zebinix koristi neposredno prije ili u kombinaciji s drugim lijekovima koji zahtijevaju prilagodbu doze kada se primjenjuju s Zebinixom. Eslikarbazepin ima inhibirajuća svojstva na CYP2C19. Stoga, mogu nastati interakcije kada su istodobno primjenjivane visoke doze eslikarbazepinacetata s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP2C19 (npr. fenitoin).

Interakcije s drugim antiepileptičkim lijekovima

Karbamazepin

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 800 mg jednom dnevno i karbamazepina 400 mg dva puta dnevno rezultirala je u prosjeku padom od 32% u izloženosti aktivnom metabolitu eslikarbazepinu, najvjerojatnije uzrokovan indukcijom glukuronidacije. Nije zabilježena promjena u izloženosti karbamazepinu ili njegovom metabolitu karbamazepinepoksidu. Na temelju individualnog odgovora, dozu eslikarbazepinacetata možda može biti potrebno povećati, ako se koristi istovremeno s karbamazepinom. Rezultati studija su pokazali da u bolesnika istodobno liječenje povećava rizik od sljedećih nuspojava: dvoslike, poremećaj koordinacije i omaglica. Ne može se isključiti opasnost od povećanja specifičnih nuspojava uzrokovanih istodobnom primjenom karbamazepina i eslikarbazepinacetata.

Fenitoin

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno i fenitoina rezultirala je u prosjeku padom od 31-33% u izloženosti aktivnom metabolitu eslikarbazepinu, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom glukuronidacije, a prosječno povećanje od 31-35% u izloženosti fenitoinu, najvjerojatnije uzrokovano inhibicijom CYP2C19. Na temelju individualnog odgovora, dozu eslikarbazepinacetata može biti potrebno povećati, a dozu fenitoina može biti potrebno smanjiti.

Lamotrigin

Glukuronidacija je glavni metabolički put za eslikarbazepin i lamotrigin i stoga se mogu očekivati interakcije. Studija u zdravih ispitanika s eslikarbazepinacetatom 1200 mg jednom dnevno pokazala je manju prosječnu farmakokinetičku interakciju (izloženost lamotriginu je smanjena 15%) između eslikarbazepinacetata i lamotrigina, te posljedično nije potrebna prilagodba doze. Međutim, zbog interindividualne varijabilnosti, u nekih pojedinaca učinak može biti klinički relevantan.

Topiramat

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno i topiramata nije pokazala značajne promjene u izloženosti eslikarbazepinu, nego 18% smanjenu ekspoziciju topiramatu, najvjerojatnije uzrokovanu smanjenom bioraspoloživosti topiramata. Nije potrebna prilagodba doze.

Valproat i levetiracetam

Analiza farmakokinetike populacije studije faze III u epileptičkih odraslih bolesnika pokazala je da istodobna primjena s valproatom ili levetiracetamom nije utjecala na izloženost eslikarbazepinu, ali to nije

provjereno konvencionalnim studijama interakcija.

Okskarbazepin

Istodobna primjena eslikarbazepinacetata i okskarbazepina se ne preporučuje jer može uzrokovati prekomjernu izloženost aktivnim metabolitima.

Ostali lijekovi

Oralni kontraceptivi

Primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno kod ženskih ispitanica koje koriste kombinirane oralne kontraceptive, pokazala je prosječno smanjenje od 37% u sistemske izloženosti levonorgestrelu i 42% u sistemske izloženosti etinilestradiolu, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom CYP3A4. Stoga, žene u generativnoj dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja Zebinixom, a sve do kraja tekućeg ciklusa menstruacije nakon što je liječenje prekinuto (vidjeti dio 4.6).

Simvastatin

Studija u zdravih ispitanika pokazala je prosječno smanjenje od 50% u sistemske izloženosti simvastatinu kada se primjenjuje zajedno sa eslikarbazepinacetatom u dozi od 800 mg jednom dnevno, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom CYP3A4. Povećanje doze simvastatina može biti potrebno, ako se koristi istodobno s eslikarbazepinacetatom.

Rosuvastatin

Primijećeno je prosječno smanjenje sustavne izloženosti od 36-39% u zdravih ispitanika pri istovremenoj primjeni s 1200 mg eslikarbazepinacetata jedanput dnevno. Mehanizam ovog smanjenja je nepoznat ali razlog može biti utjecaj na sposobnost transporta rosvastatina sam ili u kombinaciji s indukcijom njegovog metabolizma. Budući da je odnos između izloženosti lijeku i njegove aktivnosti nejasan, preporučuje se pratiti odgovor na terapiju (npr. razine kolesterola).

Varfarin

Istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno s varfarinom pokazala je mali (23%), ali statistički značajan pad u izloženosti S-varfarinu. Nije bilo nikakvog utjecaja na farmakokinetiku R-varfarina ili zgrušavanje. Međutim, zbog interindividualne varijabilnosti u interakciji, posebnom pažnjom treba pratiti INR prvih tjedana nakon početka ili završetka istodobnog liječenja varfarinom i eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Studija u zdravih ispitanika nije pokazala utjecaj eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno na farmakokinetiku digoksina, sugerirajući da eslikarbazepinacetat nema nikakav utjecaj na transporter P-glikoprotein.

Inhibitori monoaminoooksidaze (inhibitori MAO)

Na temelju strukturne sličnosti eslikarbazepinacetata i tricikličkih antidepresiva, teoretski je moguća interakcija između eslikarbazepinacetata i inhibitora MAO.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizici vezani za epilepsiju i antiepileptičke lijekove općenito

Dokazano je da je u potomstvu žena s epilepsijom koje primaju antiepileptičku terapiju, prevalencija malformacija 2-3 puta veća od stope od oko 3 % u općoj populaciji. Najčešće je izvješćeno o rascjepu

usne, kardiovaskularnim malformacijama i oštećenjima neuralne cijevi. Treba dati specijalistički savjet svim ženama reproduktivne dobi koje primaju antiepileptičku terapiju o potencijalnom riziku od oštećenja ploda uzrokovnog napadajima ili primjenom antiepileptičkih lijekova, a posebice ženama koje su trudne ili planiraju trudnoću. Naglo prekidanje liječenja antiepileptičkim lijekovima treba izbjegavati jer to može dovesti do napadaja koji bi mogli imati ozbiljne posljedice po majku i nerođeno dijete.

Za liječenje epilepsije u trudnoći prednost treba dati monoterapiji kada je god to moguće jer istodobno liječenje s više antiepileptičkih lijekova može biti povezano s višim rizikom od nastanka urođenih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o antiepileptičkim lijekovima koji se primjenjuju.

Primijećeni su poremećaji neurološkog razvoja u djece majki s epilepsijom koje primaju antiepileptičku terapiju. Nema dostupnih podataka je li primjena eslikarbazepinacetata povezana s tim rizikom.

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi za vrijeme liječenja eslikarbazepinacetatom trebaju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije. Eslikarbazepinacetat ima negativnu interakciju s oralnim kontraceptivima. Stoga, treba koristiti alternativnu, učinkovitu i sigurnu metodu kontracepcije za vrijeme liječenja i sve do kraja tekućeg menstrualnog ciklusa, nakon što je liječenje prekinuto. Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati u vezi primjene drugih učinkovitih metoda kontracepcije. Potrebno je primjenjivati najmanje jednu učinkovitu metodu kontracepcije (poput intrauterinog uložka) ili dvije komplementarne metode, uključujući mehaničku metodu. U svakom slučaju potrebno je procijeniti individualne okolnosti i u odlučivanje o izboru kontracepcijske metode uključiti bolesnicu.

Rizik povezan s primjenom eslikarbazepinacetata

Ograničena je količina podataka o primjeni eslikarbazepinacetata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3, Plodnost). Rizik za ljude (uključujući veće urođene malformacije, poremećaje neurološkog razvoja i druge toksične učinke na reprodukciju) je nepoznat.

Primjenu eslikarbazepinacetata potrebno je izbjegavati tijekom trudnoće osim ako nakon pažljive procjene primjene drugih prikladnih terapijskih mogućnosti nije utvrđeno da su koristi primjene veće od rizika.

Ako žene koje primaju eslikarbazepinacetat postanu trudne ili namjeravaju zatrudniti, treba pažljivo ponovo procijeniti primjenu Zebinixa. Treba dati minimalnu učinkovitu dozu, a kad god je to moguće treba preferirati monoterapiju, barem tijekom prva tri mjeseca trudnoće. Bolesnice treba savjetovati o mogućnosti povećanog rizika od malformacija i dati priliku za prenatalni skrining.

Praćenje i prevencija

Antiepileptički lijekovi mogu pridonijeti nedostatku folne kiseline, mogućem dodatnom uzroku fetalne abnormalnosti. Dodatak folne kiseline se preporučuje prije i tijekom trudnoće. S obzirom da djelotvornost ovog dodatka nije dokazana, specifična prenatalna dijagnoza se može ponuditi čak i ženama sa liječenjem dodatkom folne kiseline.

Novorođenčad

Prijavljeni su poremećaji krvarenja u novorođenčadi uzrokovani antiepileptičkim lijekovima. Kao preventivna mjera u posljednjih nekoliko tjedana trudnoće i u novorođenčeta bi trebalo primijeniti vitamin K1.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eslikarbazepinacetat u majčino mlijeko kod ljudi. Studije na životinjama su

pokazale izlučivanje eslikarbazepina u majčino mlijeko. Budući da se rizik za dojenčad ne može isključiti, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom.

Plodnost

Nema podataka o učincima eslikarbazepinacetata na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenje plodnosti nakon primjene eslikarbazepinacetata (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zebinix malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu, somnolenciju ili poremećaje vida, osobito na početku liječenja. Stoga bolesnike treba savjetovati da im fizičke i/ili mentalne sposobnosti za upravljanje strojevima ili vožnju mogu biti smanjene i ne preporučuje im se upravljati strojevima ili vozilima dok se ne utvrdi da njihova sposobnost za obavljanje takvih aktivnosti nije ograničena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

U kliničkim ispitivanjima (kao dodatna terapija i kao monoterapija), 2434 bolesnika s parcijalnim napadajima liječeno je eslikarbazepinacetatom (1983 odraslih i 451 pedijatrijski bolesnik), 51% tih bolesnika imalo je nuspojave.

Nuspojave su bile obično blage do umjerene u intenzitetu i nastupile su uglavnom tijekom prvih tjedana liječenja eslikarbazepinacetatom.

Rizici utvrđeni za Zebinix uglavnom su nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova i ovisne o dozi. Najčešće prijavljene nuspojave, tijekom placebom kontroliranih ispitivanja dodatne terapije u odraslih bolesnika s epilepsijom i u aktivno kontroliranom ispitivanju monoterapije u kojem se eslikarbazepinacetat uspoređivao s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem, bile su omaglica, somnolencija, glavobolja i mučnina. Većina nuspojava zabilježena je u <3% ispitanika svake ispitivane skupine.

Teške kožne nuspojave (SCARS), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) zabilježene su kod liječenja Zebinixom nakon stavljanja lijeka na tržište (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s eslikarbazepinacetatom prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenjem lijeka nakon njegovog stavljanja u promet, prikazane su u tablici u nastavku.

Korištena je sljedeća konvencija za klasifikaciju pojave nuspojava: vrlo često $\geq 1/10$, često $\geq 1/100$ i $< 1/10$, manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane prema smanjenju ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave nastale tijekom liječenja povezane s primjenom Zebinixa tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija	Trombocitopenija, leukopenija

Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost	
Endokrini poremećaji			Hipotireoza	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiponatrijemija, smanjeni apetit	Neravnoteža elektrolita, dehidracija, hipokloremija	Sindrom nalik neodgovarajućem lučenju antidiuretskog hormona (ADH) sa znakovima i simptomima letargije, mučnine, omaglice, pada vrijednosti osmolaliteta seruma (krvi), povraćanja, glavobolje, stanja konfuzije ili drugih neuroloških znakova i simptoma
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Psihoteični poremećaji, apatija, depresija, nervoza, agitacija, razdražljivost, deficit pažnje/ hiperaktivni poremećaj, konfuzno stanje, promjene raspoloženja, plač, psihomotorna retardacija, anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, somnolencija	Glavobolja, smetnje u pozornosti, tremor, ataksija, poremećaji ravnoteže	Abnormalna koordinacija, oštećenje pamćenja, amnezija, hypersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parosmija, cerebelarni sindrom, konvulzije, periferna neuropatija, nistagmus, poremećaji govora, dizartija, osjećaj žarenja, parestezija, migrena	
Poremećaji oka		Diplopija, zamućen vid	Oštećenje vida, oscilopsija, poremećaji binokularnog kretanja očiju, očna hiperemija	
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica	Hipoakuzija, tinitus	

Srčani poremećaji			Palpitacije, bradikardija	
Krvožilni poremećaji			Hipertenzija (uključujući hipertenzivnu krizu), hipotenzija, ortostatska hipotenzija, navale crvenila, periferna hladnoća	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Epistaksa, bol u prsištu	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina, povraćanje, proljev	Konstipacija, dispepsija, gastritis, bol u abdomenu, suha usta, nelagoda u abdomenu, distenzija abdomena, gingivitis, melena, zubobolja	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			Poremećaji jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, poremećaji kože, pruritus, alergijski dermatitis	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) angioedem, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mijalgija, poremećaj metabolizma kostiju, slabost u mišićima, bol u ekstremitetima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Infekcija urinarnog trakta	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, poremećaji hoda, astenija	Malaksalost, zimica, periferni edem	
Pretrage		Porast tjelesne težine	Smanjeni krvni tlak, smanjena težina, povećan krvni tlak, smanjeni natrij u krvi, smanjeni kloridi u krvi, povišeni osteokalcin, smanjeni hematokrit, smanjeni hemoglobin,	

			povećane razine jetrenih enzima	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Toksičnost lijeka, pad, toplinske opekline	

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji oka i živčanog sustava

U bolesnika istodobno liječenih karbamazepinom i eslikarbazepinacetatom u placebom kontroliranim studijama primijećene su sljedeće nuspojave: diplopija (11,4% ispitanika koji su istodobno primali karbamazepin, 2,4% ispitanika koji nisu istodobno primali karbamazepin), poremećaj koordinacije (6,7% s istodobnom primjenom karbamazepina, 2,7% bez istodobne primjene karbamazepina) i omaglica (30,0% s istodobnom primjenom karbamazepina, 11,5% bez istodobne primjene karbamazepina), vidjeti dio 4.5.

PR interval

Primjena eslikarbazepinacetata je povezana s produljenjem PR intervala. Mogu se pojaviti nuspojave povezane s produljenim PR intervalom (npr. AV blok, sinkopa, bradikardija).

Nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova

Rijetke nuspojave kao što su depresija koštane srži, anafilaktičke reakcije, sistemski lupus eritematosus ili ozbiljne srčane aritmije nisu se pojavile tijekom placebom kontroliranih studija programa epilepsije sa eslikarbazepinacetatom. Međutim, pojavile su se s okskarbazepinom. Stoga se njihova pojava nakon liječenja eslikarbazepinacetatom ne može isključiti.

Postoje izvješća o smanjenoj mineralnoj gustoći kostiju, osteopeniji, osteoporozi i frakturama kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji strukturno povezanim antiepilepticima karbamazepinom i okskarbazepinom. Mehanizam kojim utječe na metabolizam kostiju nije identificiran.

Pedijatrijska populacija

U placebom kontroliranim ispitivanjima koja su uključivala bolesnike u dobi od 2 do 18 godina s parcijalnim napadajima (238 bolesnika liječenih eslikarbazepinacetatom i 189 placebom), nuspojave su se javile kod 35,7% bolesnika liječenih eslikarbazepinacetatom i kod 19% bolesnika koji su primali placebo. Najčešće nuspojave u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom bile su diplopija (5,0%), somnolencija (8,0%) i povraćanje (4,6%).

Profil nuspojava eslikarbazepinacetata općenito je bio sličan u svim dobnim skupinama. U dobnoj skupini od 6 do 11 godina najčešće nuspojave primijećene u više od dva bolesnika liječena eslikarbazepinacetatom bile su diplopija (9,5%), somnolencija (7,4%), omaglica (6,3%), konvulzije (6,3%) i mučnina (3,2%); u dobnoj skupini od 12 do 18 godina bile su to somnolencija (7,4%), povraćanje (4,2%), diplopija (3,2%) i umor (3,2%). Sigurnost primjene Zebinixa u djece u dobi od 6 godina i manje nije još ustanovljena.

Sigurnosni profil eslikarbazepinacetata bio je općenito sličan u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika, osim za agitaciju (često, 1,3%) i bol u abdomenu (često, 2,1%) koje su bili češće u djece nego u odraslih. Omaglica, somnolencija, vrtoglavica, astenija, poremećaj hoda, tremor, ataksija, poremećaj ravnoteže, замуćen vid, proljev, osip i hiponatrijemija bili su manje česti u djece nego u odraslih. Alergijski dermatitis (manje često, 0,8%) zabilježen je samo u pedijatrijskoj populaciji.

Podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji prikupljeni u otvorenom produžetku ispitivanja faze III bili su u skladu s već poznatim sigurnosnim profilom lijeka, bez značajnih novih spoznaja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#).**

4.9 Predoziranje

Simptomi zabilježeni nakon predoziranja eslikarbazepinacetatom prvenstveno se odnose na centralne neurološke simptome (npr. napadaje svih oblika, status epileptikus) i srčane poremećaje (npr. srčane aritmije). Ne postoji poznati specifični antidot. Treba dati odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje. Ako je potrebno, metaboliti eslikarbazepinacetata mogu se učinkovito odstraniti hemodijalizom (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiepileptici, derivati karboksamida, ATK oznaka: N03AF04

Mehanizam djelovanja

Nepoznati su točni mehanizmi djelovanja eslikarbazepinacetata. Međutim, elektrofiziološke studije *in vitro* pokazuju da i eslikarbazepinacetat i njegovi metaboliti stabiliziraju inaktivirano stanje o naponu ovisnih natrijevih kanala, onemogućavajući njihov povratak u aktivno stanje, a time sprječavaju ponavljajuće okidanje neurona.

Farmakodinamički učinak

Eslikarbazepinacetat i njegovi aktivni metaboliti sprečavaju razvoj napadaja u nekliničkim modelima predviđanja antikonvulzivne djelotvornosti u ljudi. U ljudi, farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata ostvaruje se prvenstveno kroz aktivni metabolit eslikarbazepin.

Klinička djelotvornost

Odrasli

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije je dokazana u četiri dvostruko slijepa placebo kontrolirana ispitivanja faze III u 1703 randomiziranih odraslih bolesnika sa parcijalnom epilepsijom refraktornom na liječenje s jednim do tri istodobna antiepileptička lijeka. U tim ispitivanjima nisu bili dozvoljeni okskarbazepin i felbamat kao istodobni lijekovi. Eslikarbazepinacetat je ispitan u dozama od 400 mg (samo u studiji 301 i studiji 302), 800 mg i 1200 mg, jedanput dnevno. Eslikarbazepinacetat 800 mg jednom dnevno i 1200 mg jednom dnevno su bili znatno djelotvorniji od placeba u smanjenju učestalosti napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja održavanja. Postotak ispitanika s $\geq 50\%$ smanjenjem (analizirano 1581) učestalosti napadaja tijekom studije faze III bio je 19,3% za placebo, 20,8% za eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5% za eslikarbazepinacetat 800 mg i 35,3% za eslikarbazepinacetat 1200 mg dnevno.

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kao monoterapije dokazana je u dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom (karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem) ispitivanju, koje je uključivalo 815 randomiziranih odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim parcijalnim napadajima. Eslikarbazepinacetat ispitan je u dozama od 800 mg, 1200 mg i 1600 mg primjenjivanim jednom dnevno. Doze aktivnog komparatora, karbamazepina s kontroliranim oslobađanjem, bile su 200 mg, 400 mg i 600 mg dvaput dnevno. Svi su ispitanici bili randomizirani na najnižu razinu doze i samo ako su imali napadaj, doza bi im se povećala na sljedeću razinu. Od 815 randomiziranih bolesnika, 401 bolesnik je liječen eslikarbazepinacetatom jednom dnevno [271 bolesnik (67,6%) ostao je pri dozi od 800 mg, 70 bolesnika (17,5%) ostalo je pri dozi od 1200 mg i 60 bolesnika (15,0%) liječeno je dozom od 1600 mg]. U primarnoj analizi djelotvornosti, u kojoj su ispitanici koji su napustili ispitivanje smatrani ispitanicima bez odgovora, 71,1% ispitanika klasificirano je kao „bez napadaja“ u skupini s eslikarbazepinacetatom, a 75,6% u skupini s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem, tijekom razdoblja evaluacije od 26 tjedana (prosječna razlika rizika -4,28%, CI 95%: [-10,30; 1,74]. Učinak liječenja zamijećen tijekom 26-tjednog razdoblja evaluacije bio je održan preko godine dana liječenja, pri čemu je 64,7% ispitanika liječenih eslikarbazepinacetatom i 70,3% bolesnika liječenih karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem klasificirano kao „bez napadaja“ (prosječna razlika rizika -5,46%, CI 95%: [-11,88; 0,97]. U analizi neuspjeha liječenja (rizika za pojavu napadaja) temeljenoj na analizi vremena do pojave događaja (Kaplan-Meierova analiza i Coxova regresija), Kaplan-Meierova procjena za rizik pojave napadaja na kraju razdoblja evaluacije iznosila je 0,06 u skupini liječenoj karbamazepinom i 0,12 u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom, a nakon 1 godine s dodatnim povećanjem rizika na 0,11 u skupini liječenoj karbamazepinom i 0,19 u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom (p=0,0002).

Nakon 1 godine, vjerojatnost da će se ispitanici povući iz ispitivanja, bilo zbog nuspojava ili nedostatka djelotvornosti lijeka, bila je 0,26 za eslikarbazepinacetat i 0,21 za karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem.

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kod prelaska na monoterapiju procjenjivana je u 2 dvostruko slijepa, randomizirana, kontrolirana ispitivanja na 365 odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima. Eslikarbazepinacetat ispitan je u dozama od 1200 mg i 1600 mg jednom dnevno. Stopa bolesnika bez napadaja tijekom čitavog razdoblja monoterapije u trajanju od 10 tjedana bila je 7,6% (1600 mg) i 8,3% (1200 mg) u jednom, odnosno 10,0% (1600 mg) i 7,4% (1200 mg) u drugom ispitivanju.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije za parcijalne napadaje u starijih bolesnika ispitana je u nekontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana na 72 starije osobe (u dobi $\geq$ 65 godina). Podaci pokazuju da je incidencija nuspojava u toj populaciji (65,3%) slična onoj u općoj populaciji uključenoj u dvostruko slijepa ispitivanja epilepsije (66,8%). Najčešće pojedinačne nuspojave bile su omaglica (12,5% ispitanika), somnolencija (9,7%), umor, konvulzije i hiponatrijemija (svaka 8,3%), nazofaringitis (6,9%) i infekcija gornjih dišnih puteva (5,6%). Ukupno 50 od 72 ispitanika koji su započeli ispitivanje dovršilo je period liječenja u trajanju od 26 tjedna, što odgovara stopi zadržavanja od 69,4% (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u starijih osoba). Podaci o primjeni režima monoterapije u starijoj populaciji su ograničeni. Samo nekoliko bolesnika (N=27) starijih od 65 godina liječeno je eslikarbazepinacetatom u ispitivanju primjene monoterapije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije za parcijalne napadaje u djece ispitana je u jednom ispitivanju faze II u djece u dobi od 6 do 16 godina (N=123) i u jednom ispitivanju faze III u djece u dobi od 2 do 18 godina (N=304). Oba ispitivanja bila su dvostruko slijepa placebom kontrolirana ispitivanja s trajanjem faze održavanja od 8 tjedana (ispitivanje 208) odnosno 12 tjedana (ispitivanje 305). Ispitivanje 208 uključivalo je 2 dodatna, dugotrajna, otvorena nastavka ispitivanja koja su nastavno uslijedila (1 godina u dijelu II i dvije godine u dijelu III) a ispitivanje 305 uključivalo je slijed od 4 dugotrajna, otvorena perioda nastavka ispitivanja (1 godina u dijelovima II, III i IV i 2 godine u dijelu V). Eslikarbazepinacetat ispitan je u dozama od 20 i 30 mg/kg/dan, do maksimalne doze od 1200 mg/dan.

Ciljna doza u ispitivanju 208 bila je 30 mg/kg/dan, a u ispitivanju 305 bila je 20 mg/kg/dan. Doze su se mogle prilagođavati na temelju podnošljivosti i odgovora na liječenje.

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja faze II ocjena djelotvornosti bila je sekundarni cilj ispitivanja. Smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja, od početnih vrijednosti do razdoblja održavanja, bilo je značajno veće ($p < 0,001$) za eslikarbazepinacetat (-34,8%) u usporedbi s placebom (-13,8%). 42 bolesnika (50,6%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 10 bolesnika (25,0%) u skupini placebo imalo je odgovor na liječenje ($\geq 50\%$ smanjenja standardizirane učestalosti napadaja), što je rezultiralo značajnom razlikom ($p = 0,009$).

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja faze III smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja za eslikarbazepinacetat (-18,1% u odnosu na početne vrijednosti) razlikovalo se od placebo (-8,6% u odnosu na početne vrijednosti), ali nije bilo statistički značajno ($p = 0,2490$). 41 bolesnik (30,6%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 40 bolesnika (31,0%) u skupini placebo odgovorilo je na liječenje ($\geq 50\%$ smanjenja standardizirane učestalosti napadaja), što je rezultiralo ne značajnom razlikom ($p = 0,9017$). Provedene su *post-hoc* analize za ispitivanje faze III po podskupinama po dobi i iznad 6 godina starosti, kao i po dozi. U djece starije od 6 godina, 36 bolesnika (35,0%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 29 bolesnika (30,2%) u skupini placebo, odgovorilo je na liječenje ($p = 0,4759$) i smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjeg kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja bilo je veće u skupini skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s placebom (-24,4% u usporedbi s -10,5%); ipak, razlika od 13,9% nije bila statistički značajna ($p = 0,1040$). U ispitivanju 305 ukupno je 39% bolesnika bilo titrirano do maksimalno moguće doze (30 mg/kg/dan). Među njima, kada se isključe bolesnici u dobi od 6 godina i mlađi, 14 (48,3%) bolesnika u skupini eslikarbazepinacetata, odnosno 11 (30,6%) u skupini placebo, odgovorili su na liječenje ($p = 0,1514$). Iako je robusnost ovih *post-hoc* analiza podskupina ograničena, dobiveni podaci ukazuju na porast veličine učinka ovisan o dobi i dozi.

U jednogodišnjem otvorenom nastavku ispitivanja (dio II) faze III (ITT N = 225) koje je nastavno uslijedilo, ukupna stopa bolesnika koji su imali odgovor na terapiju iznosila je 46,7% (kontinuirani porast s 44,9% (u tjednima 1-4) na 57,5% (u tjednima > 40). Ukupni medijan standardizirane učestalosti napadaja iznosio je 6,1 (smanjujući se sa 7,0 (u tjednima 1-4) na 4,0 (u tjednima > 40), što rezultira medijanom relativne promjene od -46,7% u odnosu na početno razdoblje. Medijan relativne promjene bio je veći u prethodnoj placebo skupini (-51,4%) nego u prethodnoj ESL skupini (-40,4%). Udio bolesnika s pogoršanjem (porast od $\geq 25\%$) u odnosu na početno razdoblje iznosio je 14,2%.

U 3 otvorena nastavka ispitivanja (ITT N = 148) koja su uslijedila, ukupna stopa bolesnika koja je imala odgovor na terapiju iznosila je 26,6% u usporedbi s početnim vrijednostima u dijelovima III-V (tj. u 4 posljednja tjedna dijela II). Sveukupni medijan standardizirane učestalosti napadaja iznosio je 2,4 (s medijanom relativne promjene u odnosu na početne vrijednosti u dijelovima III-V od -22,9%). Sveukupni medijan relativnog smanjenja učestalosti napadaja u dijelu I bio je veći u bolesnika koji su primali ESL (-25,8%) nego u bolesnika koji su primali placebo (-16,4%). Sveukupni udio bolesnika koji su imali pogoršanje (porast učestalosti napadaja $\geq 25\%$) u usporedbi s početnim vrijednostima u dijelovima III-V iznosio je 25,7%.

Od 183 bolesnika koji su dovršili dio I i dio II ispitivanja, 152 ih je bilo uključeno u dio III. Od njih, 65 ih je primilo ESL a 87 ih je primilo placebo tijekom dvostrukoslijepog dijela ispitivanja. 14 bolesnika (9,2 %) je liječeno ESL-om do kraja otvorenog dijela V. Najčešći razlog povlačenja iz ispitivanja tijekom bilo kojeg dijela ispitivanja bio je na zahtjev naručitelja ispitivanja (30 bolesnika u dijelu III [19,7% bolesnika koji su uključeni u dio III ispitivanja], 9 u dijelu IV [9,6% bolesnika koji su uključeni u dio IV ispitivanja], i 43 u dijelu V (64,2% bolesnika koji su uključeni u dio V ispitivanja)).

Uzimajući u obzir ograničenja podataka dobivenih otvorenim nekontroliranim ispitivanjem, dugotrajni odgovor bolesnika na primjenu eslikarbazepinacetata u otvorenim dijelovima ispitivanja bio je općenito održan.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zebinix u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Eslikarbazepinacetat se opsežno pretvara u eslikarbazepin. Nakon peroralne primjene, plazmatske razine eslikarbazepinacetata obično ostaju ispod granice kvantifikacije. Eslikarbazepin doseže $C_{\max}$ 2-3 sata nakon doziranja ($t_{\max}$). Može se pretpostaviti da je bioraspoloživost visoka, jer iznos metabolita u mokraći odgovara više od 90% doze eslikarbazepinacetata.

Bioraspoloživost (AUC i $C_{\max}$) eslikarbazepina primijenjenog peroralno u obliku zdrobljene tablete pomiješane s kašom od jabuke ili vodom usporediva je s bioraspoloživosti eslikarbazepina primijenjenog peroralno kao cijele tablete.

Distribucija

Vežanje eslikarbazepina za proteine plazme relativno je nisko (<40%) i neovisno o koncentraciji. *In vitro* studije su pokazale da na vežanje za proteine plazme ne utječu značajno prisutnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina i tolbutamida. Prisutnost eslikarbazepina ne utječe značajno na vežanje varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina i tolbutamida.

Biotransformacija

Eslikarbazepinacetat se brzo i opsežno biotransformira u njegov glavni aktivni metabolit eslikarbazepin putem hidrolitičkog metabolizma prvog prolaza. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže se postiže za 4 do 5 dana doziranjem jednom dnevno, u skladu sa efektivnim poluvijekom od 20-24 sata. U ispitivanjima u zdravih ispitanika prividni poluvijek eslikarbazepina je od 10-20 sati, odnosno u epileptičkih odraslih bolesnika, 13-20 sati. Manji metaboliti u plazmi su R-likarbazepin i okskarbazepin, koji su aktivni te konjugati glukuronske kiseline s eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepin, R-likarbazepin i okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat ne utječe na svoj metabolizam ili klirens.

Eslikarbazepin je slabi induktor enzima CYP3A4 i ima inhibirajući učinak na CYP2C19 (kako je navedeno u dijelu 4.5).

U studiji s eslikarbazepinom u svježim ljudskim hepatocitima uočena je blaga indukcija glukuronidacije posredovane UGT1A1.

Eliminacija

Metaboliti eslikarbazepinacetata se eliminiraju iz sistemske cirkulacije primarno izlučivanjem putem bubrega, u nepromijenjenom obliku i u obliku konjugata glukuronida. Ukupno, eslikarbazepin i njegovi glukuronidi čine više od 90% ukupnih metabolita izlučenih u mokraći, približno dvije trećine u

nepromijenjenom obliku, a jedna trećina kao konjugat glukuronida.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata je linearna i proporcionalna dozi u rasponu od 400-1200 mg i u zdravih ispitanika i u bolesnika.

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

Farmakokinetički profil eslikarbazepinacetata je nepromijenjen u starijih bolesnika s klirensom kreatinina >60 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Metaboliti eslikarbazepinacetata su eliminirani iz sistemske cirkulacije primarno preko bubrega. Studija u odraslih bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega pokazala je da klirens ovisi o bubrežnoj funkciji. Tijekom liječenja Zebinixom preporučuje se prilagodba doze u bolesnika, odraslih i djece starije od 6 godina, s klirensom kreatinina <60 ml/min (vidjeti dio 4.2).

U djece u dobi od 2 do 6 godina ne preporučuje se primjena eslikarbazepinacetata. U toj dobi intrinzička aktivnost procesa eliminacije još nije dozrela.

Hemodijaliza uklanja metabolite eslikarbazepinacetata iz plazme.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika i metabolizam eslikarbazepinacetata su ispitivani u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nakon ponovljenih oralnih doza. Umjereno oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na farmakokinetiku eslikarbazepinacetata. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjima funkcije jetre.

Spol

Studije u zdravih ispitanika i bolesnika su pokazale da farmakokinetika eslikarbazepinacetata ne ovisi o spolu.

Pedijatrijska populacija

Slično kao u odraslih, eslikarbazepinacetat se opsežno pretvara u eslikarbazepin. Nakon peroralne primjene, razine eslikarbazepinacetata u plazmi obično ostaju ispod granica kvantifikacije. C_{max} eslikarbazepina dostiže se 2-3 sata nakon doziranja (t_{max}). Utvrđeno je da tjelesna težina ima učinka na volumen distribucije i klirens. Nadalje, uloga dobi neovisno o tjelesnoj težini u odnosu na klirens eslikarbazepinacetata ne može se isključiti, osobito za najmlađu dobnu skupinu (2-6 godina).

Djeca u dobi od 6 godina i mlađa

Populacijska farmakokinetika ukazuje da su u podskupini djece u dobi od 2 do 6 godina potrebne doze od 27,5 mg/kg/dan i 40 mg/kg/dan, da bi se postigla izloženost koja je ekvivalentna terapijskim dozama od 20 i 30 mg/kg/dan u djece starije od 6 godina.

Djeca starija od 6 godina

Populacijska farmakokinetika ukazuje da je primijećena usporediva izloženost eslikarbazepinu između djece starije od 6 godina nakon primjene doze od 20 i 30 mg/kg/dan, i odraslih nakon primjene doze od 800 odnosno 1200 mg eslikarbazepinacetata jedanput dnevno (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primijećene nuspojave u studijama na životinjama pojavljuju se na razini izloženosti znatno nižoj od razine kliničke izloženosti eslikarbazepinu (glavni i farmakološki aktivni metabolit eslikarbazepinacetata). Stoga, na temelju komparativne izloženosti, granice sigurnosti još nisu utvrđene.

Dokaz o nefrotoksičnosti uočen je u studijama toksičnosti ponovljenih doza u štakora, ali nije bio uočen u studijama na miševima ili psima, te je u skladu s pogoršanjem spontane kronične progresivne nefropatije kod ovih vrsta.

Centrilobularna hipertrofija jetre je primijećena u studijama toksičnosti ponovljenih doza u miševa i štakora, a uočena je i povećana incidencija tumora jetre u studiji karcinogenosti na miševima; ovi rezultati su u skladu s indukcijom mikrosomalnih enzima jetre, učinka koji nije primijećen u bolesnika koji primaju eslikarbazepinacetat.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U ispitivanjima ponovljene doze na mladim psima, profil toksičnosti bio je usporediv s onim primijećenim kod odraslih životinja. U 10-mjesečnom ispitivanju primijećeno je smanjenje mineralnog koštanog sadržaja, površine kosti i/ili mineralne gustoće kosti u lumbalnim kralješcima i/ili femuru u ženki koje su primale visoke doze, pri razinama izloženosti nižima od razina kliničke izloženosti eslikarbazepinu u djece.

Studije genotoksičnosti eslikarbazepinacetata ne pokazuju posebne opasnosti za ljude.

Smanjenje plodnosti primijećeno je u ženki štakora; smanjen broj implantacija i živih embrija primijećen u ispitivanjima plodnosti miševa može također ukazivati na utjecaj na plodnost ženki, međutim nije ispitivan broj žutih tijela. Eslikarbazepinacetat nije imao teratogenih učinaka u štakora ili kunića, ali je inducirao abnormalnosti skeleta u miševa. Zakašnjela osifikacija, smanjena fetalna težina, porast manjih abnormalnosti skeleta ili unutarnjih organa primijećeni su pri maternalnim toksičnim dozama u ispitivanjima embriotoksičnosti na miševima, štakorima i kunićima. Kašnjenje spolnog razvoja u generaciji F1 primijećeno je u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na miševima i štakorima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

povidon K 29/32
umrežena karmelozanatrij
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminij blisteri u kartonskim kutijama koje sadrže 20 ili 60 tableta.

HDPE boce s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, u kartonskim kutijama koje sadrže 60 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/514/021-023

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.04.2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22.01.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 400 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 400 mg eslikarbazepinacetata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele okrugle bikonveksne tablete s utisnutim "ESL 400" na jednoj strani i urezom na drugoj strani, promjera 11 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zebinix je indiciran kao:

- monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja, sa ili bez sekundarne generalizacije, u odraslih s novodijagnosticiranom epilepsijom;
- dodatna terapija u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadajima, sa ili bez sekundarne generalizacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Zebinix se može uzimati kao monoterapija ili kao dodatak već postojećoj antikonvulzivnoj terapiji. Preporučena početna doza je 400 mg jednom dnevno, koju treba povećati na 800 mg jednom dnevno, nakon jednog ili dva tjedna. Na temelju individualnog odgovora, doza se može povećavati do 1200 mg jednom dnevno. Neki bolesnici na režimu monoterapije mogu imati koristi od doze od 1600 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

U starije populacije nije potrebna prilagodba doze pod uvjetom da je bubrežna funkcija očuvana. Budući da su podaci o primjeni režima monoterapije u dozi od 1600 mg u starijih osoba ograničeni, ova se doza ne preporučuje u toj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u liječenju bolesnika, odraslih i djece starije od 6 godina, s oštećenjem funkcije bubrega i dozu treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (CL_{CR}) kako slijedi:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: nije potrebna prilagodba doze.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: početna doza od 200 mg (ili 5 mg/kg u djece starije od 6 godina) jedanput dnevno ili 400 mg (ili 10 mg/kg u djece starije od 6 godina) svaki drugi dan kroz 2 tjedna, nakon toga jedanput dnevno doza od 400 mg (ili 10 mg/kg u djece starije od 6 godina). Međutim, na temelju individualnog odgovora, doza se može povećati.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: ne preporučuje se koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog nedostatnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2), stoga se ne preporučuje primjena u ovih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Djeca starija od 6 godina

Preporučena početna doza je 10 mg/kg/dan jedanput dnevno. Dozu treba povećavati svakog tjedna ili svaka dva tjedna za 10 mg/kg/dan do najviše 30 mg/kg/dan, ovisno o individualnom odgovoru. Maksimalna doza je 1200 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 5.1).

Djeca tjelesne težine ≥ 60 kg

Djeci tjelesne težine 60 kg ili više potrebno je davati iste doze kao i odraslima.

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata u djece u dobi od 6 godina ili manje nije još ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 ali ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Peroralna primjena.

Zebinix se može uzimati s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete se mogu zdrobiti i pomiješati s vodom ili mekom hranom kao što je kaša od jabuke neposredno prije peroralne primjene.

Prebacivanje s jedne formulacije na drugu

Na temelju komparativnih podataka o bioraspoloživosti za formulacije lijeka u obliku tablete i suspenzije, moguće je prebacivanje bolesnika s jedne formulacije lijeka na drugu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideacije

Suicidalne ideacije i suicidalno ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim djelatnim tvarima kod nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala mali porast rizika za suicidalne ideacije i suicidalno ponašanje. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za eslikarbazepinacetat. Stoga ove bolesnike treba nadzirati u smislu pojave znakova suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja te razmotriti potrebu uvođenja odgovarajuće terapije. Bolesnike (i njihove skrbnike) potrebno je savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova suicidalne ideacije odnosno suicidalnog ponašanja.

Poremećaji živčanog sustava

Eslikarbazepinacetat je povezan s nekim nuspojavama središnjeg živčanog sustava, kao što su omaglica i somnolencija, što može povećati nastanak slučajne ozljede.

Druga upozorenja i mjere opreza

Ako se Zebinix ukida, preporučuje se postupno smanjiti dozu, kako bi se smanjila mogućnost povećane učestalosti napadaja.

Kožne reakcije

U 1,2% ukupne populacije liječene Zebinixom u kliničkim ispitivanjima u epileptičkih bolesnika kao nuspojava se pojavio osip. Prijavljeni su slučajevi urtikarije i angioedema u bolesnika koji su uzimali Zebinix. Angioedem u kontekstu preosjetljivosti / anafilaktične reakcije praćene laringealnim edemom može imati smrtni ishod. Ako se pojave znakovi ili simptomi preosjetljivosti, uzimanje eslikarbazepinacetata se mora odmah prekinuti i započeti zamjensko liječenje. Nakon stavljanja lijeka na tržište, pri liječenju Zebinixom prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARS) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i kožni osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koji mogu biti opasni po život ili imati smrtni ishod. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike se mora upozoriti na znakove i simptome kožnih reakcija i pažljivo nadzirati bolesnike kako bi se uočila pojava tih reakcija. Ako se jave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije liječenje Zebinixom se mora odmah prekinuti i razmotriti uvođenje zamjenskog lijeka (ako je prikladno). U bolesnika kod kojih su se pojavile ove reakcije, s liječenjem Zebinixom se ne smije više nikad započeti.

Prisutnost alela HLA-B*1502 u populacijama pripadnika kineskog naroda Han, pripadnika naroda Tai i pripadnika drugih azijskih naroda

Alel HLA-B*1502 u pojedinaca porijeklom iz kineskog naroda Han i naroda Tai snažno je povezan s rizikom od razvoja teške kožne reakcije poznate kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), kada se oni liječe karbamazepinom. Kemijska struktura eslikarbazepinacetata slična je strukturi karbamazepina, i moguće je da u bolesnika pozitivnih na HLA-B*1502 postoji rizik za nastanak SJS-a nakon liječenja eslikarbazepinacetatom. Prevalencija nositelja HLA-B*1502 u populacijama pripadnika kineskog naroda Han i naroda Tai iznosi oko 10%. Kad god je to moguće ove pojedince treba testirati na ovaj alel prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim djelatnim tvarima. Ako je test na prisutnost alela HLA-B*1502 u bolesnika ovog etničkog porijekla pozitivan, primjena eslikarbazepinacetata može se uzeti u obzir ako se smatra da korist njegove primjene nadmašuje moguće rizike. Zbog prevalencije ovog alela u drugim azijskim narodima (npr. iznad 15% kod Filipinaca i Malezijaca, može biti potrebno razmotriti potrebu genetičkog testiranja na prisutnost HLA-B*1502 u populacijama pod rizikom.

Alel HLA-A*3101 - populacije europskog porijekla i japanska populacija

Postoje podaci koji upućuju da je HLA-A*3101 udružen s povećanim rizikom za nastanak kožnih nuspojava induciranih karbamazepinom, uključujući SJS, TEN, osip s eozinofilijom izazvan lijekom (engl. *drug rash with eosinophilia* - DRESS), ili manje tešku akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis* - AGEP), makulopapularni osip u osoba europskog podrijetla i Japanaca.

Učestalost alela HLA-A*3101 značajno varira između etnički različitih populacija. Alel HLA-A*3101 ima prevalenciju 2% do 5% u europskim populacijama i oko 10% u japanskoj populaciji. Prisutnost alela HLA-A*3101 može povećati rizik za pojavu kožnih reakcija induciranih karbamazepinom (uglavnom manje teških) od 5,0% u općoj populaciji do 26,0% među osobama koje imaju europske pretke, dok odsutnost alela može smanjiti rizik s 5,0% na 3,8%.

Nema dovoljno podataka koji bi govorili u prilog preporuke za provedbu probira na HLA-A*3101 prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim djelatnim tvarima.

Ako se za bolesnike europskog ili japanskog podrijetla zna da su pozitivni na HLA-A*3101 alel, primjenu karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može se uzeti u obzir ako se smatra da korist od njegove primjene nadmašuje moguće rizike.

Hiponatrijemija

Hiponatrijemija je prijavljena nuspojava u 1,5% bolesnika liječenih Zebinixom. Hiponatrijemija je u većini slučajeva asimptomatska, međutim ona može biti popraćena kliničkim simptomima kao što su pogoršanje napadaja, konfuzija i smanjena svijest. Učestalost hiponatrijemije se povećava s povećanjem doze eslikarbazepinacetata. U bolesnika s već postojećom bubrežnom bolešću koja dovodi do hiponatrijemije, ili u bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji mogu sami dovesti do hiponatrijemije (npr. diuretici, dezmodipresin, karbamazepin), serumska razina natrija treba biti ispitana prije i tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom. Također serumsku razinu natrija treba odrediti ako se pojave klinički znakovi hiponatrijemije. Osim toga serumsku razinu natrija treba odrediti tijekom rutinskih laboratorijskih pretraga. Ako se razvije klinički značajna hiponatrijemija, eslikarbazepinacetat treba ukinuti.

PR interval

Produljenja PR intervala uočena su u kliničkim studijama s eslikarbazepinacetatom.

Potreban je oprez u bolesnika s produženjem PR intervala (npr. niska razina tiroksina, poremećaji u srčanoj provodljivosti), ili prilikom uzimanja popratnih lijekova za koje je poznato da su povezani s produženjem PR intervala.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i dozu treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s $CL_{CR} < 30$ ml/min ne preporučuje se koristiti zbog nedostatka podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da su klinički podaci ograničeni u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, a farmakokinetički i klinički podaci nedostaju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, eslikarbazepinacetat treba koristiti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre i ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Eslikarbazepinacetat se opsežno konvertira u eslikarbazepin, koji se uglavnom eliminira putem glukuronidacije. *In vitro* eslikarbazepin je slab induktor CYP3A4 i UDP-glukuronil transferaze. *In vivo* eslikarbazepin izaziva indicirajući učinak na metabolizam lijekova koji se uglavnom eliminiraju metabolizmom putem CYP3A4 (npr. simvastatin). Stoga, može biti potrebno povećanje doze lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4, kada se koriste istodobno sa eslikarbazepinacetatom. Eslikarbazepin može *in vivo* imati inducirajući učinak na metabolizam lijekova koji se uglavnom eliminiraju konjugacijom putem UDP-glukuronil transferaze. Prilikom početka ili prestanka liječenja eslikarbazepinacetatom ili promjeni doze, do dosezanja nove razine aktivnosti enzima može potrajati 2 do 3 tjedna. Ta odgoda mora se uzeti u obzir kada se Zebinix koristi neposredno prije ili u kombinaciji s drugim lijekovima koji zahtijevaju prilagodbu doze kada se primjenjuju s Zebinixom. Eslikarbazepin ima inhibirajuća svojstva na CYP2C19. Stoga, mogu nastati interakcije kada su istodobno primjenjivane visoke doze eslikarbazepinacetata s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP2C19 (npr. fenitoin).

Interakcije s drugim antiepileptičkim lijekovima

Karbamazepin

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 800 mg jednom dnevno i karbamazepina 400 mg dva puta dnevno rezultirala je u prosjeku padom od 32% u izloženosti aktivnom metabolitu eslikarbazepinu, najvjerojatnije uzrokovan indukcijom glukuronidacije. Nije zabilježena promjena u izloženosti karbamazepinu ili njegovom metabolitu karbamazepinepoksidu. Na temelju individualnog odgovora, dozu eslikarbazepinacetata možda može biti potrebno povećati, ako se koristi istovremeno s karbamazepinom. Rezultati studija su pokazali da u bolesnika istodobno liječenje povećava rizik od sljedećih nuspojava: dvoslike, poremećaj koordinacije i omaglica. Ne može se isključiti opasnost od povećanja specifičnih nuspojava uzrokovanih istodobnom primjenom karbamazepina i eslikarbazepinacetata.

Fenitoin

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno i fenitoina rezultirala je u prosjeku padom od 31-33% u izloženosti aktivnom metabolitu eslikarbazepinu, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom glukuronidacije, a prosječno povećanje od 31-35% u izloženosti fenitoinu, najvjerojatnije uzrokovano inhibicijom CYP2C19. Na temelju individualnog odgovora, dozu eslikarbazepinacetata može biti potrebno povećati, a dozu fenitoina može biti potrebno smanjiti.

Lamotrigin

Glukuronidacija je glavni metabolički put za eslikarbazepin i lamotrigin i stoga se mogu očekivati interakcije. Studija u zdravih ispitanika s eslikarbazepinacetatom 1200 mg jednom dnevno pokazala je manju prosječnu farmakokinetičku interakciju (izloženost lamotriginu je smanjena 15%) između eslikarbazepinacetata i lamotrigina, te posljedično nije potrebna prilagodba doze. Međutim, zbog interindividualne varijabilnosti, u nekih pojedinaca učinak može biti klinički relevantan.

Topiramat

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno i topiramata nije pokazala značajne promjene u izloženosti eslikarbazepinu, nego 18% smanjenu ekspoziciju topiramatu, najvjerojatnije uzrokovanu smanjenom bioraspoloživosti topiramata. Nije potrebna prilagodba doze.

Valproat i levetiracetam

Analiza farmakokinetike populacije studije faze III u epileptičkih odraslih bolesnika pokazala je da istodobna primjena s valproatom ili levetiracetamom nije utjecala na izloženost eslikarbazepinu, ali to nije provjereno konvencionalnim studijama interakcija.

Okskarbazepin

Istodobna primjena eslikarbazepinacetata i okskarbazepina se ne preporučuje jer može uzrokovati prekomjernu izloženost aktivnim metabolitima.

Ostali lijekovi

Oralni kontraceptivi

Primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno kod ženskih ispitanica koje koriste kombinirane oralne kontraceptive, pokazala je prosječno smanjenje od 37% u sistemske izloženosti levonorgestrelu i 42% u sistemske izloženosti etinilestradiolu, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom CYP3A4. Stoga, žene u generativnoj dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja Zebinixom, a sve do kraja tekućeg ciklusa menstruacije nakon što je liječenje prekinuto (vidjeti dio 4.6).

Simvastatin

Studija u zdravih ispitanika pokazala je prosječno smanjenje od 50% u sistemske izloženosti simvastatinu kada se primjenjuje zajedno sa eslikarbazepinacetatom u dozi od 800 mg jednom dnevno, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom CYP3A4. Povećanje doze simvastatina može biti potrebno, ako se koristi istodobno s eslikarbazepinacetatom.

Rosuvastatin

Primijećeno je prosječno smanjenje sustavne izloženosti od 36-39% u zdravih ispitanika pri istovremenoj primjeni s 1200 mg eslikarbazepinacetata jedanput dnevno. Mehanizam ovog smanjenja je nepoznat ali razlog može biti utjecaj na sposobnost transporta rosvastatina sam ili u kombinaciji s indukcijom njegovog metabolizma. Budući da je odnos između izloženosti lijeku i njegove aktivnosti nejasan, preporučuje se pratiti odgovor na terapiju (npr. razine kolesterola).

Varfarin

Istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno s varfarinom pokazala je mali (23%), ali statistički značajan pad u izloženosti S-varfarinu. Nije bilo nikakvog utjecaja na farmakokinetiku R-varfarina ili zgrušavanje. Međutim, zbog interindividualne varijabilnosti u interakciji, posebnom pažnjom treba pratiti INR prvih tjedana nakon početka ili završetka istodobnog liječenja varfarinom i eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Studija u zdravih ispitanika nije pokazala utjecaj eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno na farmakokinetiku digoksina, sugerirajući da eslikarbazepinacetat nema nikakav utjecaj na transporter P-glikoprotein.

Inhibitori monoaminoooksidaze (inhibitori MAO)

Na temelju strukturne sličnosti eslikarbazepinacetata i tricikličkih antidepresiva, teoretski je moguća interakcija između eslikarbazepinacetata i inhibitora MAO.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizici vezani za epilepsiju i antiepileptičke lijekove općenito

Dokazano je da je u potomstvu žena s epilepsijom koje primaju antiepileptičku terapiju, prevalencija malformacija 2-3 puta veća od stope od oko 3 % u općoj populaciji. Najčešće je izviješteno o rascjepu usne, kardiovaskularnim malformacijama i oštećenjima neuralne cijevi. Treba dati specijalistički savjet svim ženama reproduktivne dobi koje primaju antiepileptičku terapiju o potencijalnom riziku od oštećenja ploda uzrokovanog napadajima ili primjenom antiepileptičkih lijekova, a posebice ženama koje su trudne ili planiraju trudnoću. Naglo prekidanje liječenja antiepileptičkim lijekovima treba izbjegavati jer to može dovesti do napadaja koji bi mogli imati ozbiljne posljedice po majku i nerođeno dijete.

Za liječenje epilepsije u trudnoći prednost treba dati monoterapiji kada je god to moguće jer istodobno liječenje s više antiepileptičkih lijekova može biti povezano s višim rizikom od nastanka urođenih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o antiepileptičkim lijekovima koji se primjenjuju.

Primijećeni su poremećaji neurološkog razvoja u djece majki s epilepsijom koje primaju antiepileptičku terapiju. Nema dostupnih podataka je li primjena eslikarbazepinacetata povezana s tim rizikom.

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi za vrijeme liječenja eslikarbazepinacetatom trebaju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije. Eslikarbazepinacetat ima negativnu interakciju s oralnim kontraceptivima. Stoga, treba koristiti alternativnu, učinkovitu i sigurnu metodu kontracepcije za vrijeme liječenja i sve do kraja tekućeg menstrualnog ciklusa, nakon što je liječenje prekinuto. Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati u vezi primjene drugih učinkovitih metoda kontracepcije. Potrebno je primjenjivati najmanje jednu učinkovitu metodu kontracepcije (poput intrauterinog uložka) ili dvije komplementarne metode, uključujući mehaničku metodu. U svakom slučaju potrebno je procijeniti individualne okolnosti i u odlučivanje o izboru kontracepcijske metode uključiti bolesnicu.

Rizik povezan s primjenom eslikarbazepinacetata

Ograničena je količina podataka o primjeni eslikarbazepinacetata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3, Plodnost). Rizik za ljude (uključujući veće urođene malformacije, poremećaje neurološkog razvoja i druge toksične učinke na reprodukciju) je nepoznat.

Primjenu eslikarbazepinacetata potrebno je izbjegavati tijekom trudnoće osim ako nakon pažljive procjene primjene drugih prikladnih terapijskih mogućnosti nije utvrđeno da su koristi primjene veće od rizika.

Ako žene koje primaju eslikarbazepinacetat postanu trudne ili namjeravaju zatrudniti, treba pažljivo ponovo procijeniti primjenu Zebinixa. Treba dati minimalnu učinkovitu dozu, a kad god je to moguće treba preferirati monoterapiju, barem tijekom prva tri mjeseca trudnoće. Bolesnice treba savjetovati o mogućnosti povećanog rizika od malformacija i dati priliku za prenatalni skrining.

Praćenje i prevencija

Antiepileptički lijekovi mogu pridonijeti nedostatku folne kiseline, mogućem dodatnom uzroku fetalne abnormalnosti. Dodatak folne kiseline se preporučuje prije i tijekom trudnoće. S obzirom da djelotvornost ovog dodatka nije dokazana, specifična prenatalna dijagnoza se može ponuditi čak i ženama sa liječenjem dodatkom folne kiseline.

Novorođenčad

Prijavljeni su poremećaji krvarenja u novorođenčadi uzrokovani antiepileptičkim lijekovima. Kao preventivna mjera u posljednjih nekoliko tjedana trudnoće i u novorođenčeta bi trebalo primijeniti vitamin K1.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eslikarbazepinacetat u majčino mlijeko kod ljudi. Studije na životinjama su pokazale izlučivanje eslikarbazepina u majčino mlijeko. Budući da se rizik za dojenčad ne može isključiti, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom.

Plodnost

Nema podataka o učincima eslikarbazepinacetata na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenje plodnosti nakon primjene eslikarbazepinacetata (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zebinix malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu, somnolenciju ili poremećaje vida, osobito na početku liječenja. Stoga bolesnike treba savjetovati da im fizičke i/ili mentalne sposobnosti za upravljanje strojevima ili vožnju mogu biti smanjene i ne preporučuje im se upravljati strojevima ili vozilima dok se ne utvrdi da njihova sposobnost za obavljanje takvih aktivnosti nije ograničena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

U kliničkim ispitivanjima (kao dodatna terapija i kao monoterapija), 2434 bolesnika s parcijalnim napadajima liječeno je eslikarbazepinacetatom (1983 odraslih i 451 pedijatrijski bolesnik), 51% tih bolesnika imalo je nuspojave.

Nuspojave su bile obično blage do umjerene u intenzitetu i nastupile su uglavnom tijekom prvih tjedana liječenja eslikarbazepinacetatom.

Rizici utvrđeni za Zebinix uglavnom su nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova i ovisne o dozi. Najčešće prijavljene nuspojave, tijekom placebom kontroliranih ispitivanja dodatne terapije u odraslih bolesnika s epilepsijom i u aktivno kontroliranom ispitivanju monoterapije u kojem se eslikarbazepinacetat uspoređivao s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem, bile su omaglica, somnolencija, glavobolja i mučnina. Većina nuspojava zabilježena je u <3% ispitanika svake ispitivane skupine.

Teške kožne nuspojave (SCARS), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) zabilježene su kod liječenja Zebinixom nakon stavljanja lijeka na tržište (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s eslikarbazepinacetatom prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenjem lijeka nakon njegovog stavljanja u promet, prikazane su u tablici u nastavku.

Korištena je sljedeća konvencija za klasifikaciju pojave nuspojava: vrlo često $\geq 1/10$, često $\geq 1/100$ i $< 1/10$, manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane prema smanjenju ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave nastale tijekom liječenja povezane s primjenom Zebinixa tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija	Trombocitopenija, leukopenija

Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost	
Endokrini poremećaji			Hipotireoza	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiponatrijemija, smanjeni apetit	Neravnoteža elektrolita, dehidracija, hipokloremija	Sindrom nalik neodgovarajućem lučenju antidiuretskog hormona (ADH) sa znakovima i simptomima letargije, mučnine, omaglice, pada vrijednosti osmolaliteta seruma (krvi), povraćanja, glavobolje, stanja konfuzije ili drugih neuroloških znakova i simptoma
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Psihotični poremećaji, apatija, depresija, nervoza, agitacija, razdražljivost, deficit pažnje/ hiperaktivni poremećaj, konfuzno stanje, promjene raspoloženja, plač, psihomotorna retardacija, anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, somnolencija	Glavobolja, smetnje u pozornosti, tremor, ataksija, poremećaji ravnoteže	Abnormalna koordinacija, oštećenje pamćenja, amnezija, hypersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parosmija, cerebelarni sindrom, konvulzije, periferna neuropatija, nistagmus, poremećaji govora, dizartrija, osjećaj žarenja, parestezija, migrena	
Poremećaji oka		Diplopija, zamućen vid	Oštećenje vida, oscilopsija, poremećaji binokularnog kretanja očiju, očna hiperemija	
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica	Hipoakuzija, tinitus	

Srčani poremećaji			Palpitacije, bradikardija	
Krvožilni poremećaji			Hipertenzija (uključujući hipertenzivnu krizu), hipotenzija, ortostatska hipotenzija, navale crvenila, periferna hladnoća	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			Epistaksa, bol u prsištu	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina, povraćanje, proljev	Konstipacija, dispepsija, gastritis, bol u abdomenu, suha usta, nelagoda u abdomenu, distenzija abdomena, gingivitis, melena, zubobolja	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			Poremećaji jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, poremećaji kože, pruritus, alergijski dermatitis	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) angioedem, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mijalgija, poremećaj metabolizma kostiju, slabost u mišićima, bol u ekstremitetima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Infekcija urinarnog trakta	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, poremećaji hoda, astenija	Malaksalost, zimica, periferni edem	
Pretrage		Porast tjelesne težine	Smanjeni krvni tlak, smanjena težina, povećan krvni tlak, smanjeni natrij u krvi, smanjeni kloridi u krvi, povišeni osteokalcin, smanjeni hematokrit, smanjeni hemoglobin,	

			povećane razine jetrenih enzima	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Toksičnost lijeka, pad, toplinske opekline	

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji oka i živčanog sustava

U bolesnika istodobno liječenih karbamazepinom i eslikarbazepinacetatom u placebom kontroliranim studijama primijećene su sljedeće nuspojave: diplopija (11,4% ispitanika koji su istodobno primali karbamazepin, 2,4% ispitanika koji nisu istodobno primali karbamazepin), poremećaj koordinacije (6,7% s istodobnom primjenom karbamazepina, 2,7% bez istodobne primjene karbamazepina), i omaglica (30,0% s istodobnom primjenom karbamazepina, 11,5% bez istodobne primjene karbamazepina), vidjeti dio 4.5.

PR interval

Primjena eslikarbazepinacetata je povezana s produljenjem PR intervala. Mogu se pojaviti nuspojave povezane s produljenim PR intervalom (npr. AV blok, sinkopa, bradikardija).

Nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova

Rijetke nuspojave kao što su depresija koštane srži, anafilaktičke reakcije, sistemski lupus eritematosus ili ozbiljne srčane aritmije nisu se pojavile tijekom placebom kontroliranih studija programa epilepsije sa eslikarbazepinacetatom. Međutim, pojavile su se s okskarbazepinom. Stoga se njihova pojava nakon liječenja eslikarbazepinacetatom ne može isključiti.

Postoje izvješća o smanjenoj mineralnoj gustoći kostiju, osteopeniji, osteoporozi i frakturama kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji strukturno povezanim antiepilepticima karbamazepinom i okskarbazepinom. Mehanizam kojim utječe na metabolizam kostiju nije identificiran.

Pedijatrijska populacija

U placebom kontroliranim ispitivanjima koja su uključivala bolesnike u dobi od 2 do 18 godina s parcijalnim napadajima (238 bolesnika liječenih eslikarbazepinacetatom i 189 placebom), nuspojave su se javile kod 35,7% bolesnika liječenih eslikarbazepinacetatom i kod 19% bolesnika koji su primali placebo. Najčešće nuspojave u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom bile su diplopija (5,0%), somnolencija (8,0%) i povraćanje (4,6%).

Profil nuspojava eslikarbazepinacetata općenito je bio sličan u svim dobnim skupinama. U dobnjoj skupini od 6 do 11 godina najčešće nuspojave primijećene u više od dva bolesnika liječena eslikarbazepinacetatom bile su diplopija (9,5%), somnolencija (7,4%), omaglica (6,3%), konvulzije (6,3%) i mučnina (3,2%); u dobnjoj skupini od 12 do 18 godina bile su to somnolencija (7,4%), povraćanje (4,2%), diplopija (3,2%) i umor (3,2%). Sigurnost primjene Zebinixa u djece u dobi od 6 godina i manje nije još ustanovljena.

Sigurnosni profil eslikarbazepinacetata bio je općenito sličan u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika, osim za agitaciju (često, 1,3%) i bol u abdomenu (često, 2,1%) koje su bili češće u djece nego u odraslih. Omaglica, somnolencija, vrtoglavica, astenija, poremećaj hoda, tremor, ataksija, poremećaj ravnoteže, замуćen vid, proljev, osip i hiponatrijemija bili su manje česti u djece nego u odraslih. Alergijski dermatitis (manje često, 0,8%) zabilježen je samo u pedijatrijskoj populaciji.

Podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji prikupljeni u otvorenom produžetku ispitivanja faze III bili su u skladu s već poznatim sigurnosnim profilom lijeka, bez značajnih novih spoznaja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#).**

4.9 Predoziranje

Simptomi zabilježeni nakon predoziranja eslikarbazepinacetatom prvenstveno se odnose na centralne neurološke simptome (npr. napadaje svih oblika, status epileptikus) i srčane poremećaje (npr. srčane aritmije). Ne postoji poznati specifični antidot. Treba dati odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje. Ako je potrebno, metaboliti eslikarbazepinacetata mogu se učinkovito odstraniti hemodijalizom (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiepileptici, derivati karboksamida, ATK oznaka: N03AF04

Mehanizam djelovanja

Nepoznati su točni mehanizmi djelovanja eslikarbazepinacetata. Međutim, elektrofiziološke studije *in vitro* pokazuju da i eslikarbazepinacetat i njegovi metaboliti stabiliziraju inaktivirano stanje o naponu ovisnih natrijevih kanala, onemogućavajući njihov povratak u aktivno stanje, a time sprječavaju ponavljajuće okidanje neurona.

Farmakodinamički učinak

Eslikarbazepinacetat i njegovi aktivni metaboliti sprečavaju razvoj napadaja u nekliničkim modelima predviđanja antikonvulzivne djelotvornosti u ljudi. U ljudi, farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata ostvaruje se prvenstveno kroz aktivni metabolit eslikarbazepin.

Klinička djelotvornost

Odrasli

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije je dokazana u četiri dvostruko slijepa placebo kontrolirana ispitivanja faze III u 1703 randomiziranih odraslih bolesnika sa parcijalnom epilepsijom refraktornom na liječenje s jednim do tri istodobna antiepileptička lijeka. U tim ispitivanjima nisu bili dozvoljeni okskarbazepin i felbamat kao istodobni lijekovi. Eslikarbazepinacetat je ispitan u dozama od 400 mg (samo u studiji 301 i studiji 302), 800 mg i 1200 mg, jedanput dnevno. Eslikarbazepinacetat 800 mg jednom dnevno i 1200 mg jednom dnevno su bili znatno djelotvorniji od placeba u smanjenju učestalosti napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja održavanja. Postotak ispitanika s $\geq 50\%$ smanjenjem (analizirano 1581) učestalosti napadaja tijekom studije faze III bio je 19,3% za placebo, 20,8% za eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5% za eslikarbazepinacetat 800 mg i 35,3% za eslikarbazepinacetat 1200 mg dnevno.

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kao monoterapije dokazana je u dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom (karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem) ispitivanju, koje je uključivalo 815 randomiziranih odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim parcijalnim napadajima. Eslikarbazepinacetat ispitan je u dozama od 800 mg, 1200 mg i 1600 mg primjenjivanim jednom dnevno. Doze aktivnog komparatora, karbamazepina s kontroliranim oslobađanjem, bile su 200 mg, 400 mg i 600 mg dvaput dnevno. Svi su ispitanici bili randomizirani na najnižu razinu doze i samo ako su imali napadaj, doza bi im se povećala na sljedeću razinu. Od 815 randomiziranih bolesnika, 401 bolesnik je liječen eslikarbazepinacetatom jednom dnevno [271 bolesnik (67,6%) ostao je pri dozi od 800 mg, 70 bolesnika (17,5%) ostalo je pri dozi od 1200 mg i 60 bolesnika (15,0%) liječeno je dozom od 1600 mg]. U primarnoj analizi djelotvornosti, u kojoj su ispitanici koji su napustili ispitivanje smatrani ispitanicima bez odgovora, 71,1% ispitanika klasificirano je kao „bez napadaja“ u skupini s eslikarbazepinacetatom, a 75,6% u skupini s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem, tijekom razdoblja evaluacije od 26 tjedana (prosječna razlika rizika -4,28%, CI 95%: [-10,30; 1,74]. Učinak liječenja zamićen tijekom 26-tjednog razdoblja evaluacije bio je održan preko godine dana liječenja, pri čemu je 64,7% ispitanika liječenih eslikarbazepinacetatom i 70,3% bolesnika liječenih karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem klasificirano kao „bez napadaja“ (prosječna razlika rizika -5,46%, CI 95%: [-11,88; 0,97]. U analizi neuspjeha liječenja (rizika za pojavu napadaja) temeljenoj na analizi vremena do pojave događaja (Kaplan-Meierova analiza i Coxova regresija), Kaplan-Meierova procjena za rizik pojave napadaja na kraju razdoblja evaluacije iznosila je 0,06 u skupini liječenoj karbamazepinom i 0,12 u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom, a nakon 1 godine s dodatnim povećanjem rizika na 0,11 u skupini liječenoj karbamazepinom i 0,19 u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom (p=0,0002).

Nakon 1 godine, vjerojatnost da će se ispitanici povući iz ispitivanja, bilo zbog nuspojava ili nedostatka djelotvornosti lijeka, bila je 0,26 za eslikarbazepinacetat i 0,21 za karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem.

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kod prelaska na monoterapiju procjenjivana je u 2 dvostruko slijepa, randomizirana, kontrolirana ispitivanja na 365 odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima. Eslikarbazepinacetat ispitan je u dozama od 1200 mg i 1600 mg jednom dnevno. Stopa bolesnika bez napadaja tijekom čitavog razdoblja monoterapije u trajanju od 10 tjedana bila je 7,6% (1600 mg) i 8,3% (1200 mg) u jednom, odnosno 10,0% (1600 mg) i 7,4% (1200 mg) u drugom ispitivanju.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije za parcijalne napadaje u starijih bolesnika ispitana je u nekontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana na 72 starije osobe (u dobi $\geq$ 65 godina). Podaci pokazuju da je incidencija nuspojava u toj populaciji (65,3%) slična onoj u općoj populaciji uključenoj u dvostruko slijepa ispitivanja epilepsije (66,8%). Najčešće pojedinačne nuspojave bile su omaglica (12,5% ispitanika), somnolencija (9,7%), umor, konvulzije i hiponatrijemija (svaka 8,3%), nazofaringitis (6,9%) i infekcija gornjih dišnih puteva (5,6%). Ukupno 50 od 72 ispitanika koji su započeli ispitivanje dovršilo je period liječenja u trajanju od 26 tjedna, što odgovara stopi zadržavanja od 69,4% (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u starijih osoba). Podaci o primjeni režima monoterapije u starijoj populaciji su ograničeni. Samo nekoliko bolesnika (N=27) starijih od 65 godina liječeno je eslikarbazepinacetatom u ispitivanju primjene monoterapije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije za parcijalne napadaje u djece ispitana je u jednom ispitivanju faze II u djece u dobi od 6 do 16 godina (N=123) i u jednom ispitivanju faze III u djece u dobi od 2 do 18 godina (N=304). Oba ispitivanja bila su dvostruko slijepa placebom kontrolirana ispitivanja s trajanjem faze održavanja od 8 tjedana (ispitivanje 208) odnosno 12 tjedana (ispitivanje 305). Ispitivanje 208 uključivalo je 2 dodatna, dugotrajna, otvorena nastavka ispitivanja koja su nastavno uslijedila (1 godina u dijelu II i dvije godine u dijelu III) a ispitivanje 305 uključivalo je slijed od 4 dugotrajna, otvorena perioda nastavka ispitivanja (1 godina u dijelovima II, III i IV i 2 godine u dijelu V). Eslikarbazepinacetat ispitan je u dozama od 20 i 30 mg/kg/dan, do maksimalne doze od 1200 mg/dan.

Ciljna doza u ispitivanju 208 bila je 30 mg/kg/dan, a u ispitivanju 305 bila je 20 mg/kg/dan. Doze su se mogle prilagođavati na temelju podnošljivosti i odgovora na liječenje.

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja faze II ocjena djelotvornosti bila je sekundarni cilj ispitivanja. Smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja, od početnih vrijednosti do razdoblja održavanja, bilo je značajno veće ($p < 0,001$) za eslikarbazepinacetat (-34,8%) u usporedbi s placebom (-13,8%). 42 bolesnika (50,6%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 10 bolesnika (25,0%) u skupini placebo imalo je odgovor na liječenje ($\geq 50\%$ smanjenja standardizirane učestalosti napadaja), što je rezultiralo značajnom razlikom ($p = 0,009$).

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja faze III smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja za eslikarbazepinacetat (-18,1% u odnosu na početne vrijednosti) razlikovalo se od placebo (-8,6% u odnosu na početne vrijednosti), ali nije bilo statistički značajno ($p = 0,2490$). 41 bolesnik (30,6%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 40 bolesnika (31,0%) u skupini placebo odgovorilo je na liječenje ($\geq 50\%$ smanjenja standardizirane učestalosti napadaja), što je rezultiralo ne značajnom razlikom ($p = 0,9017$). Provedene su *post-hoc* analize za ispitivanje faze III po podskupinama po dobi i iznad 6 godina starosti, kao i po dozi. U djece starije od 6 godina, 36 bolesnika (35,0%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 29 bolesnika (30,2%) u skupini placebo, odgovorilo je na liječenje ($p = 0,4759$) i smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjeg kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja bilo je veće u skupini skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s placebom (-24,4% u usporedbi s -10,5%); ipak, razlika od 13,9% nije bila statistički značajna ($p = 0,1040$). U ispitivanju 305 ukupno je 39% bolesnika bilo titrirano do maksimalno moguće doze (30 mg/kg/dan). Među njima, kada se isključe bolesnici u dobi od 6 godina i mlađi, 14 (48,3%) bolesnika u skupini eslikarbazepinacetata, odnosno 11 (30,6%) u skupini placebo, odgovorili su na liječenje ($p = 0,1514$). Iako je robusnost ovih *post-hoc* analiza podskupina ograničena, dobiveni podaci ukazuju na porast veličine učinka ovisan o dobi i dozi.

U jednogodišnjem otvorenom nastavku ispitivanja (dio II) faze III (ITT N = 225) koje je nastavno uslijedilo, ukupna stopa bolesnika koji su imali odgovor na terapiju iznosila je 46,7% (kontinuirani porast s 44,9% (u tjednima 1-4) na 57,5% (u tjednima > 40). Ukupni medijan standardizirane učestalosti napadaja iznosio je 6,1 (smanjujući se sa 7,0 (u tjednima 1-4) na 4,0 (u tjednima > 40), što rezultira medijanom relativne promjene od -46,7% u odnosu na početno razdoblje. Medijan relativne promjene bio je veći u prethodnoj placebo skupini (-51,4%) nego u prethodnoj ESL skupini (-40,4%). Udio bolesnika s pogoršanjem (porast od $\geq 25\%$) u odnosu na početno razdoblje iznosio je 14,2%.

U 3 otvorena nastavka ispitivanja (ITT N = 148) koja su uslijedila, ukupna stopa bolesnika koja je imala odgovor na terapiju iznosila je 26,6% u usporedbi s početnim vrijednostima u dijelovima III-V (tj. u 4 posljednja tjedna dijela II). Sveukupni medijan standardizirane učestalosti napadaja iznosio je 2,4 (s medijanom relativne promjene u odnosu na početne vrijednosti u dijelovima III-V od -22,9%). Sveukupni medijan relativnog smanjenja učestalosti napadaja u dijelu I bio je veći u bolesnika koji su primali ESL (-25,8%) nego u bolesnika koji su primali placebo (-16,4%). Sveukupni udio bolesnika koji su imali pogoršanje (porast učestalosti napadaja $\geq 25\%$) u usporedbi s početnim vrijednostima u dijelovima III-V iznosio je 25,7%.

Od 183 bolesnika koji su dovršili dio I i dio II ispitivanja, 152 ih je bilo uključeno u dio III. Od njih, 65 ih je primilo ESL a 87 ih je primilo placebo tijekom dvostrukoslijepog dijela ispitivanja. 14 bolesnika (9,2 %) je liječeno ESL-om do kraja otvorenog dijela V. Najčešći razlog povlačenja iz ispitivanja tijekom bilo kojeg dijela ispitivanja bio je na zahtjev naručitelja ispitivanja (30 bolesnika u dijelu III [19,7% bolesnika koji su uključeni u dio III ispitivanja], 9 u dijelu IV [9,6% bolesnika koji su uključeni u dio IV ispitivanja], i 43 u dijelu V (64,2% bolesnika koji su uključeni u dio V ispitivanja)).

Uzimajući u obzir ograničenja podataka dobivenih otvorenim nekontroliranim ispitivanjem, dugotrajni odgovor bolesnika na primjenu eslikarbazepinacetata u otvorenim dijelovima ispitivanja bio je općenito održan.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zebinix u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Eslikarbazepinacetat se opsežno pretvara u eslikarbazepin. Nakon peroralne primjene, plazmatske razine eslikarbazepinacetata obično ostaju ispod granice kvantifikacije. Eslikarbazepin doseže $C_{\max}$ 2-3 sata nakon doziranja ($t_{\max}$). Može se pretpostaviti da je bioraspoloživost visoka, jer iznos metabolita u mokraći odgovara više od 90% doze eslikarbazepinacetata.

Bioraspoloživost (AUC i $C_{\max}$) eslikarbazepina primijenjenog peroralno u obliku zdrobljene tablete pomiješane s kašom od jabuke ili vodom usporediva je s bioraspoloživosti eslikarbazepina primijenjenog peroralno kao cijele tablete.

Distribucija

Vežanje eslikarbazepina za proteine plazme relativno je nisko (<40%) i neovisno o koncentraciji. *In vitro* studije su pokazale da na vežanje za proteine plazme ne utječu značajno prisutnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina i tolbutamida. Prisutnost eslikarbazepina ne utječe značajno na vežanje varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina i tolbutamida.

Biotransformacija

Eslikarbazepinacetat se brzo i opsežno biotransformira u njegov glavni aktivni metabolit eslikarbazepin putem hidrolitičkog metabolizma prvog prolaza. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže se postiže za 4 do 5 dana doziranjem jednom dnevno, u skladu sa efektivnim poluvijekom od 20-24 sata. U ispitivanjima u zdravih ispitanika prividni poluvijek eslikarbazepina je od 10-20 sati, odnosno u epileptičkih odraslih bolesnika, 13-20 sati. Manji metaboliti u plazmi su R-likarbazepin i okskarbazepin, koji su aktivni te konjugati glukuronske kiseline s eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepin, R-likarbazepin i okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat ne utječe na svoj metabolizam ili klirens.

Eslikarbazepin je slabi induktor enzima CYP3A4 i ima inhibirajući učinak na CYP2C19 (kako je navedeno u dijelu 4.5).

U studiji s eslikarbazepinom u svježim ljudskim hepatocitima uočena je blaga indukcija glukuronidacije posredovane UGT1A1.

Eliminacija

Metaboliti eslikarbazepinacetata se eliminiraju iz sistemske cirkulacije primarno izlučivanjem putem bubrega, u nepromijenjenom obliku i u obliku konjugata glukuronida. Ukupno, eslikarbazepin i njegovi glukuronidi čine više od 90% ukupnih metabolita izlučenih u mokraći, približno dvije trećine u

nepromijenjenom obliku, a jedna trećina kao konjugat glukuronida.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata je linearna i proporcionalna dozi u rasponu od 400-1200 mg i u zdravih ispitanika i u bolesnika.

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

Farmakokinetički profil eslikarbazepinacetata je nepromijenjen u starijih bolesnika s klirensom kreatinina >60 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Metaboliti eslikarbazepinacetata su eliminirani iz sistemske cirkulacije primarno preko bubrega. Studija u odraslih bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega pokazala je da klirens ovisi o bubrežnoj funkciji. Tijekom liječenja Zebinixom preporučuje se prilagodba doze u bolesnika, odraslih i djece starije od 6 godina, s klirensom kreatinina <60 ml/min (vidjeti dio 4.2).

U djece u dobi od 2 do 6 godina ne preporučuje se primjena eslikarbazepinacetata. U toj dobi intrinzička aktivnost procesa eliminacije još nije dozrela.

Hemodijaliza uklanja metabolite eslikarbazepinacetata iz plazme.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika i metabolizam eslikarbazepinacetata su ispitivani u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nakon ponovljenih oralnih doza. Umjereno oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na farmakokinetiku eslikarbazepinacetata. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjima funkcije jetre.

Spol

Studije u zdravih ispitanika i bolesnika su pokazale da farmakokinetika eslikarbazepinacetata ne ovisi o spolu.

Pedijatrijska populacija

Slično kao u odraslih, eslikarbazepinacetat se opsežno pretvara u eslikarbazepin. Nakon peroralne primjene, razine eslikarbazepinacetata u plazmi obično ostaju ispod granica kvantifikacije. C_{max} eslikarbazepina dostiže se 2-3 sata nakon doziranja (t_{max}). Utvrđeno je da tjelesna težina ima učinka na volumen distribucije i klirens. Nadalje, uloga dobi neovisno o tjelesnoj težini u odnosu na klirens eslikarbazepinacetata ne može se isključiti, osobito za najmlađu dobnu skupinu (2-6 godina).

Djeca u dobi od 6 godina i mlađa

Populacijska farmakokinetika ukazuje da su u podskupini djece u dobi od 2 do 6 godina potrebne doze od 27,5 mg/kg/dan i 40 mg/kg/dan, da bi se postigla izloženost koja je ekvivalentna terapijskim dozama od 20 i 30 mg/kg/dan u djece starije od 6 godina.

Djeca starija od 6 godina

Populacijska farmakokinetika ukazuje da je primijećena usporediva izloženost eslikarbazepinu između djece starije od 6 godina nakon primjene doze od 20 i 30 mg/kg/dan, i odraslih nakon primjene doze od 800 odnosno 1200 mg eslikarbazepinacetata jedanput dnevno (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primijećene nuspojave u studijama na životinjama pojavljuju se na razini izloženosti znatno nižoj od razine kliničke izloženosti eslikarbazepinu (glavni i farmakološki aktivni metabolit eslikarbazepinacetata). Stoga, na temelju komparativne izloženosti, granice sigurnosti još nisu utvrđene.

Dokaz o nefrotoksičnosti uočen je u studijama toksičnosti ponovljenih doza u štakora, ali nije bio uočen u studijama na miševima ili psima, te je u skladu s pogoršanjem spontane kronične progresivne nefropatije kod ovih vrsta.

Centrilobularna hipertrofija jetre je primijećena u studijama toksičnosti ponovljenih doza u miševa i štakora, a uočena je i povećana incidencija tumora jetre u studiji karcinogenosti na miševima; ovi rezultati su u skladu s indukcijom mikrosomalnih enzima jetre, učinka koji nije primijećen u bolesnika koji primaju eslikarbazepinacetat.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U ispitivanjima ponovljene doze na mladim psima, profil toksičnosti bio je usporediv s onim primijećenim kod odraslih životinja. U 10-mjesečnom ispitivanju primijećeno je smanjenje mineralnog koštanog sadržaja, površine kosti i/ili mineralne gustoće kosti u lumbalnim kralješcima i/ili femuru u ženki koje su primale visoke doze, pri razinama izloženosti nižima od razina kliničke izloženosti eslikarbazepinu u djece.

Studije genotoksičnosti eslikarbazepinacetata ne pokazuju posebne opasnosti za ljude.

Smanjenje plodnosti primijećeno je u ženki štakora; smanjen broj implantacija i živih embrija primijećen u ispitivanjima plodnosti miševa može također ukazivati na utjecaj na plodnost ženki, međutim nije ispitivan broj žutih tijela. Eslikarbazepinacetat nije imao teratogenih učinaka u štakora ili kunića, ali je inducirao abnormalnosti skeleta u miševa. Zakašnjela osifikacija, smanjena fetalna težina, porast manjih abnormalnosti skeleta ili unutarnjih organa primijećeni su pri maternalnim toksičnim dozama u ispitivanjima embriotoksičnosti na miševima, štakorima i kunićima. Kašnjenje spolnog razvoja u generaciji F1 primijećeno je u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na miševima i štakorima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

povidon K 29/32
umrežena karmelozanatrij
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij ili PVC/aluminij blisteri u kartonskim kutijama koje sadrže 7, 14 ili 28 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/514/001-006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.04.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22.01.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 600 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 600 mg eslikarbazepinacetata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele duguljaste tablete s utisnutim "ESL 600" na jednoj strani i urezom na drugoj strani, dužine 17,3 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zebinix je indiciran kao:

- monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja, sa ili bez sekundarne generalizacije, u odraslih s novodijagnosticiranom epilepsijom;
- dodatna terapija u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadajima, sa ili bez sekundarne generalizacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Zebinix se može uzimati kao monoterapija ili kao dodatak već postojećoj antikonvulzivnoj terapiji. Preporučena početna doza je 400 mg jednom dnevno, koju treba povećati na 800 mg jednom dnevno, nakon jednog ili dva tjedna. Na temelju individualnog odgovora, doza se može povećavati do 1200 mg jednom dnevno. Neki bolesnici na režimu monoterapije mogu imati koristi od doze od 1600 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

U starije populacije nije potrebna prilagodba doze pod uvjetom da je bubrežna funkcija očuvana. Budući da su podaci o primjeni režima monoterapije u dozi od 1600 mg u starijih osoba ograničeni, ova se doza ne preporučuje u toj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u liječenju bolesnika, odraslih i djece starije od 6 godina, s oštećenjem funkcije bubrega

i dozu treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (CL_{CR}) kako slijedi:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: nije potrebna prilagodba doze.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: početna doza od 200 mg (ili 5 mg/kg u djece starije od 6 godina) jedanput dnevno ili 400 mg (ili 10 mg/kg u djece starije od 6 godina) svaki drugi dan kroz 2 tjedna, nakon toga jedanput dnevno doza od 400 mg (ili 10 mg/kg u djece starije od 6 godina). Međutim, na temelju individualnog odgovora, doza se može povećati.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: ne preporučuje se koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog nedostatnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2), stoga se ne preporučuje primjena u ovih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Djeca starija od 6 godina

Preporučena početna doza je 10 mg/kg/dan jedanput dnevno. Dozu treba povećavati svakog tjedna ili svaka dva tjedna za 10 mg/kg/dan do najviše 30 mg/kg/dan, ovisno o individualnom odgovoru.

Maksimalna doza je 1200 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 5.1).

Djeca tjelesne težine ≥ 60 kg

Djeci tjelesne težine 60 kg ili više potrebno je davati iste doze kao i odraslima.

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata u djece u dobi od 6 godina ili manje nije još ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 ali ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Peroralna primjena.

Zebinix se može uzimati s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete se mogu zdrobiti i pomiješati s vodom ili mekom hranom kao što je kaša od jabuke neposredno prije peroralne primjene.

Prebacivanje s jedne formulacije na drugu

Na temelju komparativnih podataka o bioraspoloživosti za formulacije lijeka u obliku tablete i suspenzije, moguće je prebacivanje bolesnika s jedne formulacije lijeka na drugu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideacije

Suicidalne ideacije i suicidalno ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim djelatnim tvarima kod nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja

antiepileptičkih lijekova također je pokazala mali porast rizika za suicidalne ideacije i suicidalno ponašanje. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za eslikarbazepinacetat. Stoga ove bolesnike treba nadzirati u smislu pojave znakova suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja te razmotriti potrebu uvođenja odgovarajuće terapije. Bolesnike (i njihove skrbnike) potrebno je savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova suicidalne ideacije odnosno suicidalnog ponašanja.

Poremećaji živčanog sustava

Eslikarbazepinacetat je povezan s nekim nuspojavama središnjeg živčanog sustava, kao što su omaglica i somnolencija, što može povećati nastanak slučajne ozljede.

Druga upozorenja i mjere opreza

Ako se Zebinix ukida, preporučuje se postupno smanjiti dozu, kako bi se smanjila mogućnost povećane učestalosti napadaja.

Kožne reakcije

U 1,2% ukupne populacije liječene Zebinixom u kliničkim ispitivanjima u epileptičkih bolesnika kao nuspojava se pojavio osip. Prijavljeni su slučajevi urtikarije i angioedema u bolesnika koji su uzimali Zebinix. Angioedem u kontekstu preosjetljivosti / anafilaktične reakcije praćene laringealnim edemom može imati smrtni ishod. Ako se pojave znakovi ili simptomi preosjetljivosti, uzimanje eslikarbazepinacetata se mora odmah prekinuti i započeti zamjensko liječenje. Nakon stavljanja lijeka na tržište, pri liječenju Zebinixom prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARS) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i kožni osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koji mogu biti opasni po život ili imati smrtni ishod. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike se mora upozoriti na znakove i simptome kožnih reakcija i pažljivo nadzirati bolesnike kako bi se uočila pojava tih reakcija. Ako se jave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije liječenje Zebinixom se mora odmah prekinuti i razmotriti uvođenje zamjenskog lijeka (ako je prikladno). U bolesnika kod kojih su se pojavile ove reakcije, s liječenjem Zebinixom se ne smije više nikad započeti.

Prisutnost alela HLA-B*1502 u populacijama pripadnika kineskog naroda Han, pripadnika naroda Tai i pripadnika drugih azijskih naroda

Alel HLA-B*1502 u pojedinaca porijeklom iz kineskog naroda Han i naroda Tai snažno je povezan s rizikom od razvoja teške kožne reakcije poznate kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), kada se oni liječe karbamazepinom. Kemijska struktura eslikarbazepinacetata slična je strukturi karbamazepina, i moguće, je da u bolesnika pozitivnih na HLA-B*1502 postoji rizik za nastanak SJS-a nakon liječenja eslikarbazepinacetatom. Prevalencija nositelja HLA-B*1502 u populacijama pripadnika kineskog naroda Han i naroda Tai iznosi oko 10%. Kad god je to moguće ove pojedince treba testirati na ovaj alel prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim djelatnim tvarima. Ako je test na prisutnost alela HLA-B*1502 u bolesnika ovog etničkog porijekla pozitivan, primjena eslikarbazepinacetata može se uzeti u obzir ako se smatra da korist njegove primjene nadmašuje moguće rizike.

Zbog prevalencije ovog alela u drugim azijskim narodima (npr. iznad 15% kod Filipinaca i Malezijaca, može biti potrebno razmotriti potrebu genetičkog testiranja na prisutnost HLA-B*1502 u populacijama pod rizikom.

Alel HLA-A*3101 - populacije europskog porijekla i japanska populacija

Postoje podaci koji upućuju da je HLA-A*3101 udružen s povećanim rizikom za nastanak kožnih nuspojava induciranih karbamazepinom, uključujući SJS, TEN, osip s eozinofilijom izazvan lijekom (engl. *drug rash with eosinophilia* - DRESS), ili manje tešku akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis* - AGEP), makulopapularni osip u osoba europskog podrijetla i Japanaca.

Učestalost alela HLA-A*3101 značajno varira između etnički različitih populacija. Alel HLA-A*3101 ima prevalenciju 2% do 5% u europskim populacijama i oko 10% u japanskoj populaciji. Prisutnost alela HLA-A*3101 može povećati rizik za pojavu kožnih reakcija induciranih karbamazepinom (uglavnom manje teških) od 5,0% u općoj populaciji do 26,0% među osobama koje imaju europske pretke, dok odsutnost alela može smanjiti rizik s 5,0% na 3,8%.

Nema dovoljno podataka koji bi govorili u prilog preporuke za provedbu probira na HLA-A*3101 prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim djelatnim tvarima.

Ako se za bolesnike europskog ili japanskog podrijetla zna da su pozitivni na HLA-A*3101 alel, primjenu karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može se uzeti u obzir ako se smatra da korist od njegove primjene nadmašuje moguće rizike.

Hiponatrijemija

Hiponatrijemija je prijavljena nuspojava u 1,5% bolesnika liječenih Zebinixom. Hiponatrijemija je u većini slučajeva asimptomatska, međutim ona može biti popraćena kliničkim simptomima kao što su pogoršanje napadaja, konfuzija i smanjena svijest. Učestalost hiponatrijemije se povećava s povećanjem doze eslikarbazepinacetata. U bolesnika s već postojećom bubrežnom bolešću koja dovodi do hiponatrijemije, ili u bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji mogu sami dovesti do hiponatrijemije (npr. diuretici, dezmodipresin, karbamazepin), serumska razina natrija treba biti ispitana prije i tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom. Također serumsku razinu natrija treba odrediti ako se pojave klinički znakovi hiponatrijemije. Osim toga serumsku razinu natrija treba odrediti tijekom rutinskih laboratorijskih pretraga. Ako se razvije klinički značajna hiponatrijemija, eslikarbazepinacetat treba ukinuti.

PR interval

Produljenja PR intervala uočena su u kliničkim studijama s eslikarbazepinacetatom.

Potreban je oprez u bolesnika s produženjem PR intervala (npr. niska razina tiroksina, poremećaji u srčanoj provodljivosti), ili prilikom uzimanja popratnih lijekova za koje je poznato da su povezani s produženjem PR intervala.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i dozu treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s $CL_{CR} < 30$ ml/min ne preporučuje se koristiti zbog nedostatka podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da su klinički podaci ograničeni u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, a farmakokinetički i klinički podaci nedostaju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, eslikarbazepinacetat treba koristiti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre i ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Eslikarbazepinacetat se opsežno konvertira u eslikarbazepin, koji se uglavnom eliminira putem glukuronidacije. *In vitro* eslikarbazepin je slab induktor CYP3A4 i UDP-glukuronil transferaze. *In vivo* eslikarbazepin izaziva indicirajući učinak na metabolizam lijekova koji se uglavnom eliminiraju metabolizmom putem CYP3A4 (npr. simvastatin). Stoga, može biti potrebno povećanje doze lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4, kada se koriste istodobno sa eslikarbazepinacetatom. Eslikarbazepin može *in vivo* imati inducirajući učinak na metabolizam lijekova koji se uglavnom eliminiraju konjugacijom putem UDP-glukuronil transferaze. Prilikom početka ili prestanka liječenja eslikarbazepinacetatom ili promjeni doze, do dosezanja nove razine aktivnosti enzima može potrajati 2 do 3 tjedna. Ta odgoda mora se uzeti u obzir kada se Zebinix koristi neposredno prije ili u kombinaciji s drugim lijekovima koji zahtijevaju prilagodbu doze kada se primjenjuju s Zebinixom. Eslikarbazepin ima inhibirajuća svojstva na CYP2C19. Stoga, mogu nastati interakcije kada su istodobno primjenjivane visoke doze eslikarbazepinacetata s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP2C19 (npr. fenitoin).

Interakcije s drugim antiepileptičkim lijekovima

Karbamazepin

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 800 mg jednom dnevno i karbamazepina 400 mg dva puta dnevno rezultirala je u prosjeku padom od 32% u izloženosti aktivnom metabolitu eslikarbazepinu, najvjerojatnije uzrokovan indukcijom glukuronidacije. Nije zabilježena promjena u izloženosti karbamazepinu ili njegovom metabolitu karbamazepinepoksidu. Na temelju individualnog odgovora, dozu eslikarbazepinacetata možda može biti potrebno povećati, ako se koristi istovremeno s karbamazepinom. Rezultati studija su pokazali da u bolesnika istodobno liječenje povećava rizik od sljedećih nuspojava: dvoslike, poremećaj koordinacije i omaglica. Ne može se isključiti opasnost od povećanja specifičnih nuspojava uzrokovanih istodobnom primjenom karbamazepina i eslikarbazepinacetata.

Fenitoin

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno i fenitoina rezultirala je u prosjeku padom od 31-33% u izloženosti aktivnom metabolitu eslikarbazepinu, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom glukuronidacije, a prosječno povećanje od 31-35% u izloženosti fenitoinu, najvjerojatnije uzrokovano inhibicijom CYP2C19. Na temelju individualnog odgovora, dozu eslikarbazepinacetata može biti potrebno povećati, a dozu fenitoina može biti potrebno smanjiti.

Lamotrigin

Glukuronidacija je glavni metabolički put za eslikarbazepin i lamotrigin i stoga se mogu očekivati interakcije. Studija u zdravih ispitanika s eslikarbazepinacetatom 1200 mg jednom dnevno pokazala je manju prosječnu farmakokinetičku interakciju (izloženost lamotriginu je smanjena 15%) između eslikarbazepinacetata i lamotrigina, te posljedično nije potrebna prilagodba doze. Međutim, zbog interindividualne varijabilnosti, u nekih pojedinaca učinak može biti klinički relevantan.

Topiramat

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno i topiramata nije pokazala značajne promjene u izloženosti eslikarbazepinu, nego 18% smanjenu ekspoziciju topiramatu, najvjerojatnije uzrokovanu smanjenom bioraspoloživosti topiramata. Nije potrebna prilagodba doze.

Valproat i levetiracetam

Analiza farmakokinetike populacije studije faze III u epileptičkih odraslih bolesnika pokazala je da istodobna primjena s valproatom ili levetiracetamom nije utjecala na izloženost eslikarbazepinu, ali to nije provjereno konvencionalnim studijama interakcija.

Okskarbazepin

Istodobna primjena eslikarbazepinacetata i okskarbazepina se ne preporučuje jer može uzrokovati prekomjernu izloženost aktivnim metabolitima.

Ostali lijekovi

Oralni kontraceptivi

Primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno kod ženskih ispitanica koje koriste kombinirane oralne kontraceptive, pokazala je prosječno smanjenje od 37% u sistemske izloženosti levonorgestrelu i 42% u sistemske izloženosti etinilestradiolu, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom CYP3A4. Stoga, žene u generativnoj dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja Zebinixom, a sve do kraja tekućeg ciklusa menstruacije nakon što je liječenje prekinuto (vidjeti dio 4.6).

Simvastatin

Studija u zdravih ispitanika pokazala je prosječno smanjenje od 50% u sistemske izloženosti simvastatinu kada se primjenjuje zajedno sa eslikarbazepinacetatom u dozi od 800 mg jednom dnevno, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom CYP3A4. Povećanje doze simvastatina može biti potrebno, ako se koristi istodobno s eslikarbazepinacetatom.

Rosuvastatin

Primijećeno je prosječno smanjenje sustavne izloženosti od 36-39% u zdravih ispitanika pri istovremenoj primjeni s 1200 mg eslikarbazepinacetata jedanput dnevno. Mehanizam ovog smanjenja je nepoznat ali razlog može biti utjecaj na sposobnost transporta rosuvastatina sam ili u kombinaciji s indukcijom njegovog metabolizma. Budući da je odnos između izloženosti lijeku i njegove aktivnosti nejasan, preporučuje se pratiti odgovor na terapiju (npr. razine kolesterola).

Varfarin

Istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno s varfarinom pokazala je mali (23%), ali statistički značajan pad u izloženosti S-varfarinu. Nije bilo nikakvog utjecaja na farmakokinetiku R-varfarina ili zgrušavanje. Međutim, zbog interindividualne varijabilnosti u interakciji, posebnom pažnjom treba pratiti INR prvih tjedana nakon početka ili završetka istodobnog liječenja varfarinom i eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Studija u zdravih ispitanika nije pokazala utjecaj eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno na farmakokinetiku digoksina, sugerirajući da eslikarbazepinacetat nema nikakav utjecaj na transporter P-glikoprotein.

Inhibitori monoaminoooksidaze (inhibitori MAO)

Na temelju strukturne sličnosti eslikarbazepinacetata i tricikličkih antidepresiva, teoretski je moguća interakcija između eslikarbazepinacetata i inhibitora MAO.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizici vezani za epilepsiju i antiepileptičke lijekove općenito

Dokazano je da je u potomstvu žena s epilepsijom koje primaju antiepileptičku terapiju, prevalencija malformacija 2-3 puta veća od stope od oko 3 % u općoj populaciji. Najčešće je izviješteno o rascjepu usne, kardiovaskularnim malformacijama i oštećenjima neuralne cijevi. Treba dati specijalistički savjet svim ženama reproduktivne dobi koje primaju antiepileptičku terapiju o potencijalnom riziku od oštećenja ploda uzrokovanog napadajima ili primjenom antiepileptičkih lijekova, a posebice ženama koje su trudne ili planiraju trudnoću. Naglo prekidanje liječenja antiepileptičkim lijekovima treba izbjegavati jer to može dovesti do napadaja koji bi mogli imati ozbiljne posljedice po majku i nerođeno dijete.

Za liječenje epilepsije u trudnoći prednost treba dati monoterapiji kada je god to moguće jer istodobno liječenje s više antiepileptičkih lijekova može biti povezano s višim rizikom od nastanka urođenih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o antiepileptičkim lijekovima koji se primjenjuju.

Primijećeni su poremećaji neurološkog razvoja u djece majki s epilepsijom koje primaju antiepileptičku terapiju. Nema dostupnih podataka je li primjena eslikarbazepinacetata povezana s tim rizikom.

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi za vrijeme liječenja eslikarbazepinacetatom trebaju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije. Eslikarbazepinacetat ima negativnu interakciju s oralnim kontraceptivima. Stoga, treba koristiti alternativnu, učinkovitu i sigurnu metodu kontracepcije za vrijeme liječenja i sve do kraja tekućeg menstrualnog ciklusa, nakon što je liječenje prekinuto. Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati u vezi primjene drugih učinkovitih metoda kontracepcije. Potrebno je primjenjivati najmanje jednu učinkovitu metodu kontracepcije (poput intrauterinog uložka) ili dvije komplementarne metode, uključujući mehaničku metodu. U svakom slučaju potrebno je procijeniti individualne okolnosti i u odlučivanje o izboru kontracepcijske metode uključiti bolesnicu.

Rizik povezan s primjenom eslikarbazepinacetata

Ograničena je količina podataka o primjeni eslikarbazepinacetata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3, Plodnost). Rizik za ljude (uključujući veće urođene malformacije, poremećaje neurološkog razvoja i druge toksične učinke na reprodukciju) je nepoznat.

Primjenu eslikarbazepinacetata potrebno je izbjegavati tijekom trudnoće osim ako nakon pažljive procjene primjene drugih prikladnih terapijskih mogućnosti nije utvrđeno da su koristi primjene veće od rizika.

Ako žene koje primaju eslikarbazepinacetat postanu trudne ili namjeravaju zatrudniti, treba pažljivo ponovo procijeniti primjenu Zebinixa. Treba dati minimalnu učinkovitu dozu, a kad god je to moguće treba preferirati monoterapiju, barem tijekom prva tri mjeseca trudnoće. Bolesnice treba savjetovati o mogućnosti povećanog rizika od malformacija i dati priliku za prenatalni skrining.

Praćenje i prevencija

Antiepileptički lijekovi mogu pridonijeti nedostatku folne kiseline, mogućem dodatnom uzroku fetalne abnormalnosti. Dodatak folne kiseline se preporučuje prije i tijekom trudnoće. S obzirom da djelotvornost ovog dodatka nije dokazana, specifična prenatalna dijagnoza se može ponuditi čak i ženama sa liječenjem dodatkom folne kiseline.

Novorođenčad

Prijavljeni su poremećaji krvarenja u novorođenčadi uzrokovani antiepileptičkim lijekovima. Kao preventivna mjera u posljednjih nekoliko tjedana trudnoće i u novorođenčeta bi trebalo primijeniti vitamin K1.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eslikarbazepinacetat u majčino mlijeko kod ljudi. Studije na životinjama su pokazale izlučivanje eslikarbazepina u majčino mlijeko. Budući da se rizik za dojenčad ne može isključiti, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom.

Plodnost

Nema podataka o učincima eslikarbazepinacetata na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenje plodnosti nakon primjene eslikarbazepinacetata (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zebinix malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu, somnolenciju ili poremećaje vida, osobito na početku liječenja. Stoga bolesnike treba savjetovati da im fizičke i/ili mentalne sposobnosti za upravljanje strojevima ili vožnju mogu biti smanjene i ne preporučuje im se upravljati strojevima ili vozilima dok se ne utvrdi da njihova sposobnost za obavljanje takvih aktivnosti nije ograničena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

U kliničkim ispitivanjima (kao dodatna terapija i kao monoterapija), 2434 bolesnika s parcijalnim napadajima liječeno je eslikarbazepinacetatom (1983 odraslih i 451 pedijatrijski bolesnik), 51% tih bolesnika imalo je nuspojave.

Nuspojave su bile obično blage do umjerene u intenzitetu i nastupile su uglavnom tijekom prvih tjedana liječenja eslikarbazepinacetatom.

Rizici utvrđeni za Zebinix uglavnom su nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova i ovisne o dozi. Najčešće prijavljene nuspojave, tijekom placebom kontroliranih ispitivanja dodatne terapije u odraslih bolesnika s epilepsijom i u aktivno kontroliranom ispitivanju monoterapije u kojem se eslikarbazepinacetat uspoređivao s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem, bile su omaglica, somnolencija, glavobolja i mučnina. Većina nuspojava zabilježena je u <3% ispitanika svake ispitivane skupine.

Teške kožne nuspojave (SCARS), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) zabilježene su kod liječenja Zebinixom nakon stavljanja lijeka na tržište (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s eslikarbazepinacetatom prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenjem lijeka nakon njegovog stavljanja u promet, prikazane su u tablici u nastavku.

Korištena je sljedeća konvencija za klasifikaciju pojave nuspojava: vrlo često $\geq 1/10$, često $\geq 1/100$ i $< 1/10$, manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane prema smanjenju ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave nastale tijekom liječenja povezane s primjenom Zebinixa tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija	Trombocitopenija, leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost	
Endokrini poremećaji			Hipotireoza	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiponatrijemija, smanjeni apetit	Neravnoteža elektrolita, dehidracija, hipokloremija	Sindrom nalik neodgovarajućem lučenju antidiuretskog hormona (ADH) sa znakovima i simptomima letargije, mučnine, omaglice, pada vrijednosti osmolaliteta seruma (krvi), povraćanja, glavobolje, stanja konfuzije ili drugih neuroloških znakova i simptoma
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Psihotični poremećaji, apatija, depresija, nervoza, agitacija, razdražljivost, deficit pažnje/ hiperaktivni poremećaj, konfuzno stanje, promjene raspoloženja, plač, psihomotorna retardacija; anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, somnolencija	Glavobolja, smetnje u pozornosti, tremor, ataksija, poremećaji ravnoteže	Abnormalna koordinacija, oštećenje pamćenja, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parosmija, cerebelarni sindrom, konvulzije, periferna neuropatija, nistagmus, poremećaji govora, dizartrija, osjećaj žarenja, parestezija, migrena	

Poremećaji oka		Diplopija, zamućen vid	Oštećenje vida, oscilopsija, poremećaji binokularnog kretanja očiju, očna hiperemija	
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica	Hipoakuzija, tinitus	
Srčani poremećaji			Palpitacije, bradikardija	
Krvožilni poremećaji			Hipertenzija (uključujući hipertenzivnu krizu), hipotenzija, ortostatska hipotenzija, navale crvenila, periferna hladnoća	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Epistaksa, bol u prsištu	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina, povraćanje, proljev	Konstipacija, dispepsija, gastritis, bol u abdomenu, suha usta, nelagoda u abdomenu, distenzija abdomena, gingivitis, melena, zubobolja	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			Poremećaji jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, poremećaji kože, pruritus, alergijski dermatitis	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) angioedem, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mijalgija, poremećaj metabolizma kostiju, slabost u mišićima, bol u ekstremitetima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Infekcija urinarnog trakta	

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, poremećaji hoda, astenija	Malaksalost, zimica, periferni edem	
Pretrage		Porast tjelesne težine	Smanjeni krvni tlak, smanjena težina, povećan krvni tlak, smanjeni natrij u krvi, smanjeni kloridi u krvi, povišeni osteokalcin, smanjeni hematokrit, smanjeni hemoglobin, povećane razine jetrenih enzima	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Toksičnost lijeka, pad, toplinske opekline	

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji oka i živčanog sustava

U bolesnika istodobno liječenih karbamazepinom i eslikarbazepinacetatom u placebom kontroliranim studijama primijećene su sljedeće nuspojave: diplopija (11,4% ispitanika koji su istodobno primali karbamazepin, 2,4% ispitanika koji nisu istodobno primali karbamazepin), poremećaj koordinacije (6,7% s istodobnom primjenom karbamazepina, 2,7% bez istodobne primjene karbamazepina), i omaglica (30,0% s istodobnom primjenom karbamazepina, 11,5% bez istodobne primjene karbamazepina), vidjeti dio 4.5.

PR interval

Primjena eslikarbazepinacetata je povezana s produljenjem PR intervala. Mogu se pojaviti nuspojave povezane s produljenim PR intervalom (npr. AV blok, sinkopa, bradikardija).

Nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova

Rijetke nuspojave kao što su depresija koštane srži, anafilaktičke reakcije, sistemski lupus eritematosus ili ozbiljne srčane aritmije nisu se pojavile tijekom placebom kontroliranih studija programa epilepsije sa eslikarbazepinacetatom. Međutim, pojavile su se s okskarbazepinom. Stoga se njihova pojava nakon liječenja eslikarbazepinacetatom ne može isključiti.

Postoje izvješća o smanjenoj mineralnoj gustoći kostiju, osteopeniji, osteoporozi i frakturama kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji strukturno povezanim antiepilepticima karbamazepinom i okskarbazepinom. Mehanizam kojim utječe na metabolizam kostiju nije identificiran.

Pedijatrijska populacija

U placebom kontroliranim ispitivanjima koja su uključivala bolesnike u dobi od 2 do 18 godina s parcijalnim napadajima (238 bolesnika liječenih eslikarbazepinacetatom i 189 placebom), nuspojave su se javile kod 35,7% bolesnika liječenih eslikarbazepinacetatom i kod 19% bolesnika koji su primali placebo. Najčešće nuspojave u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom bile su diplopija (5,0%), somnolencija (8,0%) i povraćanje (4,6%).

Profil nuspojava eslikarbazepinacetata općenito je bio sličan u svim dobnim skupinama. U dobnj skupini od 6 do 11 godina najčešće nuspojave primijećene u više od dva bolesnika liječena

eslikarbazepinacetatom bile su diplopija (9,5%), somnolencija (7,4%), omaglica (6,3%), konvulzije (6,3%) i mučnina (3,2%); u dobnoj skupini od 12 do 18 godina bile su to somnolencija (7,4%), povraćanje (4,2%), diplopija (3,2%) i umor (3,2%). Sigurnost primjene Zebinixa u djece u dobi od 6 godina i manje nije još ustanovljena.

Sigurnosni profil eslikarbazepinacetata bio je općenito sličan u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika, osim za agitaciju (često, 1,3%) i bol u abdomenu (često, 2,1%) koje su bili češće u djece nego u odraslih. Omaglica, somnolencija, vrtoglavica, astenija, poremećaj hoda, tremor, ataksija, poremećaj ravnoteže, zamućen vid, proljev, osip i hiponatrijemija bili su manje česti u djece nego u odraslih. Alergijski dermatitis (manje često, 0,8%) zabilježen je samo u pedijatrijskoj populaciji.

Podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji prikupljeni u otvorenom produžetku ispitivanja faze III bili su u skladu s već poznatim sigurnosnim profilom lijeka, bez značajnih novih spoznaja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi zabilježeni nakon predoziranja eslikarbazepinacetatom prvenstveno se odnose na centralne neurološke simptome (npr. napadaje svih oblika, status epileptikus) i srčane poremećaje (npr. srčane aritmije). Ne postoji poznati specifični antidot. Treba dati odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje. Ako je potrebno, metaboliti eslikarbazepinacetata mogu se učinkovito odstraniti hemodijalizom (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiepileptici, derivati karboksamida, ATK oznaka: N03AF04

Mehanizam djelovanja

Nepoznati su točni mehanizmi djelovanja eslikarbazepinacetata. Međutim, elektrofiziološke studije *in vitro* pokazuju da i eslikarbazepinacetat i njegovi metaboliti stabiliziraju inaktivirano stanje o naponu ovisnih natrijevih kanala, onemogućavajući njihov povratak u aktivno stanje, a time sprječavaju ponavljajuće okidanje neurona.

Farmakodinamički učinak

Eslikarbazepinacetat i njegovi aktivni metaboliti sprečavaju razvoj napadaja u nekliničkim modelima predviđanja antikonvulzivne djelotvornosti u ljudi. U ljudi, farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata ostvaruje se prvenstveno kroz aktivni metabolit eslikarbazepin.

Klinička djelotvornost

Odrasli

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije je dokazana u četiri dvostruko slijepa placebom kontrolirana ispitivanja faze III u 1703 randomiziranih odraslih bolesnika sa parcijalnom epilepsijom refraktornom na liječenje s jednim do tri istodobna antiepileptička lijeka. U tim ispitivanjima nisu bili dozvoljeni okskarbazepin i felbamat kao istodobni lijekovi. Eslikarbazepinacetat je ispitan u dozama od 400 mg (samo u studiji 301 i studiji 302), 800 mg i 1200 mg, jedanput dnevno. Eslikarbazepinacetat 800 mg jednom dnevno i 1200 mg jednom dnevno su bili znatno djelotvorniji od placeba u smanjenju učestalosti napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja održavanja. Postotak ispitanika s $\geq 50\%$ smanjenjem (analizirano 1581) učestalosti napadaja tijekom studije faze III bio je 19,3% za placebo, 20,8% za eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5% za eslikarbazepinacetat 800 mg i 35,3% za eslikarbazepinacetat 1200 mg dnevno.

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kao monoterapije dokazana je u dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom (karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem) ispitivanju, koje je uključivalo 815 randomiziranih odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim parcijalnim napadajima. Eslikarbazepinacetat ispitan je u dozama od 800 mg, 1200 mg i 1600 mg primjenjivanim jednom dnevno. Doze aktivnog komparatora, karbamazepina s kontroliranim oslobađanjem, bile su 200 mg, 400 mg i 600 mg dvaput dnevno. Svi su ispitanici bili randomizirani na najnižu razinu doze i samo ako su imali napadaj, doza bi im se povećala na sljedeću razinu. Od 815 randomiziranih bolesnika, 401 bolesnik je liječen eslikarbazepinacetatom jednom dnevno [271 bolesnik (67,6%) ostao je pri dozi od 800 mg, 70 bolesnika (17,5%) ostalo je pri dozi od 1200 mg i 60 bolesnika (15,0%) liječeno je dozom od 1600 mg]. U primarnoj analizi djelotvornosti, u kojoj su ispitanici koji su napustili ispitivanje smatrani ispitanicima bez odgovora, 71,1% ispitanika klasificirano je kao „bez napadaja“ u skupini s eslikarbazepinacetatom, a 75,6% u skupini s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem, tijekom razdoblja evaluacije od 26 tjedana (prosječna razlika rizika -4,28%, CI 95%: [-10,30; 1,74]. Učinak liječenja zamijećen tijekom 26-tjednog razdoblja evaluacije bio je održan preko godine dana liječenja, pri čemu je 64,7% ispitanika liječenih eslikarbazepinacetatom i 70,3% bolesnika liječenih karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem klasificirano kao „bez napadaja“ (prosječna razlika rizika -5,46%, CI 95%: [-11,88; 0,97]. U analizi neuspjeha liječenja (rizika za pojavu napadaja) temeljenoj na analizi vremena do pojave događaja (Kaplan-Meierova analiza i Coxova regresija), Kaplan-Meierova procjena za rizik pojave napadaja na kraju razdoblja evaluacije iznosila je 0,06 u skupini liječenoj karbamazepinom i 0,12 u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom, a nakon 1 godine s dodatnim povećanjem rizika na 0,11 u skupini liječenoj karbamazepinom i 0,19 u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom ($p=0,0002$).

Nakon 1 godine, vjerojatnost da će se ispitanici povući iz ispitivanja, bilo zbog nuspojava ili nedostatka djelotvornosti lijeka, bila je 0,26 za eslikarbazepinacetat i 0,21 za karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem.

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kod prelaska na monoterapiju procjenjivana je u 2 dvostruko slijepa, randomizirana, kontrolirana ispitivanja na 365 odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima. Eslikarbazepinacetat ispitan je u dozama od 1200 mg i 1600 mg jednom dnevno. Stopa bolesnika bez napadaja tijekom čitavog razdoblja monoterapije u trajanju od 10 tjedana bila je 7,6% (1600 mg) i 8,3% (1200 mg) u jednom, odnosno 10,0% (1600 mg) i 7,4% (1200 mg) u drugom ispitivanju.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije za parcijalne napadaje u starijih bolesnika ispitana je u nekontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana na 72 starije osobe (u dobi ≥ 65 godina). Podaci pokazuju da je incidencija nuspojava u toj populaciji (65,3%) slična onoj u općoj populaciji uključenoj u dvostruko slijepa ispitivanja epilepsije (66,8%). Najčešće pojedinačne nuspojave bile su omaglica (12,5% ispitanika), somnolencija (9,7%), umor, konvulzije i hiponatrijemija (svaka 8,3%), nazofaringitis (6,9%) i infekcija gornjih dišnih puteva (5,6%). Ukupno 50 od 72 ispitanika koji su započeli ispitivanje dovršilo je period liječenja u trajanju od 26 tjedna, što odgovara stopi zadržavanja od 69,4% (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u starijih osoba). Podaci o primjeni režima

monoterapije u starijoj populaciji su ograničeni. Samo nekoliko bolesnika (N=27) starijih od 65 godina liječeno je eslikarbazepinacetatom u ispitivanju primjene monoterapije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije za parcijalne napadaje u djece ispitana je u jednom ispitivanju faze II u djece u dobi od 6 do 16 godina (N=123) i u jednom ispitivanju faze III u djece u dobi od 2 do 18 godina (N=304). Oba ispitivanja bila su dvostruko slijepa placebom kontrolirana ispitivanja s trajanjem faze održavanja od 8 tjedana (ispitivanje 208) odnosno 12 tjedana (ispitivanje 305). Ispitivanje 208 uključivalo je 2 dodatna, dugotrajna, otvorena nastavka ispitivanja koja su nastavno uslijedila (1 godina u dijelu II i dvije godine u dijelu III) a ispitivanje 305 uključivalo je slijed od 4 dugotrajna, otvorena perioda nastavka ispitivanja (1 godina u dijelovima II, III i IV i 2 godine u dijelu V). Eslikarbazepinacetat ispitivan je u dozama od 20 i 30 mg/kg/dan, do maksimalne doze od 1200 mg/dan. Ciljna doza u ispitivanju 208 bila je 30 mg/kg/dan, a u ispitivanju 305 bila je 20 mg/kg/dan. Doze su se mogle prilagođavati na temelju podnošljivosti i odgovora na liječenje.

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja faze II ocjena djelotvornosti bila je sekundarni cilj ispitivanja. Smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja, od početnih vrijednosti do razdoblja održavanja, bilo je značajno veće ($p < 0,001$) za eslikarbazepinacetat (-34,8%) u usporedbi s placebom (-13,8%). 42 bolesnika (50,6%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 10 bolesnika (25,0%) u skupini placebo imalo je odgovor na liječenje ($\geq 50\%$ smanjenja standardizirane učestalosti napadaja), što je rezultiralo značajnom razlikom ($p = 0,009$).

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja faze III smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja za eslikarbazepinacetat (-18,1% u odnosu na početne vrijednosti) razlikovalo se od placebo (-8,6% u odnosu na početne vrijednosti), ali nije bilo statistički značajno ($p = 0,2490$). 41 bolesnik (30,6%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 40 bolesnika (31,0%) u skupini placebo odgovorilo je na liječenje ($\geq 50\%$ smanjenja standardizirane učestalosti napadaja), što je rezultiralo ne značajnom razlikom ($p = 0,9017$). Provedene su *post-hoc* analize za ispitivanje faze III po podskupinama po dobi i iznad 6 godina starosti, kao i po dozi. U djece starije od 6 godina, 36 bolesnika (35,0%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 29 bolesnika (30,2%) u skupini placebo, odgovorilo je na liječenje ($p = 0,4759$) i smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjeg kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja bilo je veće u skupini skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s placebom (-24,4% u usporedbi s -10,5%); ipak, razlika od 13,9% nije bila statistički značajna ($p = 0,1040$). U ispitivanju 305 ukupno je 39% bolesnika bilo titrirano do maksimalno moguće doze (30 mg/kg/dan). Među njima, kada se isključe bolesnici u dobi od 6 godina i mlađi, 14 (48,3%) bolesnika u skupini eslikarbazepinacetata, odnosno 11 (30,6%) u skupini placebo, odgovorili su na liječenje ($p = 0,1514$). Iako je robusnost ovih *post-hoc* analiza podskupina ograničena, dobiveni podaci ukazuju na porast veličine učinka ovisan o dobi i dozi.

U jednogodišnjem otvorenom nastavku ispitivanja (dio II) faze III (ITT N = 225) koje je nastavno uslijedilo, ukupna stopa bolesnika koji su imali odgovor na terapiju iznosila je 46,7% (kontinuirani porast s 44,9% (u tjednima 1-4) na 57,5% (u tjednima > 40). Ukupni medijan standardizirane učestalosti napadaja iznosio je 6,1 (smanjujući se sa 7,0 (u tjednima 1-4) na 4,0 (u tjednima > 40), što rezultira medijanom relativne promjene od -46,7% u odnosu na početno razdoblje. Median relativne promjene bio je veći u prethodnoj placebo skupini (-51,4%) nego u prethodnoj ESL skupini (-40,4%). Udio bolesnika s pogoršanjem (porast od $\geq 25\%$) u odnosu na početno razdoblje iznosio je 14,2%.

U 3 otvorena nastavka ispitivanja (ITT N = 148) koja su uslijedila, ukupna stopa bolesnika koja je imala odgovor na terapiju iznosila je 26,6% u usporedbi s početnim vrijednostima u dijelovima III-V (tj. u 4 posljednja tjedna dijela II). Sveukupni medijan standardizirane učestalosti napadaja iznosio je 2,4 (s medijanom relativne promjene u odnosu na početne vrijednosti u dijelovima III-V od -22,9%). Sveukupni

medijan relativnog smanjenja učestalosti napadaja u dijelu I bio je veći u bolesnika koji su primali ESL (-25,8%) nego u bolesnika koji su primali placebo (-16,4%). Sveukupni udio bolesnika koji su imali pogoršanje (porast učestalosti napadaja $\geq 25\%$) u usporedbi s početnim vrijednostima u dijelovima III-V iznosio je 25,7%.

Od 183 bolesnika koji su dovršili dio I i dio II ispitivanja, 152 ih je bilo uključeno u dio III. Od njih, 65 ih je primilo ESL a 87 ih je primilo placebo tijekom dvostrukoslijepog dijela ispitivanja. 14 bolesnika (9,2 %) je liječeno ESL-om do kraja otvorenog dijela V. Najčešći razlog povlačenja iz ispitivanja tijekom bilo kojeg dijela ispitivanja bio je na zahtjev naručitelja ispitivanja (30 bolesnika u dijelu III [19,7% bolesnika koji su uključeni u dio III ispitivanja], 9 u dijelu IV [9,6% bolesnika koji su uključeni u dio IV ispitivanja], i 43 u dijelu V (64,2% bolesnika koji su uključeni u dio V ispitivanja)).

Uzimajući u obzir ograničenja podataka dobivenih otvorenim nekontroliranim ispitivanjem, dugotrajni odgovor bolesnika na primjenu eslikarbazepinacetata u otvorenim dijelovima ispitivanja bio je općenito održan.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zebinix u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Eslikarbazepinacetat se opsežno pretvara u eslikarbazepin. Nakon peroralne primjene, plazmatske razine eslikarbazepinacetata obično ostaju ispod granice kvantifikacije. Eslikarbazepin doseže $C_{\max}$ 2-3 sata nakon doziranja ($t_{\max}$). Može se pretpostaviti da je bioraspoloživost visoka, jer iznos metabolita u mokraći odgovara više od 90% doze eslikarbazepinacetata.

Bioraspoloživost (AUC i $C_{\max}$) eslikarbazepina primijenjenog peroralno u obliku zdrobljene tablete pomiješane s kašom od jabuke ili vodom usporediva je s bioraspoloživosti eslikarbazepina primijenjenog peroralno kao cijele tablete.

Distribucija

Vežanje eslikarbazepina za proteine plazme relativno je nisko ($<40\%$) i neovisno o koncentraciji. *In vitro* studije su pokazale da na vežanje za proteine plazme ne utječu značajno prisutnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina i tolbutamida. Prisutnost eslikarbazepina ne utječe značajno na vežanje varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina i tolbutamida.

Biotransformacija

Eslikarbazepinacetat se brzo i opsežno biotransformira u njegov glavni aktivni metabolit eslikarbazepin putem hidrolitičkog metabolizma prvog prolaza. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže se postiže za 4 do 5 dana doziranjem jednom dnevno, u skladu sa efektivnim poluvijekom od 20-24 sata. U ispitivanjima u zdravih ispitanika prividni poluvijek eslikarbazepina je od 10-20 sati, odnosno u epileptičkih odraslih bolesnika, 13-20 sati. Manji metaboliti u plazmi su R-likarbazepin i okskarbazepin, koji su aktivni te konjugati glukuronske kiseline s eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepin, R-likarbazepin i okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat ne utječe na svoj metabolizam ili klirens.

Eslikarbazepin je slabi induktor enzima CYP3A4 i ima inhibirajući učinak na CYP2C19 (kako je navedeno u dijelu 4.5).

U studiji s eslikarbazepinom u svježim ljudskim hepatocitima uočena je blaga indukcija glukuronidacije posredovane UGT1A1.

Eliminacija

Metaboliti eslikarbazepinacetata se eliminiraju iz sistemske cirkulacije primarno izlučivanjem putem bubrega, u nepromijenjenom obliku i u obliku konjugata glukuronida. Ukupno, eslikarbazepin i njegovi glukuronidi čine više od 90% ukupnih metabolita izlučenih u mokraći, približno dvije trećine u nepromijenjenom obliku, a jedna trećina kao konjugat glukuronida.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata je linearna i proporcionalna dozi u rasponu od 400-1200 mg i u zdravih ispitanika i u bolesnika.

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

Farmakokinetički profil eslikarbazepinacetata je nepromijenjen u starijih bolesnika s klirensom kreatinina >60 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Metaboliti eslikarbazepinacetata su eliminirani iz sistemske cirkulacije primarno preko bubrega. Studija u odraslih bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega pokazala je da klirens ovisi o bubrežnoj funkciji. Tijekom liječenja Zebinixom preporučuje se prilagodba doze u bolesnika, odraslih i djece starije od 6 godina, s klirensom kreatinina <60 ml/min (vidjeti dio 4.2).

U djece u dobi od 2 do 6 godina ne preporučuje se primjena eslikarbazepinacetata. U toj dobi intrinzička aktivnost procesa eliminacije još nije dozrela.

Hemodijaliza uklanja metabolite eslikarbazepinacetata iz plazme.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika i metabolizam eslikarbazepinacetata su ispitivani u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nakon ponovljenih oralnih doza. Umjereno oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na farmakokinetiku eslikarbazepinacetata. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjima funkcije jetre.

Spol

Studije u zdravih ispitanika i bolesnika su pokazale da farmakokinetika eslikarbazepinacetata ne ovisi o spolu.

Pedijatrijska populacija

Slično kao u odraslih, eslikarbazepinacetat se opsežno pretvara u eslikarbazepin. Nakon peroralne primjene, razine eslikarbazepinacetata u plazmi obično ostaju ispod granica kvantifikacije. C_{max} eslikarbazepina dostiže se 2-3 sata nakon doziranja (t_{max}). Utvrđeno je da tjelesna težina ima učinka na volumen distribucije i klirens. Nadalje, uloga dobi neovisno o tjelesnoj težini u odnosu na klirens eslikarbazepinacetata ne može se isključiti, osobito za najmlađu dobnu skupinu (2-6 godina).

Djeca u dobi od 6 godina i mlađa

Populacijska farmakokinetika ukazuje da su u podskupini djece u dobi od 2 do 6 godina potrebne doze od 27,5 mg/kg/dan i 40 mg/kg/dan, da bi se postigla izloženost koja je ekvivalentna terapijskim dozama od 20 i 30 mg/kg/dan u djece starije od 6 godina.

Djeca starija od 6 godina

Populacijska farmakokinetika ukazuje da je primijećena usporediva izloženost eslikarbazepinu između djece starije od 6 godina nakon primjene doze od 20 i 30 mg/kg/dan, i odraslih nakon primjene doze od 800 odnosno 1200 mg eslikarbazepinacetata jedanput dnevno (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primijećene nuspojave u studijama na životinjama pojavljuju se na razini izloženosti znatno nižoj od razine kliničke izloženosti eslikarbazepinu (glavni i farmakološki aktivni metabolit eslikarbazepinacetata). Stoga, na temelju komparativne izloženosti, granice sigurnosti još nisu utvrđene.

Dokaz o nefrotoksičnosti uočen je u studijama toksičnosti ponovljenih doza u štakora, ali nije bio uočen u studijama na miševima ili psima, te je u skladu s pogoršanjem spontane kronične progresivne nefropatije kod ovih vrsta.

Centrilobularna hipertrofija jetre je primijećena u studijama toksičnosti ponovljenih doza u miševa i štakora, a uočena je i povećana incidencija tumora jetre u studiji karcinogenosti na miševima; ovi rezultati su u skladu s indukcijom mikrosomalnih enzima jetre, učinka koji nije primijećen u bolesnika koji primaju eslikarbazepinacetat.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U ispitivanjima ponovljene doze na mladim psima, profil toksičnosti bio je usporediv s onim primijećenim kod odraslih životinja. U 10-mjesečnom ispitivanju primijećeno je smanjenje mineralnog koštanog sadržaja, površine kosti i/ili mineralne gustoće kosti u lumbalnim kralješcima i/ili femuru u ženki koje su primale visoke doze, pri razinama izloženosti nižima od razina kliničke izloženosti eslikarbazepinu u djece.

Studije genotoksičnosti eslikarbazepinacetata ne pokazuju posebne opasnosti za ljude.

Smanjenje plodnosti primijećeno je u ženki štakora; smanjen broj implantacija i živih embrija primijećen u ispitivanjima plodnosti miševa može također ukazivati na utjecaj na plodnost ženki, međutim nije ispitivan broj žutih tijela. Eslikarbazepinacetat nije imao teratogenih učinaka u štakora ili kunića, ali je inducirao abnormalnosti skeleta u miševa. Zakašnjela osifikacija, smanjena fetalna težina, porast manjih abnormalnosti skeleta ili unutarnjih organa primijećeni su pri maternalnim toksičnim dozama u ispitivanjima embriotoksičnosti na miševima, štakorima i kunićima. Kašnjenje spolnog razvoja u generaciji F1 primijećeno je u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na miševima i štakorima

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

povidon K 29/32
umrežena karmelozanatrij
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij ili PVC/aluminij blisteri u kartonskim kutijama koje sadrže 30 ili 60 tableta.

HDPE bočice s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, smještene u kartonske kutije koje sadrže 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/514/007-011

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.04.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22.01.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 800 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 800 mg eslikarbazepinacetata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele duguljaste tablete s utisnutim "ESL 800" na jednoj strani i urezom na drugoj strani, dužine 19 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zebinix je indiciran kao:

- monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja, sa ili bez sekundarne generalizacije, u odraslih s novodijagnosticiranom epilepsijom;
- dodatna terapija u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadajima, sa ili bez sekundarne generalizacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Zebinix se može uzimati kao monoterapija ili kao dodatak već postojećoj antikonvulzivnoj terapiji. Preporučena početna doza je 400 mg jednom dnevno, koju treba povećati na 800 mg jednom dnevno, nakon jednog ili dva tjedna. Na temelju individualnog odgovora, doza se može povećavati do 1200 mg jednom dnevno. Neki bolesnici na režimu monoterapije mogu imati koristi od doze od 1600 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

U starije populacije nije potrebna prilagodba doze pod uvjetom da je bubrežna funkcija očuvana. Budući da su podaci o primjeni režima monoterapije u dozi od 1600 mg u starijih osoba ograničeni, ova se doza ne preporučuje u toj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u liječenju bolesnika, odraslih i djece starije od 6 godina, s oštećenjem funkcije bubrega i dozu treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (CL_{CR}) kako slijedi:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: nije potrebna prilagodba doze.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: početna doza od 200 mg (ili 5 mg/kg u djece starije od 6 godina) jedanput dnevno ili 400 mg (ili 10 mg/kg u djece starije od 6 godina) svaki drugi dan kroz 2 tjedna, nakon toga jedanput dnevno doza od 400 mg (ili 10 mg/kg u djece starije od 6 godina). Međutim, na temelju individualnog odgovora, doza se može povećati.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: ne preporučuje se koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog nedostatnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2), stoga se ne preporučuje primjena u ovih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Djeca starija od 6 godina

Preporučena početna doza je 10 mg/kg/dan jedanput dnevno. Dozu treba povećavati svakog tjedna ili svaka dva tjedna za 10 mg/kg/dan do najviše 30 mg/kg/dan, ovisno o individualnom odgovoru. Maksimalna doza je 1200 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 5.1).

Djeca tjelesne težine ≥ 60 kg

Djeci tjelesne težine 60 kg ili više potrebno je davati iste doze kao i odraslima.

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata u djece u dobi od 6 godina ili manje nije još ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 ali ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Peroralna primjena.

Zebinix se može uzimati s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete se mogu zdrobiti i pomiješati s vodom ili mekom hranom kao što je kaša od jabuke neposredno prije peroralne primjene.

Prebacivanje s jedne formulacije na drugu

Na temelju komparativnih podataka o bioraspoloživosti za formulacije lijeka u obliku tablete i suspenzije, moguće je prebacivanje bolesnika s jedne formulacije lijeka na drugu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideacije

Suicidalne ideacije i suicidalno ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim djelatnim tvarima kod nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala mali porast rizika za suicidalne ideacije i suicidalno

ponašanje. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za eslikarbazepinacetat. Stoga ove bolesnike treba nadzirati u smislu pojave znakova suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja te razmotriti potrebu uvođenja odgovarajuće terapije. Bolesnike (i njihove skrbnike) potrebno je savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova suicidalne ideacije odnosno suicidalnog ponašanja.

Poremećaji živčanog sustava

Eslikarbazepinacetat je povezan s nekim nuspojavama središnjeg živčanog sustava, kao što su omaglica i somnolencija, što može povećati nastanak slučajne ozljede.

Druga upozorenja i mjere opreza

Ako se Zebinix ukida, preporučuje se postupno smanjiti dozu, kako bi se smanjila mogućnost povećane učestalosti napadaja.

Kožne reakcije

U 1,2% ukupne populacije liječene Zebinixom u kliničkim ispitivanjima u epileptičkih bolesnika kao nuspojava se pojavio osip. Prijavljeni su slučajevi urtikarije i angioedema u bolesnika koji su uzimali Zebinix. Angioedem u kontekstu preosjetljivosti / anafilaktične reakcije praćene laringealnim edemom može imati smrtni ishod. Ako se pojave znakovi ili simptomi preosjetljivosti, uzimanje eslikarbazepinacetata se mora odmah prekinuti i započeti zamjensko liječenje.

Nakon stavljanja lijeka na tržište, pri liječenju Zebinixom prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARS) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i kožni osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koji mogu biti opasni po život ili imati smrtni ishod. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike se mora upozoriti na znakove i simptome kožnih reakcija i pažljivo nadzirati bolesnike kako bi se uočila pojava tih reakcija. Ako se jave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije liječenje Zebinixom se mora odmah prekinuti i razmotriti uvođenje zamjenskog lijeka (ako je prikladno). U bolesnika kod kojih su se pojavile ove reakcije, s liječenjem Zebinixom se ne smije više nikad započeti.

Prisutnost alela HLA-B*1502 u populacijama pripadnika kineskog naroda Han, pripadnika naroda Tai i pripadnika drugih azijskih naroda.

Alel HLA-B*1502 u pojedinaca porijeklom iz kineskog naroda Han i naroda Tai snažno je povezan s rizikom od razvoja teške kožne reakcije poznate kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), kada se oni liječe karbamazepinom. Kemijska struktura eslikarbazepinacetata slična je strukturi karbamazepina, i moguće je da u bolesnika pozitivnih na HLA-B*1502 postoji rizik za nastanak SJS-a nakon liječenja eslikarbazepinacetatom. Prevalencija nositelja HLA-B*1502 u populacijama pripadnika kineskog naroda Han i naroda Tai iznosi oko 10%. Kad god je to moguće ove pojedince treba testirati na ovaj alel prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim djelatnim tvarima. Ako je test na prisutnost alela HLA-B*1502 u bolesnika ovog etničkog porijekla pozitivan, primjena eslikarbazepinacetata može se uzeti u obzir ako se smatra da korist njegove primjene nadmašuje moguće rizike. Zbog prevalencije ovog alela u drugim azijskim narodima (npr. iznad 15% kod Filipinaca i Malezijaca, može biti potrebno razmotriti potrebu genetičkog testiranja na prisutnost HLA-B*1502 u populacijama pod rizikom.

Alel HLA-A*3101 - populacije europskog porijekla i japanska populacija

Postoje podaci koji upućuju da je HLA-A*3101 udružen s povećanim rizikom za nastanak kožnih nuspojava induciranih karbamazepinom, uključujući SJS, TEN, osip s eozinofilijom izazvan lijekom (engl. *drug rash with eosinophilia* - DRESS), ili manje tešku akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis* - AGEP), makulopapularni osip u osoba europskog podrijetla i Japanaca.

Učestalost alela HLA-A*3101 značajno varira između etnički različitih populacija. Alel HLA-A*3101 ima prevalenciju 2% do 5% u europskim populacijama i oko 10% u japanskoj populaciji. Prisutnost alela HLA-A*3101 može povećati rizik za pojavu kožnih reakcija induciranih karbamazepinom (uglavnom manje teških) od 5,0% u općoj populaciji do 26,0% među osobama koje imaju europske pretke, dok odsutnost alela može smanjiti rizik s 5,0% na 3,8%.

Nema dovoljno podataka koji bi govorili u prilog preporuke za provedbu probira na HLA-A*3101 prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim djelatnim tvarima.

Ako se za bolesnike europskog ili japanskog podrijetla zna da su pozitivni na HLA-A*3101 alel, primjenu karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može se uzeti u obzir ako se smatra da korist od njegove primjene nadmašuje moguće rizike.

Hiponatrijemija

Hiponatrijemija je prijavljena nuspojava u 1,5% bolesnika liječenih Zebinixom. Hiponatrijemija je u većini slučajeva asimptomatska, međutim ona može biti popraćena kliničkim simptomima kao što su pogoršanje napadaja, konfuzija i smanjena svijest. Učestalost hiponatrijemije se povećava s povećanjem doze eslikarbazepinacetata. U bolesnika s već postojećom bubrežnom bolešću koja dovodi do hiponatrijemije, ili u bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji mogu sami dovesti do hiponatrijemije (npr. diuretici, dezmodipresin, karbamazepin), serumska razina natrija treba biti ispitana prije i tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom. Također serumsku razinu natrija treba odrediti ako se pojave klinički znakovi hiponatrijemije. Osim toga serumsku razinu natrija treba odrediti tijekom rutinskih laboratorijskih pretraga. Ako se razvije klinički značajna hiponatrijemija, eslikarbazepinacetat treba ukinuti.

PR interval

Produljenja PR intervala uočena su u kliničkim studijama s eslikarbazepinacetatom.

Potreban je oprez u bolesnika s produženjem PR intervala (npr. niska razina tiroksina, poremećaji u srčanoj provodljivosti), ili prilikom uzimanja popratnih lijekova za koje je poznato da su povezani s produženjem PR intervala.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i dozu treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s $CL_{CR} < 30$ ml/min ne preporučuje se koristiti zbog nedostatka podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da su klinički podaci ograničeni u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, a farmakokinetički i klinički podaci nedostaju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, eslikarbazepinacetat treba koristiti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre i ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Eslikarbazepinacetat se opsežno konvertira u eslikarbazepin, koji se uglavnom eliminira putem glukuronidacije. *In vitro* eslikarbazepin je slab induktor CYP3A4 i UDP-glukuronil transferaze. *In vivo* eslikarbazepin izaziva indicirajući učinak na metabolizam lijekova, koji se uglavnom eliminiraju metabolizmom putem CYP3A4 (npr. simvastatin). Stoga, može biti potrebno povećanje doze lijekova, koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4, kada se koriste istodobno sa eslikarbazepinacetatom. Eslikarbazepin može *in vivo* imati inducirajući učinak na metabolizam lijekova koji se uglavnom eliminiraju konjugacijom putem UDP-glukuronil transferaze. Prilikom početka ili prestanka liječenja eslikarbazepinacetatom ili promjeni doze, do dosezanja nove razine aktivnosti enzima može potrajati 2 do 3 tjedna. Ta odgoda mora se uzeti u obzir kada se Zebinix koristi neposredno prije ili u kombinaciji s drugim lijekovima koji zahtijevaju prilagodbu doze kada se primjenjuju s Zebinixom. Eslikarbazepin ima inhibirajuća svojstva na CYP2C19. Stoga, mogu nastati interakcije kada su istodobno primjenjivane visoke doze eslikarbazepinacetata s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP2C19 (npr. fenitoin).

Interakcije s drugim antiepileptičkim lijekovima

Karbamazepin

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 800 mg jednom dnevno i karbamazepina 400 mg dva puta dnevno rezultirala je u prosjeku padom od 32% u izloženosti aktivnom metabolitu eslikarbazepinu, najvjerojatnije uzrokovan indukcijom glukuronidacije. Nije zabilježena promjena u izloženosti karbamazepinu ili njegovom metabolitu karbamazepinepoksidu. Na temelju individualnog odgovora, dozu eslikarbazepinacetata možda može biti potrebno povećati, ako se koristi istovremeno s karbamazepinom. Rezultati studija su pokazali da u bolesnika istodobno liječenje povećava rizik od sljedećih nuspojava: dvoslike, poremećaj koordinacije i omaglica. Ne može se isključiti opasnost od povećanja specifičnih nuspojava uzrokovanih istodobnom primjenom karbamazepina i eslikarbazepinacetata.

Fenitoin

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno i fenitoina rezultirala je u prosjeku padom od 31-33% u izloženosti aktivnom metabolitu eslikarbazepinu, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom glukuronidacije, a prosječno povećanje od 31-35% u izloženosti fenitoinu, najvjerojatnije uzrokovano inhibicijom CYP2C19. Na temelju individualnog odgovora, dozu eslikarbazepinacetata može biti potrebno povećati, a dozu fenitoina može biti potrebno smanjiti.

Lamotrigin

Glukuronidacija je glavni metabolički put za eslikarbazepin i lamotrigin i stoga se mogu očekivati interakcije. Studija u zdravih ispitanika s eslikarbazepinacetatom 1200 mg jednom dnevno pokazala je manju prosječnu farmakokinetičku interakciju (izloženost lamotriginu je smanjena 15%) između eslikarbazepinacetata i lamotrigina, te posljedično nije potrebna prilagodba doze. Međutim, zbog interindividualne varijabilnosti, u nekih pojedinaca učinak može biti klinički relevantan.

Topiramat

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno i topiramata nije pokazala značajne promjene u izloženosti eslikarbazepinu, nego 18% smanjenu ekspoziciju topiramatu, najvjerojatnije uzrokovanu smanjenom bioraspoloživosti topiramata. Nije potrebna prilagodba doze.

Valproat i levetiracetam

Analiza farmakokinetike populacije studije faze III u epileptičkih odraslih bolesnika pokazala je da istodobna primjena s valproatom ili levetiracetamom nije utjecala na izloženost eslikarbazepinu, ali to nije

provjereno konvencionalnim studijama interakcija.

Okskarbazepin

Istodobna primjena eslikarbazepinacetata i okskarbazepina se ne preporučuje jer može uzrokovati prekomjernu izloženost aktivnim metabolitima.

Ostali lijekovi

Oralni kontraceptivi

Primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno kod ženskih ispitanica koje koriste kombinirane oralne kontraceptive, pokazala je prosječno smanjenje od 37% u sistemske izloženosti levonorgestrelu i 42% u sistemske izloženosti etinilestradiolu, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom CYP3A4. Stoga, žene u generativnoj dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja Zebinixom, a sve do kraja tekućeg ciklusa menstruacije nakon što je liječenje prekinuto (vidjeti dio 4.6).

Simvastatin

Studija u zdravih ispitanika pokazala je prosječno smanjenje od 50% u sistemske izloženosti simvastatinu kada se primjenjuje zajedno sa eslikarbazepinacetatom u dozi od 800 mg jednom dnevno, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom CYP3A4. Povećanje doze simvastatina može biti potrebno, ako se koristi istodobno s eslikarbazepinacetatom.

Rosuvastatin

Primijećeno je prosječno smanjenje sustavne izloženosti od 36-39% u zdravih ispitanika pri istovremenoj primjeni s 1200 mg eslikarbazepinacetata jedanput dnevno. Mehanizam ovog smanjenja je nepoznat ali razlog može biti utjecaj na sposobnost transporta rosvastatina sam ili u kombinaciji s indukcijom njegovog metabolizma. Budući da je odnos između izloženosti lijeku i njegove aktivnosti nejasan, preporučuje se pratiti odgovor na terapiju (npr. razine kolesterola).

Varfarin

Istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno s varfarinom pokazala je mali (23%), ali statistički značajan pad u izloženosti S-varfarinu. Nije bilo nikakvog utjecaja na farmakokinetiku R-varfarina ili zgrušavanje. Međutim, zbog interindividualne varijabilnosti u interakciji, posebnom pažnjom treba pratiti INR prvih tjedana nakon početka ili završetka istodobnog liječenja varfarinom i eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Studija u zdravih ispitanika nije pokazala utjecaj eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno na farmakokinetiku digoksina, sugerirajući da eslikarbazepinacetat nema nikakav utjecaj na transporter P-glikoprotein.

Inhibitori monoaminoooksidaze (inhibitori MAO)

Na temelju strukturne sličnosti eslikarbazepinacetata i tricikličkih antidepresiva, teoretski je moguća interakcija između eslikarbazepinacetata i inhibitora MAO.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizici vezani za epilepsiju i antiepileptičke lijekove općenito

Dokazano je da je u potomstvu žena s epilepsijom koje primaju antiepileptičku terapiju, prevalencija malformacija 2-3 puta veća od stope od oko 3 % u općoj populaciji. Najčešće je izvijesteno o rascjepu

usne, kardiovaskularnim malformacijama i oštećenjima neuralne cijevi. Treba dati specijalistički savjet svim ženama reproduktivne dobi koje primaju antiepileptičku terapiju o potencijalnom riziku od oštećenja ploda uzrokovnog napadajima ili primjenom antiepileptičkih lijekova, a posebice ženama koje su trudne ili planiraju trudnoću. Naglo prekidanje liječenja antiepileptičkim lijekovima treba izbjegavati jer to može dovesti do napadaja koji bi mogli imati ozbiljne posljedice po majku i nerođeno dijete.

Za liječenje epilepsije u trudnoći prednost treba dati monoterapiji kada je god to moguće jer istodobno liječenje s više antiepileptičkih lijekova može biti povezano s višim rizikom od nastanka urođenih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o antiepileptičkim lijekovima koji se primjenjuju.

Primijećeni su poremećaji neurološkog razvoja u djece majki s epilepsijom koje primaju antiepileptičku terapiju. Nema dostupnih podataka je li primjena eslikarbazepinacetata povezana s tim rizikom.

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi za vrijeme liječenja eslikarbazepinacetatom trebaju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije. Eslikarbazepinacetat ima negativnu interakciju s oralnim kontraceptivima. Stoga, treba koristiti alternativnu, učinkovitu i sigurnu metodu kontracepcije za vrijeme liječenja i sve do kraja tekućeg menstrualnog ciklusa, nakon što je liječenje prekinuto. Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati u vezi primjene drugih učinkovitih metoda kontracepcije. Potrebno je primjenjivati najmanje jednu učinkovitu metodu kontracepcije (poput intrauterinog uložka) ili dvije komplementarne metode, uključujući mehaničku metodu. U svakom slučaju potrebno je procijeniti individualne okolnosti i u odlučivanje o izboru kontracepcijske metode uključiti bolesnicu.

Rizik povezan s primjenom eslikarbazepinacetata

Ograničena je količina podataka o primjeni eslikarbazepinacetata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3, Plodnost). Rizik za ljude (uključujući veće urođene malformacije, poremećaje neurološkog razvoja i druge toksične učinke na reprodukciju) je nepoznat.

Primjenu eslikarbazepinacetata potrebno je izbjegavati tijekom trudnoće osim ako nakon pažljive procjene primjene drugih prikladnih terapijskih mogućnosti nije utvrđeno da su koristi primjene veće od rizika.

Ako žene koje primaju eslikarbazepinacetat postanu trudne ili namjeravaju zatrudniti, treba pažljivo ponovo procijeniti primjenu Zebinixa. Treba dati minimalnu učinkovitu dozu, a kad god je to moguće treba preferirati monoterapiju, barem tijekom prva tri mjeseca trudnoće. Bolesnice treba savjetovati o mogućnosti povećanog rizika od malformacija i dati priliku za prenatalni skrining.

Praćenje i prevencija

Antiepileptički lijekovi mogu pridonijeti nedostatku folne kiseline, mogućem dodatnom uzroku fetalne abnormalnosti. Dodatak folne kiseline se preporučuje prije i tijekom trudnoće. S obzirom da djelotvornost ovog dodatka nije dokazana, specifična prenatalna dijagnoza se može ponuditi čak i ženama sa liječenjem dodatkom folne kiseline.

Novorođenčad

Prijavljeni su poremećaji krvarenja u novorođenčadi uzrokovani antiepileptičkim lijekovima. Kao preventivna mjera u posljednjih nekoliko tjedana trudnoće i u novorođenčeta bi trebalo primijeniti vitamin K1.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eslikarbazepinacetat u majčino mlijeko kod ljudi. Studije na životinjama su

pokazale izlučivanje eslikarbazepina u majčino mlijeko. Budući da se rizik za dojenčad ne može isključiti, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom.

Plodnost

Nema podataka o učincima eslikarbazepinacetata na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenje plodnosti nakon primjene eslikarbazepinacetata (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zebinix malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu, somnolenciju ili poremećaje vida, osobito na početku liječenja. Stoga bolesnike treba savjetovati da im fizičke i/ili mentalne sposobnosti za upravljanje strojevima ili vožnju mogu biti smanjene i ne preporučuje im se upravljati strojevima ili vozilima dok se ne utvrdi da njihova sposobnost za obavljanje takvih aktivnosti nije ograničena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

U kliničkim ispitivanjima (kao dodatna terapija i kao monoterapija), 2434 bolesnika s parcijalnim napadajima liječeno je eslikarbazepinacetatom (1983 odraslih i 451 pedijatrijski bolesnik), 51% tih bolesnika imalo je nuspojave.

Nuspojave su bile obično blage do umjerene u intenzitetu i nastupile su uglavnom tijekom prvih tjedana liječenja eslikarbazepinacetatom.

Rizici utvrđeni za Zebinix uglavnom su nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova i ovisne o dozi. Najčešće prijavljene nuspojave, tijekom placebom kontroliranih ispitivanja dodatne terapije u odraslih bolesnika s epilepsijom i u aktivno kontroliranom ispitivanju monoterapije u kojem se eslikarbazepinacetat uspoređivao s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem, bile su omaglica, somnolencija, glavobolja i mučnina. Većina nuspojava zabilježena je u <3% ispitanika svake ispitivane skupine.

Teške kožne nuspojave (SCARS), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) zabilježene su kod liječenja Zebinixom nakon stavljanja lijeka na tržište (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s eslikarbazepinacetatom prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenjem lijeka nakon njegovog stavljanja u promet, prikazane su u tablici u nastavku.

Korištena je sljedeća konvencija za klasifikaciju pojave nuspojava: vrlo često $\geq 1/10$, često $\geq 1/100$ i $< 1/10$, manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane prema smanjenju ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave nastale tijekom liječenja povezane s primjenom Zebinixa tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
organskih sustava				
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija	Trombocitopenija, leukopenija

Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost	
Endokrini poremećaji			Hipotireoza	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiponatrijemija, smanjeni apetit	Neravnoteža elektrolita, dehidracija, hipokloremija	Sindrom nalik neodgovarajućem lučenju antidiuretskog hormona (ADH) sa znakovima i simptomima letargije, mučnine, omaglice, pada vrijednosti osmolaliteta seruma (krvi), povraćanja, glavobolje, stanja konfuzije ili drugih neuroloških znakova i simptoma
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Psihotični poremećaji, apatija, depresija, nervoza, agitacija, razdražljivost, deficit pažnje/ hiperaktivni poremećaj, konfuzno stanje, promjene raspoloženja, plač, psihomotorna retardacija, anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, somnolencija	Glavobolja, smetnje u pozornosti, tremor, ataksija, poremećaji ravnoteže	Abnormalna koordinacija, oštećenje pamćenja, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parosmija, cerebelarni sindrom, konvulzije, periferna neuropatija, nistagmus, poremećaji govora, dizartrija, osjećaj žarenja, parestezija, migrena	
Poremećaji oka		Diplopija, zamućen vid	Oštećenje vida, oscilopsija, poremećaji binokularnog kretanja očiju, očna hiperemija	

Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica	Hipoakuzija, tinitus	
Srčani poremećaji			Palpitacije, bradikardija	
Krvožilni poremećaji			Hipertenzija (uključujući hipertenzivnu krizu), hipotenzija, ortostatska hipotenzija, navale crvenila, periferna hladnoća	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Epistaksa, bol u prsištu	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina, povraćanje, proljev	Konstipacija, dispepsija, gastritis, bol u abdomenu, suha usta, nelagoda u abdomenu, distenzija abdomena, gingivitis, melena, zubobolja	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			Poremećaji jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, poremećaji kože, pruritus, alergijski dermatitis	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) angioedem, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mijalgija, poremećaj metabolizma kostiju, slabost u mišićima, bol u ekstremitetima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Infekcija urinarnog trakta	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, poremećaji hoda, astenija	Malaksalost, zimica, periferni edem	
Pretrage		Porast tjelesne težine	Smanjeni krvni tlak, smanjena težina, povećan krvni tlak, smanjeni natrij u krvi, smanjeni kloridi u krvi,	

			povišeni osteokalcin, smanjeni hematokrit, smanjeni hemoglobin, povećane razine jetrenih enzima	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			Toksičnost lijeka, pad, toplinske opekline	

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji oka i živčanog sustava

U bolesnika istodobno liječenih karbamazepinom i eslikarbazepinacetatom u placebom kontroliranim studijama primijećene su sljedeće nuspojave: diplopija (11,4% ispitanika koji su istodobno primali karbamazepin, 2,4% ispitanika koji nisu istodobno primali karbamazepin), poremećaj koordinacije (6,7% s istodobnom primjenom karbamazepina, 2,7% bez istodobne primjene karbamazepina), i omaglica (30,0% s istodobnom primjenom karbamazepina, 11,5% bez istodobne primjene karbamazepina), vidjeti dio 4.5.

PR interval

Primjena eslikarbazepinacetata je povezana s produljenjem PR intervala. Mogu se pojaviti nuspojave povezane s produljenim PR intervalom (npr. AV blok, sinkopa, bradikardija).

Nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova

Rijetke nuspojave kao što su depresija koštane srži, anafilaktičke reakcije, sistemski lupus eritematosus ili ozbiljne srčane aritmije nisu se pojavile tijekom placebom kontroliranih studija programa epilepsije sa eslikarbazepinacetatom. Međutim, pojavile su se s okskarbazepinom. Stoga se njihova pojava nakon liječenja eslikarbazepinacetatom ne može isključiti.

Postoje izvješća o smanjenoj mineralnoj gustoći kostiju, osteopeniji, osteoporozi i frakturama kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji strukturno povezanim antiepilepticima karbamazepinom i okskarbazepinom. Mehanizam kojim utječe na metabolizam kostiju nije identificiran.

Pedijatrijska populacija

U placebom kontroliranim ispitivanjima koja su uključivala bolesnike u dobi od 2 do 18 godina s parcijalnim napadajima (238 bolesnika liječenih eslikarbazepinacetatom i 189 placebom), nuspojave su se javile kod 35,7% bolesnika liječenih eslikarbazepinacetatom i kod 19% bolesnika koji su primali placebo. Najčešće nuspojave u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom bile su diplopija (5,0%), somnolencija (8,0%) i povraćanje (4,6%).

Profil nuspojava eslikarbazepinacetata općenito je bio sličan u svim dobnim skupinama. U dobnjoj skupini od 6 do 11 godina najčešće nuspojave primijećene u više od dva bolesnika liječena eslikarbazepinacetatom bile su diplopija (9,5%), somnolencija (7,4%), omaglica (6,3%), konvulzije (6,3%) i mučnina (3,2%); u dobnjoj skupini od 12 do 18 godina bile su to somnolencija (7,4%), povraćanje (4,2%), diplopija (3,2%) i umor (3,2%). Sigurnost primjene Zebinixa u djece u dobi od 6 godina i manje nije još ustanovljena.

Sigurnosni profil eslikarbazepinacetata bio je općenito sličan u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika, osim za agitaciju (često, 1,3%) i bol u abdomenu (često, 2,1%) koje su bili češće u djece nego u odraslih. Omaglica, somnolencija, vrtoglavica, astenija, poremećaj hoda, tremor, ataksija, poremećaj ravnoteže,

zamućen vid, proljev, osip i hiponatrijemija bili su manje česti u djece nego u odraslih. Alergijski dermatitis (manje često, 0,8%) zabilježen je samo u pedijatrijskoj populaciji.

Podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji prikupljeni u otvorenom produžetku ispitivanja faze III bili su u skladu s već poznatim sigurnosnim profilom lijeka, bez značajnih novih spoznaja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi zabilježeni nakon predoziranja eslikarbazepinacetatom prvenstveno se odnose na centralne neurološke simptome (npr. napadaje svih oblika, status epileptikus) i srčane poremećaje (npr. srčane aritmije). Ne postoji poznati specifični antidot. Treba dati odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje. Ako je potrebno, metaboliti eslikarbazepinacetata mogu se učinkovito odstraniti hemodijalizom (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiepileptici, derivati karboksamida, ATK oznaka: N03AF04

Mehanizam djelovanja

Nepoznati su točni mehanizmi djelovanja eslikarbazepinacetata. Međutim, elektrofiziološke studije *in vitro* pokazuju da i eslikarbazepinacetat i njegovi metaboliti stabiliziraju inaktivirano stanje o naponu ovisnih natrijevih kanala, onemogućavajući njihov povratak u aktivno stanje, a time sprječavaju ponavljajuće okidanje neurona.

Farmakodinamički učinak

Eslikarbazepinacetat i njegovi aktivni metaboliti sprečavaju razvoj napadaja u nekliničkim modelima predviđanja antikonvulzivne djelotvornosti u ljudi. U ljudi, farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata ostvaruje se prvenstveno kroz aktivni metabolit eslikarbazepin.

Klinička djelotvornost

Odrasli

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije je dokazana u četiri dvostruko slijepa placebo kontrolirana ispitivanja faze III u 1703 randomiziranih odraslih bolesnika sa parcijalnom epilepsijom refraktornom na liječenje s jednim do tri istodobna antiepileptička lijeka. U tim ispitivanjima nisu bili dozvoljeni okskarbazepin i felbamat kao istodobni lijekovi. Eslikarbazepinacetat je ispitan u dozama od 400 mg (samo u studiji 301 i studiji 302), 800 mg i 1200 mg, jedanput dnevno. Eslikarbazepinacetat 800 mg jednom dnevno i 1200 mg jednom dnevno su bili znatno djelotvorniji od placeba u smanjenju učestalosti napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja održavanja. Postotak ispitanika s $\geq 50\%$ smanjenjem (analizirano 1581) učestalosti napadaja tijekom studije faze III bio je 19,3% za placebo, 20,8% za eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5% za eslikarbazepinacetat 800 mg i 35,3% za eslikarbazepinacetat

1200 mg dnevno.

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kao monoterapije dokazana je u dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom (karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem) ispitivanju, koje je uključivalo 815 randomiziranih odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim parcijalnim napadajima. Eslikarbazepinacetat ispitivan je u dozama od 800 mg, 1200 mg i 1600 mg primjenjivanim jednom dnevno. Doze aktivnog komparatora, karbamazepina s kontroliranim oslobađanjem, bile su 200 mg, 400 mg i 600 mg dvaput dnevno. Svi su ispitanici bili randomizirani na najnižu razinu doze i samo ako su imali napadaj, doza bi im se povećala na sljedeću razinu. Od 815 randomiziranih bolesnika, 401 bolesnik je liječen eslikarbazepinacetatom jednom dnevno [271 bolesnik (67,6%) ostao je pri dozi od 800 mg, 70 bolesnika (17,5%) ostalo je pri dozi od 1200 mg i 60 bolesnika (15,0%) liječeno je dozom od 1600 mg]. U primarnoj analizi djelotvornosti, u kojoj su ispitanici koji su napustili ispitivanje smatrani ispitanicima bez odgovora, 71,1% ispitanika klasificirano je kao „bez napadaja“ u skupini s eslikarbazepinacetatom, a 75,6% u skupini s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem, tijekom razdoblja evaluacije od 26 tjedana (prosječna razlika rizika -4,28%, CI 95%: [-10,30; 1,74]. Učinak liječenja zamijećen tijekom 26-tjednog razdoblja evaluacije bio je održan preko godine dana liječenja, pri čemu je 64,7% ispitanika liječenih eslikarbazepinacetatom i 70,3% bolesnika liječenih karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem klasificirano kao „bez napadaja“ (prosječna razlika rizika -5,46%, CI 95%: [-11,88; 0,97]. U analizi neuspjeha liječenja (rizika za pojavu napadaja) temeljenoj na analizi vremena do pojave događaja (Kaplan-Meierova analiza i Coxova regresija), Kaplan-Meierova procjena za rizik pojave napadaja na kraju razdoblja evaluacije iznosila je 0,06 u skupini liječenoj karbamazepinom i 0,12 u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom, a nakon 1 godine s dodatnim povećanjem rizika na 0,11 u skupini liječenoj karbamazepinom i 0,19 u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom ($p=0,0002$).

Nakon 1 godine, vjerojatnost da će se ispitanici povući iz ispitivanja, bilo zbog nuspojava ili nedostatka djelotvornosti lijeka, bila je 0,26 za eslikarbazepinacetat i 0,21 za karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem.

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kod prelaska na monoterapiju procjenjivana je u 2 dvostruko slijepa, randomizirana, kontrolirana ispitivanja na 365 odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima.

Eslikarbazepinacetat ispitivan je u dozama od 1200 mg i 1600 mg jednom dnevno. Stopa bolesnika bez napadaja tijekom čitavog razdoblja monoterapije u trajanju od 10 tjedana bila je 7,6% (1600 mg) i 8,3% (1200 mg) u jednom, odnosno 10,0% (1600 mg) i 7,4% (1200 mg) u drugom ispitivanju.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije za parcijalne napadaje u starijih bolesnika ispitana je u nekontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana na 72 starije osobe (u dobi ≥ 65 godina). Podaci pokazuju da je incidencija nuspojava u toj populaciji (65,3%) slična onoj u općoj populaciji uključenoj u dvostruko slijepa ispitivanja epilepsije (66,8%). Najčešće pojedinačne nuspojave bile su omaglica (12,5% ispitanika), somnolencija (9,7%), umor, konvulzije i hiponatrijemija (svaka 8,3%), nazofaringitis (6,9%) i infekcija gornjih dišnih puteva (5,6%). Ukupno 50 od 72 ispitanika koji su započeli ispitivanje dovršilo je period liječenja u trajanju od 26 tjedna, što odgovara stopi zadržavanja od 69,4% (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u starijih osoba). Podaci o primjeni režima monoterapije u starijoj populaciji su ograničeni. Samo nekoliko bolesnika ($N=27$) starijih od 65 godina liječeno je eslikarbazepinacetatom u ispitivanju primjene monoterapije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije za parcijalne napadaje u djece ispitana je u jednom ispitivanju faze II u djece u dobi od 6 do 16 godina ($N=123$) i u jednom ispitivanju faze III u djece u dobi od 2 do 18 godina ($N=304$). Oba ispitivanja bila su dvostruko slijepa placebom kontrolirana ispitivanja s trajanjem faze održavanja od 8 tjedana (ispitivanje 208) odnosno 12 tjedana (ispitivanje 305). Ispitivanje 208 uključivalo je 2 dodatna, dugotrajna, otvorena nastavka ispitivanja koja su nastavno uslijedila (1 godina u dijelu II i dvije godine u dijelu III) a ispitivanje 305 uključivalo je slijed od 4

dugotrajna, otvorena perioda nastavka ispitivanja (1 godina u dijelovima II, III i IV i 2 godine u dijelu V). Eslikarbazepinacetat ispitivan je u dozama od 20 i 30 mg/kg/dan, do maksimalne doze od 1200 mg/dan. Ciljna doza u ispitivanju 208 bila je 30 mg/kg/dan, a u ispitivanju 305 bila je 20 mg/kg/dan. Doze su se mogle prilagođavati na temelju podnošljivosti i odgovora na liječenje.

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja faze II ocjena djelotvornosti bila je sekundarni cilj ispitivanja. Smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja, od početnih vrijednosti do razdoblja održavanja, bilo je značajno veće ($p < 0,001$) za eslikarbazepinacetat (-34,8%) u usporedbi s placebom (-13,8%). 42 bolesnika (50,6%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 10 bolesnika (25,0%) u skupini placeba imalo je odgovor na liječenje ($\geq 50\%$ smanjenja standardizirane učestalosti napadaja), što je rezultiralo značajnom razlikom ($p = 0,009$).

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja faze III smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja za eslikarbazepinacetat (-18,1% u odnosu na početne vrijednosti) razlikovalo se od placeba (-8,6% u odnosu na početne vrijednosti), ali nije bilo statistički značajno ($p = 0,2490$). 41 bolesnik (30,6%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 40 bolesnika (31,0%) u skupini placeba odgovorilo je na liječenje ($\geq 50\%$ smanjenja standardizirane učestalosti napadaja), što je rezultiralo ne značajnom razlikom ($p = 0,9017$). Provedene su *post-hoc* analize za ispitivanje faze III po podskupinama po dobi i iznad 6 godina starosti, kao i po dozi. U djece starije od 6 godina, 36 bolesnika (35,0%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 29 bolesnika (30,2%) u skupini placeba, odgovorilo je na liječenje ($p = 0,4759$) i smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjeg kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja bilo je veće u skupini skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s placebom (-24,4% u usporedbi s -10,5%); ipak, razlika od 13,9% nije bila statistički značajna ($p = 0,1040$). U ispitivanju 305 ukupno je 39% bolesnika bilo titrirano do maksimalno moguće doze (30 mg/kg/dan). Među njima, kada se isključe bolesnici u dobi od 6 godina i mlađi, 14 (48,3%) bolesnika u skupini eslikarbazepinacetata, odnosno 11 (30,6%) u skupini placeba, odgovorili su na liječenje ($p = 0,1514$). Iako je robusnost ovih *post-hoc* analiza podskupina ograničena, dobiveni podaci ukazuju na porast veličine učinka ovisan o dobi i dozi.

U jednogodišnjem otvorenom nastavku ispitivanja (dio II) faze III (ITT N = 225) koje je nastavno uslijedilo, ukupna stopa bolesnika koji su imali odgovor na terapiju iznosila je 46,7% (kontinuirani porast s 44,9% (u tjednima 1-4) na 57,5% (u tjednima > 40). Ukupni medijan standardizirane učestalosti napadaja iznosio je 6,1 (smanjujući se sa 7,0 (u tjednima 1-4) na 4,0 (u tjednima > 40), što rezultira medijanom relativne promjene od -46,7% u odnosu na početno razdoblje. Median relativne promjene bio je veći u prethodnoj placebo skupini (-51,4%) nego u prethodnoj ESL skupini (-40,4%). Udio bolesnika s pogoršanjem (porast od $\geq 25\%$) u odnosu na početno razdoblje iznosio je 14,2%.

U 3 otvorena nastavka ispitivanja (ITT N = 148) koja su uslijedila, ukupna stopa bolesnika koja je imala odgovor na terapiju iznosila je 26,6% u usporedbi s početnim vrijednostima u dijelovima III-V (tj. u 4 posljednja tjedna dijela II). Sveukupni medijan standardizirane učestalosti napadaja iznosio je 2,4 (s medijanom relativne promjene u odnosu na početne vrijednosti u dijelovima III-V od -22,9%). Sveukupni medijan relativnog smanjenja učestalosti napadaja u dijelu I bio je veći u bolesnika koji su primali ESL (-25,8%) nego u bolesnika koji su primali placebo (-16,4%). Sveukupni udio bolesnika koji su imali pogoršanje (porast učestalosti napadaja $\geq 25\%$) u usporedbi s početnim vrijednostima u dijelovima III-V iznosio je 25,7%.

Od 183 bolesnika koji su dovršili dio I i dio II ispitivanja, 152 ih je bilo uključeno u dio III. Od njih, 65 ih je primilo ESL a 87 ih je primilo placebo tijekom dvostrukoslijepog dijela ispitivanja. 14 bolesnika (9,2 %) je liječeno ESL-om do kraja otvorenog dijela V. Najčešći razlog povlačenja iz ispitivanja tijekom bilo kojeg dijela ispitivanja bio je na zahtjev naručitelja ispitivanja (30 bolesnika u dijelu III [19,7%

bolesnika koji su uključeni u dio III ispitivanja], 9 u dijelu IV [9,6% bolesnika koji su uključeni u dio IV ispitivanja], i 43 u dijelu V (64,2% bolesnika koji su uključeni u dio V ispitivanja]).

Uzimajući u obzir ograničenja podataka dobivenih otvorenim nekontroliranim ispitivanjem, dugotrajni odgovor bolesnika na primjenu eslikarbazepinacetata u otvorenim dijelovima ispitivanja bio je općenito održan.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zebinix u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Eslikarbazepinacetat se opsežno pretvara u eslikarbazepin. Nakon peroralne primjene, plazmatske razine eslikarbazepinacetata obično ostaju ispod granice kvantifikacije. Eslikarbazepin doseže $C_{\max}$ 2-3 sata nakon doziranja ($t_{\max}$). Može se pretpostaviti da je bioraspoloživost visoka, jer iznos metabolita u mokraći odgovara više od 90% doze eslikarbazepinacetata.

Bioraspoloživost (AUC i $C_{\max}$) eslikarbazepina primijenjenog peroralno u obliku zdrobljene tablete pomiješane s kašom od jabuke ili vodom usporediva je s bioraspoloživosti eslikarbazepina primijenjenog peroralno kao cijele tablete.

Distribucija

Vežanje eslikarbazepina za proteine plazme relativno je nisko (<40%) i neovisno o koncentraciji. *In vitro* studije su pokazale da na vežanje za proteine plazme ne utječu značajno prisutnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina i tolbutamida. Prisutnost eslikarbazepina ne utječe značajno na vežanje varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina i tolbutamida.

Biotransformacija

Eslikarbazepinacetat se brzo i opsežno biotransformira u njegov glavni aktivni metabolit eslikarbazepin putem hidrolitičkog metabolizma prvog prolaza. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže se postiže za 4 do 5 dana doziranjem jednom dnevno, u skladu sa efektivnim poluvijekom od 20-24 sata. U ispitivanjima u zdravih ispitanika prividni poluvijek eslikarbazepina je od 10-20 sati, odnosno u epileptičkih odraslih bolesnika, 13-20 sati. Manji metaboliti u plazmi su R-likarbazepin i okskarbazepin, koji su aktivni te konjugati glukuronske kiseline s eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepin, R-likarbazepin i okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat ne utječe na svoj metabolizam ili klirens.

Eslikarbazepin je slabi induktor enzima CYP3A4 i ima inhibirajući učinak na CYP2C19 (kako je navedeno u dijelu 4.5).

U studiji s eslikarbazepinom u svježim ljudskim hepatocitima uočena je blaga indukcija glukuronidacije posredovane UGT1A1.

Eliminacija

Metaboliti eslikarbazepinacetata se eliminiraju iz sistemske cirkulacije primarno izlučivanjem putem bubrega, u nepromijenjenom obliku i u obliku konjugata glukuronida. Ukupno, eslikarbazepin i njegovi glukuronidi čine više od 90% ukupnih metabolita izlučenih u mokraći, približno dvije trećine u nepromijenjenom obliku, a jedna trećina kao konjugat glukuronida.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata je linearna i proporcionalna dozi u rasponu od 400-1200 mg i u zdravih ispitanika i u bolesnika.

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

Farmakokinetički profil eslikarbazepinacetata je nepromijenjen u starijih bolesnika s klirensom kreatinina >60 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Metaboliti eslikarbazepinacetata su eliminirani iz sistemske cirkulacije primarno preko bubrega. Studija u odraslih bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega pokazala je da klirens ovisi o bubrežnoj funkciji. Tijekom liječenja Zebinixom preporučuje se prilagodba doze u bolesnika, odraslih i djece starije od 6 godina, s klirensom kreatinina <60 ml/min (vidjeti dio 4.2). U djece u dobi od 2 do 6 godina ne preporučuje se primjena eslikarbazepinacetata. U toj dobi intrinzička aktivnost procesa eliminacije još nije dozrela.

Hemodijaliza uklanja metabolite eslikarbazepinacetata iz plazme.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika i metabolizam eslikarbazepinacetata su ispitivani u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nakon ponovljenih oralnih doza. Umjereno oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na farmakokinetiku eslikarbazepinacetata. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Farmakokinetika eslikarbazepinacetata nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjima funkcije jetre.

Spol

Studije u zdravih ispitanika i bolesnika su pokazale da farmakokinetika eslikarbazepinacetata ne ovisi o spolu.

Pedijatrijska populacija

Slično kao u odraslih, eslikarbazepinacetat se opsežno pretvara u eslikarbazepin. Nakon peroralne primjene, razine eslikarbazepinacetata u plazmi obično ostaju ispod granica kvantifikacije. C_{max} eslikarbazepina dostiže se 2-3 sata nakon doziranja (t_{max}). Utvrđeno je da tjelesna težina ima učinka na volumen distribucije i klirens. Nadalje, uloga dobi neovisno o tjelesnoj težini u odnosu na klirens eslikarbazepinacetata ne može se isključiti, osobito za najmlađu dobnu skupinu (2-6 godina).

Djeca u dobi od 6 godina i mlađa

Populacijska farmakokinetika ukazuje da su u podskupini djece u dobi od 2 do 6 godina potrebne doze od 27,5 mg/kg/dan i 40 mg/kg/dan, da bi se postigla izloženost koja je ekvivalentna terapijskim dozama od 20 i 30 mg/kg/dan u djece starije od 6 godina.

Djeca starija od 6 godina

Populacijska farmakokinetika ukazuje da je primijećena usporediva izloženost eslikarbazepinu između djece starije od 6 godina nakon primjene doze od 20 i 30 mg/kg/dan, i odraslih nakon primjene doze od 800 odnosno 1200 mg eslikarbazepinacetata jedanput dnevno (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primijećene nuspojave u studijama na životinjama pojavljuju se na razini izloženosti znatno nižoj od razine kliničke izloženosti eslikarbazepinu (glavni i farmakološki aktivni metabolit eslikarbazepinacetata). Stoga, na temelju komparativne izloženosti, granice sigurnosti još nisu utvrđene.

Dokaz o nefrotoksičnosti uočen je u studijama toksičnosti ponovljenih doza u štakora, ali nije bio uočen u studijama na miševima ili psima, te je u skladu s pogoršanjem spontane kronične progresivne nefropatije kod ovih vrsta.

Centrilobularna hipertrofija jetre je primijećena u studijama toksičnosti ponovljenih doza u miševa i štakora, a uočena je i povećana incidencija tumora jetre u studiji karcinogenosti na miševima; ovi rezultati su u skladu s indukcijom mikrosomalnih enzima jetre, učinka koji nije primijećen u bolesnika koji primaju eslikarbazepinacetat.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U ispitivanjima ponovljene doze na mladim psima, profil toksičnosti bio je usporediv s onim primijećenim kod odraslih životinja. U 10-mjesečnom ispitivanju primijećeno je smanjenje mineralnog koštanog sadržaja, površine kosti i/ili mineralne gustoće kosti u lumbalnim kralješcima i/ili femuru u ženki koje su primale visoke doze, pri razinama izloženosti nižima od razina kliničke izloženosti eslikarbazepinu u djece.

Studije genotoksičnosti eslikarbazepinacetata ne pokazuju posebne opasnosti za ljude.

Smanjenje plodnosti primijećeno je u ženki štakora; smanjen broj implantacija i živih embrija primijećen u ispitivanjima plodnosti miševa može također ukazivati na utjecaj na plodnost ženki, međutim nije ispitivan broj žutih tijela. Eslikarbazepinacetat nije imao teratogenih učinaka u štakora ili kunića, ali je inducirao abnormalnosti skeleta u miševa. Zakašnjela osifikacija, smanjena fetalna težina, porast manjih abnormalnosti skeleta ili unutarnjih organa primijećeni su pri maternalnim toksičnim dozama u ispitivanjima embriotoksičnosti na miševima, štakorima i kunićima. Kašnjenje spolnog razvoja u generaciji F1 primijećeno je u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na miševima i štakorima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

povidon K 29/32
umrežena karmelozanatrij
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij ili PVC/aluminij blisteri u kartonskim kutijama koje sadrže 20, 30, 60 ili 90 tableta i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 180 (2 pakiranja od 90) tableta.

HDPE boce s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, smještene u kartonske kutije koje sadrže 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.04.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22.01.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 50 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ml oralne suspenzije sadrži 50 mg eslikarbazepinacetata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 2,0 mg metilparahidroksibenzoata (E218) i približno 0,00001 mg sulfita. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija

Bjelkasta do bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zebinix je indiciran kao:

- monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja, sa ili bez sekundarne generalizacije, u odraslih s novodijagnosticiranom epilepsijom;
- dodatna terapija u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadajima, sa ili bez sekundarne generalizacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Zebinix se može uzimati kao monoterapija ili kao dodatak već postojećoj antikonvulzivnoj terapiji. Preporučena početna doza je 400 mg jednom dnevno, koju treba povećati na 800 mg jednom dnevno, nakon jednog ili dva tjedna. Na temelju individualnog odgovora, doza se može povećavati do 1200 mg jednom dnevno. Neki bolesnici na režimu monoterapije mogu imati koristi od doze od 1600 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

U starije populacije nije potrebna prilagodba doze pod uvjetom da je bubrežna funkcija očuvana. Budući da su podaci o primjeni režima monoterapije u dozi od 1600 mg u starijih osoba ograničeni, ova se doza ne preporučuje u toj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u liječenju bolesnika, odraslih i djece starije od 6 godina, s oštećenjem funkcije bubrega i dozu treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (CL_{CR}) kako slijedi:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: nije potrebna prilagodba doze.
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: početna doza od 200 mg (ili 5 mg/kg u djece starije od 6 godina) jedanput dnevno ili 400 mg (ili 10 mg/kg u djece starije od 6 godina) svaki drugi dan kroz 2 tjedna, nakon toga jedanput dnevno doza od 400 mg (ili 10 mg/kg u djece starije od 6 godina). Međutim, na temelju individualnog odgovora, doza se može povećati.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: ne preporučuje se koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog nedostatnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2), stoga se ne preporučuje primjena u ovih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Djeca starija od 6 godina

Preporučena početna doza je 10 mg/kg/dan jedanput dnevno. Dozu treba povećavati svakog tjedna ili svaka dva tjedna za 10 mg/kg/dan do najviše 30 mg/kg/dan, ovisno o individualnom odgovoru. Maksimalna doza je 1200 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 5.1).

Djeca tjelesne težine ≥ 60 kg

Djeci tjelesne težine 60 kg ili više potrebno je davati iste doze kao i odraslima.

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata u djece u dobi od 6 godina ili manje nije još ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 ali ne mogu se dati preporuke o doziranju

Način primjene

Peroralna primjena.

Zebinix se može uzimati s hranom ili bez nje.

Prebacivanje s jedne formulacije na drugu

Na temelju komparativnih podataka o bioraspoloživosti za formulacije lijeka u obliku tablete i suspenzije, moguće je prebacivanje bolesnika s jedne formulacije lijeka na drugu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne ideacije

Suicidalne ideacije i suicidalno ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim djelatnim tvarima kod nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala mali porast rizika za suicidalne ideacije i suicidalno

ponašanje. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za eslikarbazepinacetat. Stoga ove bolesnike treba nadzirati u smislu pojave znakova suicidalne ideacije i suicidalnog ponašanja te razmotriti potrebu uvođenja odgovarajuće terapije. Bolesnike (i njihove skrbnike) potrebno je savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova suicidalne ideacije odnosno suicidalnog ponašanja.

Poremećaji živčanog sustava

Eslikarbazepinacetat je povezan s nekim nuspojavama središnjeg živčanog sustava, kao što su omaglica i somnolencija, što može povećati nastanak slučajne ozljede.

Druga upozorenja i mjere opreza

Ako se Zebinix ukida, preporučuje se postupno smanjiti dozu, kako bi se smanjila mogućnost povećane učestalosti napadaja.

Kožne reakcije

U 1,2% ukupne populacije liječene Zebinixom u kliničkim ispitivanjima u epileptičkih bolesnika kao nuspojava se pojavio osip. Prijavljeni su slučajevi urtikarije i angioedema u bolesnika koji su uzimali Zebinix. Angioedem u kontekstu preosjetljivosti / anafilaktične reakcije praćene laringealnim edemom može imati smrtni ishod. Ako se pojave znakovi ili simptomi preosjetljivosti, uzimanje eslikarbazepinacetata se mora odmah prekinuti i započeti zamjensko liječenje.

Nakon stavljanja lijeka na tržište, pri liječenju Zebinixom prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARS) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i kožni osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koji mogu biti opasni po život ili imati smrtni ishod. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike se mora upozoriti na znakove i simptome kožnih reakcija i pažljivo nadzirati bolesnike kako bi se uočila pojava tih reakcija. Ako se jave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije liječenje Zebinixom se mora odmah prekinuti i razmotriti uvođenje zamjenskog lijeka (ako je prikladno). U bolesnika kod kojih su se pojavile ove reakcije, s liječenjem Zebinixom se ne smije više nikad započeti.

Prisutnost alela HLA-B*1502 u populacijama pripadnika kineskog naroda Han, pripadnika naroda Tai i pripadnika drugih azijskih naroda

Alel HLA-B*1502 u pojedinaca porijeklom iz kineskog naroda Han i naroda Tai snažno je povezan s rizikom od razvoja teške kožne reakcije poznate kao Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), kada se oni liječe karbamazepinom. Kemijska struktura eslikarbazepinacetata slična je strukturi karbamazepina, i moguće je da u bolesnika pozitivnih na HLA-B*1502 postoji rizik za nastanak SJS-a nakon liječenja eslikarbazepinacetatom. Prevalencija nositelja HLA-B*1502 u populacijama pripadnika kineskog naroda Han i naroda Tai iznosi oko 10%. Kad god je to moguće ove pojedince treba testirati na ovaj alel prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim djelatnim tvarima. Ako je test na prisutnost alela HLA-B*1502 u bolesnika ovog etničkog porijekla pozitivan, primjena eslikarbazepinacetata može se uzeti u obzir ako se smatra da korist njegove primjene nadmašuje moguće rizike. Zbog prevalencije ovog alela u drugim azijskim narodima (npr. iznad 15% kod Filipinaca i Malezijaca, može biti potrebno razmotriti potrebu genetičkog testiranja na prisutnost HLA-B*1502 u populacijama pod rizikom.

Alel HLA-A*3101 - populacije europskog porijekla i japanska populacija

Postoje podaci koji upućuju da je HLA-A*3101 udružen s povećanim rizikom za nastanak kožnih nuspojava induciranih karbamazepinom, uključujući SJS, TEN, osip s eozinofilijom izazvan lijekom (engl. *drug rash with eosinophilia* - DRESS), ili manje tešku akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis* - AGEP), makulopapularni osip u osoba europskog podrijetla i Japanaca.

Učestalost alela HLA-A*3101 značajno varira između etnički različitih populacija. Alel HLA-A*3101 ima prevalenciju 2% do 5% u europskim populacijama i oko 10% u japanskoj populaciji. Prisutnost alela HLA-A*3101 može povećati rizik za pojavu kožnih reakcija induciranih karbamazepinom (uglavnom manje teških) od 5,0% u općoj populaciji do 26,0% među osobama koje imaju europske pretke, dok odsutnost alela može smanjiti rizik s 5,0% na 3,8%.

Nema dovoljno podataka koji bi govorili u prilog preporuke za provedbu probira na HLA-A*3101 prije početka liječenja karbamazepinom ili kemijski srodnim djelatnim tvarima.

Ako se za bolesnike europskog ili japanskog podrijetla zna da su pozitivni na HLA-A*3101 alel, primjenu karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može se uzeti u obzir ako se smatra da korist od njegove primjene nadmašuje moguće rizike.

Hiponatrijemija

Hiponatrijemija je prijavljena nuspojava u 1,5% bolesnika liječenih Zebinixom. Hiponatrijemija je u većini slučajeva asimptomatska, međutim ona može biti popraćena kliničkim simptomima kao što su pogoršanje napadaja, konfuzija i smanjena svijest. Učestalost hiponatrijemije se povećava s povećanjem doze eslikarbazepinacetata. U bolesnika s već postojećom bubrežnom bolešću koja dovodi do hiponatrijemije, ili u bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji mogu sami dovesti do hiponatrijemije (npr. diuretici, dezmodipresin, karbamazepin), serumska razina natrija treba biti ispitana prije i tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom. Također serumsku razinu natrija treba odrediti ako se pojave klinički znakovi hiponatrijemije. Osim toga serumsku razinu natrija treba odrediti tijekom rutinskih laboratorijskih pretraga. Ako se razvije klinički značajna hiponatrijemija, eslikarbazepinacetat treba ukinuti.

PR interval

Produljenja PR intervala uočena su u kliničkim studijama s eslikarbazepinacetatom.

Potreban je oprez u bolesnika s produženjem PR intervala (npr. niska razina tiroksina, poremećaji u srčanoj provodljivosti), ili prilikom uzimanja popratnih lijekova za koje je poznato da su povezani s produženjem PR intervala.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i dozu treba prilagoditi prema klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s $CL_{CR} < 30$ ml/min ne preporučuje se koristiti zbog nedostatka podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da su klinički podaci ograničeni u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, a farmakokinetički i klinički podaci nedostaju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, eslikarbazepinacetat treba koristiti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre i ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oralna suspenzija Zebinix sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) koji može izazvati alergijske reakcije (moguće zakašnjele) i sulfite koji u rijetkim slučajevima mogu izazvati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Eslikarbazepinacetat se opsežno konvertira u eslikarbazepin, koji se uglavnom eliminira putem glukuronidacije. *In vitro* eslikarbazepin je slab induktor CYP3A4 i UDP-glukuronil transferaze. *In vivo* eslikarbazepin izaziva indicirajući učinak na metabolizam lijekova koji se uglavnom eliminiraju metabolizmom putem CYP3A4 (npr. simvastatin). Stoga, može biti potrebno povećanje doze lijekova koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4, kada se koriste istodobno sa eslikarbazepinacetatom. Eslikarbazepin može *in vivo* imati inducirajući učinak na metabolizam lijekova koji se uglavnom eliminiraju konjugacijom putem UDP-glukuronil transferaze. Prilikom početka ili prestanka liječenja eslikarbazepinacetatom ili promjeni doze, do dosezanja nove razine aktivnosti enzima može potrajati 2 do 3 tjedna. Ta odgoda mora se uzeti u obzir kada se Zebinix koristi neposredno prije ili u kombinaciji s drugim lijekovima koji zahtijevaju prilagodbu doze kada se primjenjuju s Zebinixom. Eslikarbazepin ima inhibirajuća svojstva na CYP2C19. Stoga, mogu nastati interakcije kada su istodobno primjenjivane visoke doze eslikarbazepinacetata s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP2C19 (npr. fenitoin).

Interakcije s drugim antiepileptičkim lijekovima

Karbamazepin

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 800 mg jednom dnevno i karbamazepina 400 mg dva puta dnevno rezultirala je u prosjeku padom od 32% u izloženosti aktivnom metabolitu eslikarbazepinu, najvjerojatnije uzrokovan indukcijom glukuronidacije. Nije zabilježena promjena u izloženosti karbamazepinu ili njegovom metabolitu karbamazepinepoksidu. Na temelju individualnog odgovora, dozu eslikarbazepinacetata možda može biti potrebno povećati, ako se koristi istovremeno s karbamazepinom. Rezultati studija su pokazali da u bolesnika istodobno liječenje povećava rizik od sljedećih nuspojava: dvoslike, poremećaj koordinacije i omaglica. Ne može se isključiti opasnost od povećanja specifičnih nuspojava uzrokovanih istodobnom primjenom karbamazepina i eslikarbazepinacetata.

Fenitoin

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno i fenitoina rezultirala je u prosjeku padom od 31-33% u izloženosti aktivnom metabolitu eslikarbazepinu, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom glukuronidacije, a prosječno povećanje od 31-35% u izloženosti fenitoinu, najvjerojatnije uzrokovano inhibicijom CYP2C19. Na temelju individualnog odgovora, dozu eslikarbazepinacetata može biti potrebno povećati, a dozu fenitoina može biti potrebno smanjiti.

Lamotrigin

Glukuronidacija je glavni metabolički put za eslikarbazepin i lamotrigin i stoga se mogu očekivati interakcije. Studija u zdravih ispitanika s eslikarbazepinacetatom 1200 mg jednom dnevno pokazala je manju prosječnu farmakokinetičku interakciju (izloženost lamotriginu je smanjena 15%) između eslikarbazepinacetata i lamotrigina, te posljedično nije potrebna prilagodba doze. Međutim, zbog interindividualne varijabilnosti, u nekih pojedinaca učinak može biti klinički relevantan.

Topiramat

U ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno i topiramata nije pokazala značajne promjene u izloženosti eslikarbazepinu, nego 18% smanjenu

ekspoziciju topiramatu, najvjerojatnije uzrokovanu smanjenom bioraspoloživosti topiramata. Nije potrebna prilagodba doze.

Valproat i levetiracetam

Analiza farmakokinetike populacije studije faze III u epileptičkih odraslih bolesnika pokazala je da istodobna primjena s valproatom ili levetiracetamom nije utjecala na izloženost eslikarbazepinu, ali to nije provjereno konvencionalnim studijama interakcija.

Okskarbazepin

Istodobna primjena eslikarbazepinacetata i okskarbazepina se ne preporučuje jer može uzrokovati prekomjernu izloženost aktivnim metabolitima.

Ostali lijekovi

Oralni kontraceptivi

Primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno kod ženskih ispitanica koje koriste kombinirane oralne kontraceptive, pokazala je prosječno smanjenje od 37% u sistemske izloženosti levonorgestrelu i 42% u sistemske izloženosti etinilestradiolu, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom CYP3A4. Stoga, žene u generativnoj dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja Zebinixom, a sve do kraja tekućeg ciklusa menstruacije nakon što je liječenje prekinuto (vidjeti dio 4.6).

Simvastatin

Studija u zdravih ispitanika pokazala je prosječno smanjenje od 50% u sistemske izloženosti simvastatinu kada se primjenjuje zajedno sa eslikarbazepinacetatom u dozi od 800 mg jednom dnevno, najvjerojatnije uzrokovano indukcijom CYP3A4. Povećanje doze simvastatina može biti potrebno, ako se koristi istodobno s eslikarbazepinacetatom.

Rosuvastatin

Primijećeno je prosječno smanjenje sustavne izloženosti od 36-39% u zdravih ispitanika pri istovremenoj primjeni s 1200 mg eslikarbazepinacetata jedanput dnevno. Mehanizam ovog smanjenja je nepoznat ali razlog može biti utjecaj na sposobnost transporta rosuvastatina sam ili u kombinaciji s indukcijom njegovog metabolizma. Budući da je odnos između izloženosti lijeku i njegove aktivnosti nejasan, preporučuje se pratiti odgovor na terapiju (npr. razine kolesterola).

Varfarin

Istodobna primjena eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno s varfarinom pokazala je mali (23%), ali statistički značajan pad u izloženosti S-varfarinu. Nije bilo nikakvog utjecaja na farmakokinetiku R-varfarina ili zgrušavanje. Međutim, zbog interindividualne varijabilnosti u interakciji, posebnom pažnjom treba pratiti INR prvih tjedana nakon početka ili završetka istodobnog liječenja varfarinom i eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Studija u zdravih ispitanika nije pokazala utjecaj eslikarbazepinacetata 1200 mg jednom dnevno na farmakokinetiku digoksina, sugerirajući da eslikarbazepinacetat nema nikakav utjecaj na transporter P-glikoprotein.

Inhibitori monoaminooksidaze (inhibitori MAO)

Na temelju strukturne sličnosti eslikarbazepinacetata i tricikličkih antidepresiva, teoretski je moguća interakcija između eslikarbazepinacetata i inhibitora MAO.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizici vezani za epilepsiju i antiepileptičke lijekove općenito

Dokazano je da je u potomstvu žena s epilepsijom koje primaju antiepileptičku terapiju, prevalencija malformacija 2-3 puta veća od stope od oko 3 % u općoj populaciji. Najčešće je izvješćeno o rascjepu usne, kardiovaskularnim malformacijama i oštećenjima neuralne cijevi. Treba dati specijalistički savjet svim ženama reproduktivne dobi koje primaju antiepileptičku terapiju o potencijalnom riziku od oštećenja ploda uzrokovanog napadajima ili primjenom antiepileptičkih lijekova, a posebice ženama koje su trudne ili planiraju trudnoću. Naglo prekidanje liječenja antiepileptičkim lijekovima treba izbjegavati jer to može dovesti do napadaja koji bi mogli imati ozbiljne posljedice po majku i nerođeno dijete.

Za liječenje epilepsije u trudnoći prednost treba dati monoterapiji kada je god to moguće jer istodobno liječenje s više antiepileptičkih lijekova može biti povezano s višim rizikom od nastanka urođenih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o antiepileptičkim lijekovima koji se primjenjuju.

Primijećeni su poremećaji neurološkog razvoja u djece majki s epilepsijom koje primaju antiepileptičku terapiju. Nema dostupnih podataka je li primjena eslikarbazepinacetata povezana s tim rizikom.

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi za vrijeme liječenja eslikarbazepinacetatom trebaju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije. Eslikarbazepinacetat ima negativnu interakciju s oralnim kontraceptivima. Stoga, treba koristiti alternativnu, učinkovitu i sigurnu metodu kontracepcije za vrijeme liječenja i sve do kraja tekućeg menstrualnog ciklusa, nakon što je liječenje prekinuto. Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati u vezi primjene drugih učinkovitih metoda kontracepcije. Potrebno je primjenjivati najmanje jednu učinkovitu metodu kontracepcije (poput intrauterinog uložka) ili dvije komplementarne metode, uključujući mehaničku metodu. U svakom slučaju potrebno je procijeniti individualne okolnosti i u odlučivanje o izboru kontracepcijske metode uključiti bolesnicu.

Rizik povezan s primjenom eslikarbazepinacetata

Ograničena je količina podataka o primjeni eslikarbazepinacetata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3, Plodnost). Rizik za ljude (uključujući veće urođene malformacije, poremećaje neurološkog razvoja i druge toksične učinke na reprodukciju) je nepoznat.

Primjenu eslikarbazepinacetata potrebno je izbjegavati tijekom trudnoće osim ako nakon pažljive procjene primjene drugih prikladnih terapijskih mogućnosti nije utvrđeno da su koristi primjene veće od rizika.

Ako žene koje primaju eslikarbazepinacetat postanu trudne ili namjeravaju zatrudniti, treba pažljivo ponovo procijeniti primjenu Zebinixa. Treba dati minimalnu učinkovitu dozu, a kad god je to moguće treba preferirati monoterapiju, barem tijekom prva tri mjeseca trudnoće. Bolesnice treba savjetovati o mogućnosti povećanog rizika od malformacija i dati priliku za prenatalni skrining.

Praćenje i prevencija

Antiepileptički lijekovi mogu pridonijeti nedostatku folne kiseline, mogućem dodatnom uzroku fetalne abnormalnosti. Dodatak folne kiseline se preporučuje prije i tijekom trudnoće. S obzirom da djelotvornost ovog dodatka nije dokazana, specifična prenatalna dijagnoza se može ponuditi čak i ženama sa liječenjem dodatkom folne kiseline.

Novorođenčad

Prijavljeni su poremećaji krvarenja u novorođenčadi uzrokovani antiepileptičkim lijekovima. Kao preventivna mjera u posljednjih nekoliko tjedana trudnoće i u novorođenčeta bi trebalo primijeniti vitamin K1.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eslikarbazepinacetat u majčino mlijeko kod ljudi. Studije na životinjama su pokazale izlučivanje eslikarbazepina u majčino mlijeko. Budući da se rizik za dojenčad ne može isključiti, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja eslikarbazepinacetatom.

Plodnost

Nema podataka o učincima eslikarbazepinacetata na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenje plodnosti nakon primjene eslikarbazepinacetata (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zebinix malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu, somnolenciju ili poremećaje vida, osobito na početku liječenja. Stoga bolesnike treba savjetovati da im fizičke i/ili mentalne sposobnosti za upravljanje strojevima ili vožnju mogu biti smanjene i ne preporučuje im se upravljati strojevima ili vozilima dok se ne utvrdi da njihova sposobnost za obavljanje takvih aktivnosti nije ograničena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

U kliničkim ispitivanjima (kao dodatna terapija i kao monoterapija), 2434 bolesnika s parcijalnim napadajima liječeno je eslikarbazepinacetatom (1983 odraslih i 451 pedijatrijski bolesnik), 51% tih bolesnika imalo je nuspojave.

Nuspojave su bile obično blage do umjerene u intenzitetu i nastupile su uglavnom tijekom prvih tjedana liječenja eslikarbazepinacetatom.

Rizici utvrđeni za Zebinix uglavnom su nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova i ovisne o dozi. Najčešće prijavljene nuspojave, tijekom placebom kontroliranih ispitivanja dodatne terapije u odraslih bolesnika s epilepsijom, i u aktivno kontroliranom ispitivanju monoterapije u kojem se eslikarbazepinacetat uspoređivao s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem, bile su omaglica, somnolencija, glavobolja i mučnina. Većina nuspojava zabilježena je u <3% ispitanika svake ispitivane skupine.

Teške kožne nuspojave (SCARS), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) zabilježene su kod liječenja Zebinixom nakon stavljanja lijeka na tržište (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s eslikarbazepinacetatom prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenjem lijeka nakon njegovog stavljanja u promet, prikazane su u tablici u nastavku.

Korištena je sljedeća konvencija za klasifikaciju pojave nuspojava: vrlo često $\geq 1/10$, često $\geq 1/100$ i $< 1/10$, manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane prema smanjenju ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave nastale tijekom liječenja povezane s primjenom Zebinixa tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija	Trombocitopenija, leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost	
Endokrini poremećaji			Hipotireoza	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiponatrijemija, smanjeni apetit	Neravnoteža elektrolita, dehidracija, hipokloremija	Sindrom nalik neodgovarajućem lučenju antidiuretskog hormona (ADH) sa znakovima i simptomima letargije, mučnine, omaglice, pada vrijednosti osmolaliteta seruma (krvi), povraćanja, glavobolje, stanja konfuzije ili drugih neuroloških znakova i simptoma
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Psihitični poremećaji, apatija, depresija, nervoza, agitacija, razdražljivost, deficit pažnje/ hiperaktivni poremećaj, konfuzno stanje, promjene raspoloženja, plač, psihomotorna retardacija, anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, somnolencija	Glavobolja, smetnje u pozornosti, tremor, ataksija, poremećaji ravnoteže	Abnormalna koordinacija, oštećenje pamćenja, amnezija, hypersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parosmija, cerebelarni sindrom, konvulzije, periferna neuropatija, nistagmus, poremećaji govora, dizartija,	

			osjećaj žarenja, parestezija, migrena	
Poremećaji oka		Diplopija, zamućen vid	Oštećenje vida, oscilopsija, poremećaji binokularnog kretanja očiju, očna hiperemija	
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica	Hipoakuzija, tinitus	
Srčani poremećaji			Palpitacije, bradikardija	
Krvožilni poremećaji			Hipertenzija (uključujući hipertenzivnu krizu), hipotenzija, ortostatska hipotenzija, navale crvenila, periferna hladnoća	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Epistaksa, bol u prsištu	
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina, povraćanje, proljev	Konstipacija, dispepsija, gastritis, bol u abdomenu, suha usta, nelagoda u abdomenu, distenzija abdomena, gingivitis, melena, zubobolja	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			Poremećaji jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, poremećaji kože, pruritus, alergijski dermatitis	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) angioedem, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mijalgija, poremećaj metabolizma kostiju, slabost u mišićima, bol u ekstremitetima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Infekcija urinarnog trakta	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, poremećaji hoda, astenija	Malaksalost, zimica, periferni edem	
Pretrage		Porast tjelesne težine	Smanjeni krvni tlak, smanjena težina, povećan krvni tlak,	

			smanjeni natrij u krvi, smanjeni kloridi u krvi, povišeni osteokalcin, smanjeni hematokrit, smanjeni hemoglobin, povećane razine jetrenih enzima	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Toksičnost lijeka, pad, toplinske opekline	

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji oka i živčanog sustava

U bolesnika istodobno liječenih karbamazepinom i eslikarbazepinacetatom u placebom kontroliranim studijama primijećene su sljedeće nuspojave: diplopija (11,4% ispitanika koji su istodobno primali karbamazepin, 2,4% ispitanika koji nisu istodobno primali karbamazepin), poremećaj koordinacije (6,7% s istodobnom primjenom karbamazepina, 2,7% bez istodobne primjene karbamazepina), i omaglica (30,0% s istodobnom primjenom karbamazepina, 11,5% bez istodobne primjene karbamazepina), vidjeti dio 4.5.

PR interval

Primjena eslikarbazepinacetata je povezana s produljenjem PR intervala. Mogu se pojaviti nuspojave povezane s produljenim PR intervalom (npr. AV blok, sinkopa, bradikardija).

Nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova

Rijetke nuspojave kao što su depresija koštane srži, anafilaktičke reakcijesistemički lupus eritematosus ili ozbiljne srčane aritmije nisu se pojavile tijekom placebom kontroliranih studija programa epilepsije sa eslikarbazepinacetatom. Međutim, pojavile su se s okskarbazepinom. Stoga se njihova pojava nakon liječenja eslikarbazepinacetatom ne može isključiti.

Postoje izvješća o smanjenoj mineralnoj gustoći kostiju, osteopeniji, osteoporozi i frakturama kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji strukturno povezanim antiepilepticima karbamazepinom i okskarbazepinom. Mehanizam kojim utječe na metabolizam kostiju nije identificiran.

Pedijatrijska populacija

U placebom kontroliranim ispitivanjima koja su uključivala bolesnike u dobi od 2 do 18 godina s parcijalnim napadajima (238 bolesnika liječenih eslikarbazepinacetatom i 189 placebom), nuspojave su se javile kod 35,7% bolesnika liječenih eslikarbazepinacetatom i kod 19% bolesnika koji su primali placebo. Najčešće nuspojave u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom bile su diplopija (5,0%), somnolencija (8,0%) i povraćanje (4,6%).

Profil nuspojava eslikarbazepinacetata općenito je bio sličan u svim dobnim skupinama. U dobnjoj skupini od 6 do 11 godina najčešće nuspojave primijećene u više od dva bolesnika liječena eslikarbazepinacetatom bile su diplopija (9,5%), somnolencija (7,4%), omaglica (6,3%), konvulzije (6,3%) i mučnina (3,2%); u dobnjoj skupini od 12 do 18 godina bile su to somnolencija (7,4%), povraćanje (4,2%), diplopija (3,2%) i umor (3,2%). Sigurnost primjene Zebinixa u djece u dobi od 6 godina i manje nije još ustanovljena.

Sigurnosni profil eslikarbazepinacetata bio je općenito sličan u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika, osim za agitaciju (često, 1,3%) i bol u abdomenu (često, 2,1%) koje su bili češće u djece nego u odraslih. Omaglica, somnolencija, vrtoglavica, astenija, poremećaj hoda, tremor, ataksija, poremećaj ravnoteže, zamućen vid, proljev, osip i hiponatrijemija bili su manje česti u djece nego u odraslih. Alergijski dermatitis (manje često, 0,8%) zabilježen je samo u pedijatrijskoj populaciji.

Podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji prikupljeni u otvorenom produžetku ispitivanja faze III bili su u skladu s već poznatim sigurnosnim profilom lijeka, bez značajnih novih spoznaja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi zabilježeni nakon predoziranja eslikarbazepinacetatom prvenstveno se odnose na centralne neurološke simptome (npr. napadaje svih oblika, status epileptikus) i srčane poremećaje (npr. srčane aritmije). Ne postoji poznati specifični antidot. Treba dati odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje. Ako je potrebno, metaboliti eslikarbazepinacetata mogu se učinkovito odstraniti hemodijalizom (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiepileptici, derivati karboksamida, ATK oznaka: N03AF04

Mehanizam djelovanja

Nepoznati su točni mehanizmi djelovanja eslikarbazepinacetata. Međutim, elektrofiziološke studije *in vitro* pokazuju da i eslikarbazepinacetat i njegovi metaboliti stabiliziraju inaktivirano stanje o naponu ovisnih natrijevih kanala, onemogućavajući njihov povratak u aktivno stanje, a time sprječavaju ponavljajuće okidanje neurona.

Farmakodinamički učinak

Eslikarbazepinacetat i njegovi aktivni metaboliti sprečavaju razvoj napadaja u nekliničkim modelima predviđanja antikonvulzivne djelotvornosti u ljudi. U ljudi, farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata ostvaruje se prvenstveno kroz aktivni metabolit eslikarbazepin.

Klinička djelotvornost

Odrasli

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije je dokazana u četiri dvostruko slijepa placebom kontrolirana ispitivanja faze III u 1703 randomiziranih odraslih bolesnika sa parcijalnom epilepsijom refraktornom na liječenje s jednim do tri istodobna antiepileptička lijeka. U tim ispitivanjima nisu bili dozvoljeni okskarbazepin i felbamat kao istodobni lijekovi. Eslikarbazepinacetat je ispitan u dozama od 400 mg (samo u studiji 301 i studiji 302), 800 mg i 1200 mg, jedanput dnevno. Eslikarbazepinacetat 800 mg jednom dnevno i 1200 mg jednom dnevno su bili znatno djelotvorniji od placeba u smanjenju

učestalosti napadaja tijekom 12-tjednog razdoblja održavanja. Postotak ispitanika s $\geq 50\%$ smanjenjem (analizirano 1581) učestalosti napadaja tijekom studije faze III bio je 19,3% za placebo, 20,8% za eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5% za eslikarbazepinacetat 800 mg i 35,3% za eslikarbazepinacetat 1200 mg dnevno.

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kao monoterapije dokazana je u dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom (karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem) ispitivanju, koje je uključivalo 815 randomiziranih odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim parcijalnim napadajima. Eslikarbazepinacetat ispitivan je u dozama od 800 mg, 1200 mg i 1600 mg primjenjivanim jednom dnevno. Doze aktivnog komparatora, karbamazepina s kontroliranim oslobađanjem, bile su 200 mg, 400 mg i 600 mg dvaput dnevno. Svi su ispitanici bili randomizirani na najnižu razinu doze i samo ako su imali napadaj, doza bi im se povećala na sljedeću razinu. Od 815 randomiziranih bolesnika, 401 bolesnik je liječen eslikarbazepinacetatom jednom dnevno [271 bolesnik (67,6%) ostao je pri dozi od 800 mg, 70 bolesnika (17,5%) ostalo je pri dozi od 1200 mg i 60 bolesnika (15,0%) liječeno je dozom od 1600 mg]. U primarnoj analizi djelotvornosti, u kojoj su ispitanici koji su napustili ispitivanje smatrani ispitanicima bez odgovora, 71,1% ispitanika klasificirano je kao „bez napadaja“ u skupini s eslikarbazepinacetatom, a 75,6% u skupini s karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem, tijekom razdoblja evaluacije od 26 tjedana (prosječna razlika rizika -4,28%, CI 95%: [-10,30; 1,74]. Učinak liječenja zamijećen tijekom 26-tjednog razdoblja evaluacije bio je održan preko godine dana liječenja, pri čemu je 64,7% ispitanika liječenih eslikarbazepinacetatom i 70,3% bolesnika liječenih karbamazepinom s kontroliranim oslobađanjem klasificirano kao „bez napadaja“ (prosječna razlika rizika -5,46%, CI 95%: [-11,88; 0,97]. U analizi neuspjeha liječenja (rizika za pojavu napadaja) temeljenoj na analizi vremena do pojave događaja (Kaplan-Meierova analiza i Coxova regresija), Kaplan-Meierova procjena za rizik pojave napadaja na kraju razdoblja evaluacije iznosila je 0,06 u skupini liječenoj karbamazepinom i 0,12 u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom, a nakon 1 godine s dodatnim povećanjem rizika na 0,11 u skupini liječenoj karbamazepinom i 0,19 u skupini liječenoj eslikarbazepinacetatom ($p = 0,0002$).

Nakon 1 godine, vjerojatnost da će se ispitanici povući iz ispitivanja, bilo zbog nuspojava ili nedostatka djelotvornosti lijeka, bila je 0,26 za eslikarbazepinacetat i 0,21 za karbamazepin s kontroliranim oslobađanjem.

Djelotvornost eslikarbazepinacetata kod prelaska na monoterapiju procjenjivana je u 2 dvostruko slijepa, randomizirana, kontrolirana ispitivanja na 365 odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima. Eslikarbazepinacetat ispitivan je u dozama od 1200 mg i 1600 mg jednom dnevno. Stopa bolesnika bez napadaja tijekom čitavog razdoblja monoterapije u trajanju od 10 tjedana bila je 7,6% (1600 mg) i 8,3% (1200 mg) u jednom, odnosno 10,0% (1600 mg) i 7,4% (1200 mg) u drugom ispitivanju.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije za parcijalne napadaje u starijih bolesnika ispitana je u nekontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana na 72 starije osobe (u dobi ≥ 65 godina). Podaci pokazuju da je incidencija nuspojava u toj populaciji (65,3%) slična onoj u općoj populaciji uključenoj u dvostruko slijepa ispitivanja epilepsije (66,8%). Najčešće pojedinačne nuspojave bile su omaglica (12,5% ispitanika), somnolencija (9,7%), umor, konvulzije i hiponatrijemija (svaka 8,3%), nazofaringitis (6,9%) i infekcija gornjih dišnih puteva (5,6%). Ukupno 50 od 72 ispitanika koji su započeli ispitivanje dovršilo je period liječenja u trajanju od 26 tjedna, što odgovara stopi zadržavanja od 69,4% (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u starijih osoba). Podaci o primjeni režima monoterapije u starijoj populaciji su ograničeni. Samo nekoliko bolesnika ($N=27$) starijih od 65 godina liječeno je eslikarbazepinacetatom u ispitivanju primjene monoterapije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost eslikarbazepinacetata kao dodatne terapije za parcijalne napadaje u djece ispitana je u jednom ispitivanju faze II u djece u dobi od 6 do 16 godina ($N=123$) i u jednom ispitivanju faze III u

djece u dobi od 2 do 18 godina (N=304). Oba ispitivanja bila su dvostruko slijepa placebo kontrolirana ispitivanja s trajanjem faze održavanja od 8 tjedana (ispitivanje 208) odnosno 12 tjedana (ispitivanje 305). Ispitivanje 208 uključivalo je 2 dodatna, dugotrajna, otvorena nastavka ispitivanja koja su nastavno uslijedila (1 godina u dijelu II i dvije godine u dijelu III) a ispitivanje 305 uključivalo je slijed od 4 dugotrajna, otvorena perioda nastavka ispitivanja (1 godina u dijelovima II, III i IV i 2 godine u dijelu V). Eslikarbazepinacetat ispitan je u dozama od 20 i 30 mg/kg/dan, do maksimalne doze od 1200 mg/dan. Ciljna doza u ispitivanju 208 bila je 30 mg/kg/dan, a u ispitivanju 305 bila je 20 mg/kg/dan. Doze su se mogle prilagođavati na temelju podnošljivosti i odgovora na liječenje.

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja faze II ocjena djelotvornosti bila je sekundarni cilj ispitivanja. Smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja, od početnih vrijednosti do razdoblja održavanja, bilo je značajno veće ($p < 0,001$) za eslikarbazepinacetat (-34,8%) u usporedbi s placebo (-13,8%). 42 bolesnika (50,6%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 10 bolesnika (25,0%) u skupini placebo imalo je odgovor na liječenje ($\geq 50\%$ smanjenja standardizirane učestalosti napadaja), što je rezultiralo značajnom razlikom ($p = 0,009$).

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja faze III smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja za eslikarbazepinacetat (-18,1% u odnosu na početne vrijednosti) razlikovalo se od placebo (-8,6% u odnosu na početne vrijednosti), ali nije bilo statistički značajno ($p = 0,2490$). 41 bolesnik (30,6%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 40 bolesnika (31,0%) u skupini placebo odgovorilo je na liječenje ($\geq 50\%$ smanjenja standardizirane učestalosti napadaja), što je rezultiralo ne značajnom razlikom ($p = 0,9017$). Provedene su *post-hoc* analize za ispitivanje faze III po podskupinama po dobi i iznad 6 godina starosti, kao i po dozi. U djece starije od 6 godina, 36 bolesnika (35,0%) u skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s 29 bolesnika (30,2%) u skupini placebo, odgovorilo je na liječenje ($p = 0,4759$) i smanjenje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjeg kvadrata za standardiziranu učestalost napadaja bilo je veće u skupini skupini eslikarbazepinacetata u usporedbi s placebo (-24,4% u usporedbi s -10,5%); ipak, razlika od 13,9% nije bila statistički značajna ($p = 0,1040$). U ispitivanju 305 ukupno je 39% bolesnika bilo titrirano do maksimalno moguće doze (30 mg/kg/dan). Među njima, kada se isključe bolesnici u dobi od 6 godina i mlađi, 14 (48,3%) bolesnika u skupini eslikarbazepinacetata, odnosno 11 (30,6%) u skupini placebo, odgovorili su na liječenje ($p = 0,1514$). Iako je robusnost ovih *post-hoc* analiza podskupina ograničena, dobiveni podaci ukazuju na porast veličine učinka ovisan o dobi i dozi.

U jednogodišnjem otvorenom nastavku ispitivanja (dio II) faze III (ITT N = 225) koje je nastavno uslijedilo, ukupna stopa bolesnika koji su imali odgovor na terapiju iznosila je 46,7% (kontinuirani porast s 44,9% (u tjednima 1-4) na 57,5% (u tjednima > 40). Ukupni medijan standardizirane učestalosti napadaja iznosio je 6,1 (smanjujući se sa 7,0 (u tjednima 1-4) na 4,0 (u tjednima > 40), što rezultira medijanom relativne promjene od -46,7% u odnosu na početno razdoblje. Medijan relativne promjene bio je veći u prethodnoj placebo skupini (-51,4%) nego u prethodnoj ESL skupini (-40,4%). Udio bolesnika s pogoršanjem (porast od $\geq 25\%$) u odnosu na početno razdoblje iznosio je 14,2%.

U 3 otvorena nastavka ispitivanja (ITT N = 148) koja su uslijedila, ukupna stopa bolesnika koja je imala odgovor na terapiju iznosila je 26,6% u usporedbi s početnim vrijednostima u dijelovima III-V (tj. u 4 posljednja tjedna dijela II). Sveukupni medijan standardizirane učestalosti napadaja iznosio je 2,4 (s medijanom relativne promjene u odnosu na početne vrijednosti u dijelovima III-V od -22,9%). Sveukupni medijan relativnog smanjenja učestalosti napadaja u dijelu I bio je veći u bolesnika koji su primali ESL (-25,8%) nego u bolesnika koji su primali placebo (-16,4%). Sveukupni udio bolesnika koji su imali pogoršanje (porast učestalosti napadaja $\geq 25\%$) u usporedbi s početnim vrijednostima u dijelovima III-V iznosio je 25,7%.

Od 183 bolesnika koji su dovršili dio I i dio II ispitivanja, 152 ih je bilo uključeno u dio III. Od njih, 65 ih je primilo ESL a 87 ih je primilo placebo tijekom dvostrukoslijepog dijela ispitivanja. 14 bolesnika (9,2 %) je liječeno ESL-om do kraja otvorenog dijela V. Najčešći razlog povlačenja iz ispitivanja tijekom bilo kojeg dijela ispitivanja bio je na zahtjev naručitelja ispitivanja (30 bolesnika u dijelu III [19,7% bolesnika koji su uključeni u dio III ispitivanja], 9 u dijelu IV [9,6% bolesnika koji su uključeni u dio IV ispitivanja], i 43 u dijelu V (64,2% bolesnika koji su uključeni u dio V ispitivanja)).

Uzimajući u obzir ograničenja podataka dobivenih otvorenim nekontroliranim ispitivanjem, dugotrajni odgovor bolesnika na primjenu eslikarbazepinacetata u otvorenim dijelovima ispitivanja bio je općenito održan.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zebinix u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje epilepsije s parcijalnim napadajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Eslikarbazepinacetat se opsežno pretvara u eslikarbazepin. Nakon peroralne primjene, plazmatske razine eslikarbazepinacetata obično ostaju ispod granice kvantifikacije. Eslikarbazepin doseže C_{max} 2-3 sata nakon doziranja (t_{max}). Može se pretpostaviti da je bioraspoloživost visoka, jer iznos metabolita u mokraći odgovara više od 90% doze eslikarbazepinacetata.

Distribucija

Vežanje eslikarbazepina za proteine plazme relativno je nisko (<40%) i neovisno o koncentraciji. *In vitro* studije su pokazale da na vežanje za proteine plazme ne utječu značajno prisutnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina i tolbutamida. Prisutnost eslikarbazepina ne utječe značajno na vežanje varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina i tolbutamida.

Biotransformacija

Eslikarbazepinacetat se brzo i opsežno biotransformira u njegov glavni aktivni metabolit eslikarbazepin putem hidrolitičkog metabolizma prvog prolaza. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže se postiže za 4 do 5 dana doziranjem jednom dnevno, u skladu sa efektivnim poluvijekom od 20-24 sata. U ispitivanjima u zdravih ispitanika prividni poluvijek eslikarbazepina je od 10-20 sati, odnosno u epileptičkih odraslih bolesnika, 13-20 sati. Manji metaboliti u plazmi su R-likarbazepin i okskarbazepin, koji su aktivni te konjugati glukuronske kiseline s eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepin, R-likarbazepin i okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat ne utječe na svoj metabolizam ili klirens.

Eslikarbazepinacetat je slabi induktor enzima CYP3A4 i ima inhibirajući učinak na CYP2C19 (kako je navedeno u dijelu 4.5).

U studiji s eslikarbazepinom u svježim ljudskim hepatocitima uočena je blaga indukcija glukuronidacije posredovane UGT1A1.

Eliminacija

Metaboliti eslikarbazepinacetata se eliminiraju iz sistemske cirkulacije primarno izlučivanjem putem bubrega, u nepromijenjenom obliku i u obliku konjugata glukuronida. Ukupno, eslikarbazepin i njegovi glukuronidi čine više od 90% ukupnih metabolita izlučenih u mokraći, približno dvije trećine u nepromijenjenom obliku, a jedna trećina kao konjugat glukuronida.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika eslikarbazepinacetata je linearna i proporcionalna dozi u rasponu od 400-1200 mg i u zdravih ispitanika i u bolesnika.

Starije osobe (iznad 65 godina starosti)

Farmakokinetički profil eslikarbazepinacetata je nepromijenjen u starijih bolesnika s klirensom kreatinina >60 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Metaboliti eslikarbazepinacetata su eliminirani iz sistemske cirkulacije primarno preko bubrega. Studija u odraslih bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega pokazala je da klirens ovisi o bubrežnoj funkciji. Tijekom liječenja Zebinixom preporučuje se prilagodba doze u bolesnika, odraslih i djece starije od 6 godina, s klirensom kreatinina <60 ml/min (vidjeti dio 4.2). U djece u dobi od 2 do 6 godina ne preporučuje se primjena eslikarbazepinacetata. U toj dobi intrinzička aktivnost procesa eliminacije još nije dozrela.

Hemodijaliza uklanja metabolite eslikarbazepinacetata iz plazme.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika i metabolizam eslikarbazepinacetata su ispitivani u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nakon ponovljenih oralnih doza. Umjereno oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na farmakokinetiku eslikarbazepinacetata. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Farmakokinetika eslikarbazepinacetata nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjima funkcije jetre.

Spol

Studije u zdravih ispitanika i bolesnika su pokazale da farmakokinetika eslikarbazepinacetata ne ovisi o spolu.

Pedijatrijska populacija

Slično kao u odraslih, eslikarbazepinacetat se opsežno pretvara u eslikarbazepin. Nakon peroralne primjene, razine eslikarbazepinacetata u plazmi obično ostaju ispod granica kvantifikacije. C_{max} eslikarbazepina dostiže se 2-3 sata nakon doziranja (t_{max}). Utvrđeno je da tjelesna težina ima učinka na volumen distribucije i klirens. Nadalje, uloga dobi neovisno o tjelesnoj težini u odnosu na klirens eslikarbazepinacetata ne može se isključiti, osobito za najmlađu dobnu skupinu (2-6 godina).

Djeca u dobi od 6 godina i mlađa

Populacijska farmakokinetika ukazuje da su u podskupini djece u dobi od 2 do 6 godina potrebne doze od 27,5 mg/kg/dan i 40 mg/kg/dan, da bi se postigla izloženost koja je ekvivalentna terapijskim dozama od 20 i 30 mg/kg/dan u djece starije od 6 godina.

Djeca starija od 6 godina

Populacijska farmakokinetika ukazuje da je primijećena usporediva izloženost eslikarbazepinu između djece starije od 6 godina nakon primjene doze od 20 i 30 mg/kg/dan, i odraslih nakon primjene doze od 800 odnosno 1200 mg eslikarbazepinacetata jedanput dnevno (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primijećene nuspojave u studijama na životinjama pojavljuju se na razini izloženosti znatno nižoj od razine kliničke izloženosti eslikarbazepinu (glavni i farmakološki aktivni metabolit eslikarbazepinacetata). Stoga, na temelju komparativne izloženosti, granice sigurnosti još nisu utvrđene.

Dokaz o nefrotoksičnosti uočen je u studijama toksičnosti ponovljenih doza u štakora, ali nije bio uočen u studijama na miševima ili psima, te je u skladu s pogoršanjem spontane kronične progresivne nefropatije kod ovih vrsta.

Centrilobularna hipertrofija jetre je primijećena u studijama toksičnosti ponovljenih doza u miševa i štakora, a uočena je i povećana incidencija tumora jetre u studiji karcinogenosti na miševima; ovi rezultati su u skladu s indukcijom mikrosomalnih enzima jetre, učinka koji nije primijećen u bolesnika koji primaju eslikarbazepinacetat.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

U ispitivanjima ponovljene doze na mladim psima, profil toksičnosti bio je usporediv s onim primijećenim kod odraslih životinja. U 10-mjesečnom ispitivanju primijećeno je smanjenje mineralnog koštanog sadržaja, površine kosti i/ili mineralne gustoće kosti u lumbalnim kralješcima i/ili femuru u ženki koje su primale visoke doze, pri razinama izloženosti nižima od razina kliničke izloženosti eslikarbazepinu u djece.

Studije genotoksičnosti eslikarbazepinacetata ne pokazuju posebne opasnosti za ljude.

Smanjenje plodnosti primijećeno je u ženki štakora; smanjen broj implantacija i živih embrija primijećen u ispitivanjima plodnosti miševa može također ukazivati na utjecaj na plodnost ženki, međutim nije ispitivan broj žutih tijela. Eslikarbazepinacetat nije imao teratogenih učinaka u štakora ili kunića, ali je inducirao abnormalnosti skeleta u miševa. Zakašnjela osifikacija, smanjena fetalna težina, porast manjih abnormalnosti skeleta ili unutarnjih organa primijećeni su pri maternalnim toksičnim dozama u ispitivanjima embriotoksičnosti na miševima, štakorima i kunićima. Kašnjenje spolnog razvoja u generaciji F1 primijećeno je u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na miševima i štakorima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ksantanska guma (E415)
makrogol[100]stearat
metilparahidroksibenzoat (E218)
saharinnatrij (E954)

umjetna aroma Tutti-Frutti (sadrži maltodekstrin, propilenglikol, prirodne i umjetne arome, arapsku gumu (E414)

maskirajuća aroma (sadrži propilenglikol, vodu i prirodne i umjetne arome)

pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon prvog otvaranja: 2 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boce od smeđeg stakla s HDPE zatvaračem sigurnim za djecu koje sadrže 200 ml oralne suspenzije, u kartonskim kutijama. Svaka kartonska kutija sadrži polipropilensku graduiranu štrcaljku od 10 ml i kopolimerni nastavak koji se utisne u grlo boce.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BIAL - Portela & C^a, SA

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugal

tel: +351 22 986 61 00

fax: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/514/024

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.04.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22.01.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija sa 20 ili 60 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 200 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg eslikarbazepinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

20 tableta
60 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/514/021 20 tableta - PVC/Al blister
EU/1/09/514/022 60 tableta - PVC/Al blister

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

zebinix 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.
(samo za vanjsko pakiranje)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:
(samo za vanjsko pakiranje)

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

PVC/Al blister

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 200 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BIAL

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Kutija sa HPDE bocama i HPDE boce sa 60 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 200 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg eslikarbazepinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/514/023

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

zebinix 200 mg

(samo vanjsko pakiranje)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.
(samo za vanjsko pakiranje)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:
(samo za vanjsko pakiranje)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija sa 7, 14 ili 28 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 400 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 400 mg eslikarbazepinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

7 tableta
14 tableta
28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

zebinix 400 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.
(samo za vanjsko pakiranje)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:
(samo za vanjsko pakiranje)

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

Al/Al blister

PVC/Al blister

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 400 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BIAL

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija s 30 ili 60 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 600 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 600 mg eslikarbazepinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta
60 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/514/007 30 tableta - Al/Al blister
EU/1/09/514/008 60 tableta - Al/Al blister
EU/1/09/514/009 30 tableta - PVC/Al blister
EU/1/09/514/010 60 tableta - PVC/Al blister

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

zebinix 600 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.
(samo za vanjsko pakiranje)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:
(samo za vanjsko pakiranje)

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

Al/Al blister

PVC/AL blister

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 600 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BIAL

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Kutija sa HPDE bocama i HPDE boce s 90 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 600 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 600 mg eslikarbazepinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/514/011

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

zebinix 600 mg

(samo vanjsko pakiranje)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.
(samo za vanjsko pakiranje)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

(samo za vanjsko pakiranje)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija s 20, 30, 60 ili 90 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 800 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 800 mg eslikarbazepinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

20 tableta
30 tableta
60 tableta
90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

zebinix 800 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.
(samo za vanjsko pakiranje)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:

NN:

(samo za vanjsko pakiranje)

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

Al/Al blister

PVC/Al blister

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 800 mg tablete
eslikarbazepineacetat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BIAL

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Kutija s HPDE bocama i HPDE boce s 90 tableta

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 800 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 800 mg eslikarbazepinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/514/020

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

zebinix 800 mg

(samo vanjsko pakiranje)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.
(samo za vanjsko pakiranje)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

(samo za vanjsko pakiranje)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Vanjska kutija višestrukog pakiranja (uključujući plavi okvir)****1. NAZIV LIJEKA**

Zebinix 800 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 800 mg eslikarbazepinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje: 180 (2 pakiranja od 90) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/09/514/025-026

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

zebinix 800 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.
(samo za vanjsko pakiranje)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:
(samo za vanjsko pakiranje)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Međupakiranje višestrukog pakiranja (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

Zebinix 800 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 800 mg eslikarbazepinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

90 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/09/514/025-026

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

zebinix 800 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.
(samo za vanjsko pakiranje)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:
(samo za vanjsko pakiranje)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Kutija/boca

1. NAZIV LIJEKA

Zebinix 50 mg/ml oralna suspenzija
eslikarbazepinacetat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 50 mg eslikarbazepinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) i sulfite.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

oralna suspenzija

boca od 200 ml
štrcaljka za usta (10 ml) (samo vanjsko pakiranje)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe dobro protresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon prvog otvaranja oralna se suspenzija smije upotrebljavati najviše 2 mjeseca

Datum otvaranja: ---/---/---

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/514/024

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

zebinix 50 mg/ml

(samo vanjsko pakiranje)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.
(samo za vanjsko pakiranje)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

(samo za vanjsko pakiranje)

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zebinix 200 mg tablete eslikarbazepinacetat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zebinix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zebinix
3. Kako uzimati Zebinix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zebinix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zebinix i za što se koristi

Zebinix sadrži djelatnu tvar eslikarbazepinacetat.

Zebinix spada u skupinu lijekova, antiepileptika, koji se koriste za liječenje epilepsije, stanja pri kojem se javljaju ponavljani napadaji.

Zebinix se primjenjuje:

- sam (kao monoterapija) u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom epilepsijom
- zajedno s drugim antiepilepticima (kao dodatna terapija) u odraslih bolesnika, adolescenata i djece starije od 6 godina koji imaju napadaje koji zahvaćaju jedan dio mozga (parcijalni napadaji). Ovi napadaji mogu, ali ne moraju biti praćeni napadajima koji zahvaćaju cijeli mozak (sekundarna generalizacija).

Zebinix Vam je propisao Vaš liječnik da bi se smanjio broj napadaja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zebinix

Nemojte uzimati Zebinix ako:

- ste alergični na eslikarbazepinacetat, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ili okskarbazepin, lijekove za liječenje epilepsije) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- imate određenu vrstu poremećaja srčanog ritma (atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zebinix.

Obavijestite odmah Vašeg liječnika ako:

- imate mjehuriće po koži ili Vam se ljušti koža i/ili sluznice, imate osip, smetnje gutanja ili smetnje disanja, oticanje usana, lica, vjeđa, grla ili jezika. Ovo bi mogli biti znakovi alergijske reakcije.
- ako bolujete od smetenosti, pogoršanja napadaja ili smanjene svijesti, koji mogu biti znakovi smanjene razine soli u krvi.

Molimo obavijestite Vašeg liječnika ako:

- imate problema sa bubrežima. Možda će Vaš liječnik morati prilagoditi dozu. Zebinix se ne preporučuje kod bolesnika sa teškim bolestima bubrega.
- ako imate probleme s jetrom. Zebinix se ne preporučuje u bolesnika s teškim bolestima jetre.
- ako uzimate bilo koji lijek koji može izazvati nepravilnosti u EKG-u (elektrokardiogramu) nazvane produljenje PR intervala. Ako niste sigurni da li lijekovi koje uzimate mogu imati ovaj učinak, razgovarajte s Vašim liječnikom.
- ako bolujete od bolesti srca, kao što je zatajenje srca ili srčani udar ili imate bilo kakav poremećaj srčanog ritma.
- ako bolujete od napadaja, koji započinju sa široko rasprostranjenim električnim pražnjenjem koje uključuje obje strane mozga.

Mali broj osoba liječenih antiepilepticima imao je poriv za samoozljeđivanjem ili samoubilačke misli. Ako se ikada dogodi da imate takve misli dok uzimate Zebinix, odmah se obratite svom liječniku.

Zebinix može kod Vas prouzročiti omaglicu i/ili omamljenost, osobito na početku liječenja. Posebnu pozornost kod uzimanja Zebinixa treba posvetiti izbjegavanju slučajne ozljede, kao što je pad.

Budite posebno oprezni kada uzimate Zebinix:

Ozbiljne i potencijalno po život opasne kožne nuspojave uključujući Stevens-Johnsonov sindrom / toksičnu epidermalnu nekrolizu i osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), zabilježene su u bolesnika liječenih Zebinixom nakon stavljanja lijeka na tržište.

Ako se kod Vas javi ozbiljan osip ili drugi kožni simptomi (vidjeti dio 4), prestanite uzimati Zebinix i obratite se svome liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć.

U bolesnika koji su porijeklom iz kineskog naroda Han ili naroda Tai, rizik za pojavu ozbiljnih kožnih reakcija povezanih s primjenom karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može biti predviđen pomoću krvnih pretraga. Vaš bi Vas liječnik trebao obavijestiti ako su krvne pretrage neophodne prije početka uzimanja Zebinixa.

Djeca

Zebinix se ne smije davati djeci u dobi od 6 godina i mlađoj.

Drugi lijekovi i Zebinix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je za slučaj da neki od njih djeluju na učinak Zebinixa ili da Zebinix djeluje na njihov učinak.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- fenitoin (lijeak za liječenje epilepsije) jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu.
- karbamazepin (lijeak za liječenje epilepsije) jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu te se sljedeće nuspojave Zebinixa mogu javiti češće: dvostruke slike, abnormalna koordinacija pokreta i omaglica.
- hormonalna kontracepcijska sredstva (poput pilule za kontracepciju) jer Zebinix može smanjiti njihovu učinkovitost.
- simvastatin (lijeak za smanjenje razine kolesterola) jer će možda biti potrebno prilagoditi Vašu dozu.
- rosuvastatin, lijek koji se koristi za smanjenje razine kolesterola.
- lijekove protiv zgrušavanja krvi - varfarin.

- antidepressive koji su inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI).
- nemojte uzimati okskarbazepin (lijek za liječenje epilepsije) sa Zebinixom jer nije poznato je li sigurno ove lijekove uzimati istodobno.

Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“ za savjet o kontracepciji.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se uzimati Zebinix ako ste trudni jer učinci Zebinixa na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati.

Ako planirate trudnoću, savjetujte se sa svojim liječnikom prije nego prekinete primjenjivati kontracepciju i prije nego zatrudnite. Liječnik će možda odlučiti promijeniti Vašu terapiju.

Podaci o primjeni eslikarbazepinacetata u trudnoći su ograničeni. Ispitivanja su pokazala povećani rizik od urođenih mana i probleme s neurološkim razvojem (razvojem mozga) u djece žena koje su uzimale lijekove protiv epilepsije, osobito ako su istodobno uzimale više antiepileptičkih lijekova.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, odmah to recite svom liječniku. Ne smijete prekinuti uzimanje lijeka sve dok to ne raspravite sa svojim liječnikom. Prekid uzimanja lijeka bez savjetovanja s liječnikom može uzrokovati napadaje koji mogu biti opasni za Vas i Vaše nerođeno dijete. Liječnik će možda odlučiti promijeniti Vašu terapiju.

Ako ste žena u dobi u kojoj možete zatrudnjati i ne planirate trudnoću, dok uzimate Zebinix morate primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije. Zebinix može utjecati na djelovanje hormonalnih kontraceptiva poput onih koji se uzimaju na usta („antibebi pilula“) i učiniti ih manje učinkovitima u sprječavanju trudnoće. Stoga se savjetuje da, dok uzimate Zebinix, koristite druge oblike sigurne i učinkovite kontracepcije. Savjetujte se sa svojim liječnikom o najprikladnijem vidu kontracepcije za Vas dok uzimate Zebinix. Ako prekinete liječenje Zebinixom, morate nastaviti s primjenom učinkovite metode kontracepcije sve do kraja tekućeg menstrualnog ciklusa.

Ako uzimate Zebinix tijekom trudnoće, za Vaše dijete također postoji rizik od problema s krvarenjem neposredno nakon porođaja. Liječnik može Vama i Vašem djetetu dati lijek koji će to spriječiti.

Dok uzimate Zebinix nemojte dojit. Nije poznato prelazi li u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zebinix može kod Vas izazvati osjećaj omaglice i omamljenosti i utjecati na Vaš vid, osobito na početku liječenja. Ako se ovo pojavi kod Vas, nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve.

3. Kako uzimati Zebinix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli

Doza kod započinjanja liječenja

400 mg jednom dnevno tijekom jednog ili dva tjedna, prije povećanja na dozu održavanja. Vaš liječnik će odlučiti, hoćete li ovu dozu uzimati jedan ili dva tjedna.

Doza održavanja

Uobičajena doza održavanja iznosi 800 mg jednom dnevno.

Ovisno o tome kako reagirate na Zebinix, doza se može povećati na 1200 mg jednom dnevno. Ako uzimate Zebinix sam, liječnik može smatrati da ćete imati koristi od doze od 1600 mg jednom dnevno.

Bolesnici s bolestima bubrega

Ako imate bolest bubrega, u pravilu će Vam se odrediti niža doza Zebinixa. Vaš liječnik će Vam odrediti točnu dozu. Zebinix se ne preporučuje ako imate tešku bolest bubrega.

Starije osobe (starije od 65 godina)

Ako ste osoba starije dobi i uzimate Zebinix sam, doza od 1600 mg za Vas nije prikladna.

Djeca starija od 6 godina

Doza kod započinjanja liječenja

Početna doza je 10 mg po kilogramu tjelesne težine jedanput dnevno tijekom jednog ili dva tjedna, prije povećanja na dozu održavanja.

Doza održavanja

Ovisno o odgovoru na Zebinix, doza se može povećati za 10 mg po kilogramu tjelesne težine u intervalima od jednog ili dva tjedna, do najviše 30 mg po kilogramu tjelesne težine. Maksimalna doza iznosi 1200 mg jedanput dnevno.

Djeca tjelesne težine >60 kg

Djeca tjelesne težine 60 kg i više trebaju uzimati doze jednake onima za odrasle.

Za liječenje djece može biti prikladniji drugi farmaceutski oblik ovog lijeka, npr. oralna suspenzija. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Način i put primjene

Zebinix se uzima kroz usta. Progutajte tabletu uz čašu vode.

Tablete Zebinix se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, tabletu možete zdrobiti i dodati malo količini vode ili kaši od jabuke te odmah uzeti cijelu dozu.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Ako uzmete više Zebinixa nego što ste trebali

Ako ste greškom uzeli više Zebinixa nego što ste trebali, za Vas postoji rizik da dobijete više napadaja; ili možete osjećati da Vam srce udara nepravilno ili brže. Ako iskusite neki od gore navedenih simptoma odmah se obratite liječniku ili otiđite u hitni odjel bolnice. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka, kako bi liječnik znao što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Zebinix

Ako ste zaboravili uzeti tabletu, uzmite tabletu čim se sjetite i nastavite uobičajeno dalje. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

Ako prestanete uzimati Zebinix

Nemojte iznenada prestati uzimati tablete. Ako to učinite, izloženi ste riziku pojavljivanja više napadaja. Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo trebate uzimati Zebinix. Ako liječnik odluči prekinuti liječenje Zebinixom, doza će se postupno smanjivati. Važno je završiti liječenje kako je odredio Vaš liječnik ili se simptomi mogu pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Sljedeće nuspojave mogu biti vrlo ozbiljne. Ako nastupe kod Vas, odmah prestanite uzimati Zebinix i odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu, jer Vam može biti potrebna hitna medicinska pomoć:

- Stvaranje mjehurića po koži ili ljuštenje kože i/ili sluznica, osip, poteškoće gutanja ili disanja, oticanje usana, lica, vjeđa, grla ili jezika. Ovo mogu biti znakovi alergijske reakcije.

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba) nuspojave su:

- Osjećaj omaglice ili pospanosti.

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba) nuspojave su:

- Osjećaj nestabilnosti ili osjećaj vrtnje ili plutanja;
- Mučnina ili povraćanje;
- Glavobolja;
- Proljev;
- Dvostruke slike ili zamućenje vida;
- Poteškoće koncentracije;
- Osjećaj nedostatka energije ili umora;
- Drhtavica;
- Osip kože;
- Pretrage krvi koje pokazuju da imate niske razine natrija u krvi;
- Smanjenje apetita;
- Poteškoće u spavanju;
- Poteškoće u koordinaciji pokreta (ataksija);
- Porast tjelesne težine.

Manje česte (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba) nuspojave su:

- Nespretnost;
- Alergija;
- Zatvor stolice;
- Napadaji;
- Nedovoljan rad štitnjače. Simptomi obuhvaćaju snižene razine tiroidnog hormona (utvrđene pretragama krvi), nepodnošenje hladnoće, veliki jezik, tanke i lomljive nokte ili kosu i nisku tjelesnu temperaturu;
- Problemi s jetrom (poput povišene razine jetrenih enzima);
- Visoki krvni tlak ili jako povišenje krvnog tlaka;
- Sniženi krvni tlak ili pad krvnog tlaka pri ustajanju;
- Pretrage krvi pokazuju smanjenje razine soli (uključujući kloride) u krvi ili smanjenje crvenih krvnih stanica;
- Dehidracija;
- Promjene kretanja oka, nejasna slika ili crveno oko;
- Padovi;
- Toplinske opekline;
- Loše pamćenje ili zaboravnost;
- Plač, depresivnost, nervoza ili zbunjenost, nedostatak interesa ili osjećaja;
- Nesposobnost govora ili pisanja ili razumijevanja govornog ili pisanog jezika;

- Uznemirenost;
- Smanjenje pozornosti/poremećaj hiperaktivnosti;
- Razdražljivost;
- Promjene raspoloženja ili halucinacije;
- Poteškoće govora;
- Krvarenje iz nosa;
- Bol u prsištu;
- Osjećaj trnaca i/ili utrnulosti u bilo kojem dijelu tijela;
- Migrena;
- Osjećaj žarenja;
- Poremećaj osjeta dodira;
- Smetnje osjeta mirisa;
- Zvonjenje u ušima;
- Poteškoće sa sluhom;
- Otekline nogu ili ruku;
- Žgaravica, nadražaj želuca, bol u trbuhu, nadimanja i nelagoda u trbuhu ili suha usta;
- Katranasta (tamna) stolica;
- Upaljeno zubno meso ili zubobolja;
- Znojenje ili suha koža;
- Svrbež;
- Promjene kože (npr. crvena koža);
- Ispadanje kose;
- Infekcija mokraćnih putova;
- Osjećaj opće slabosti, loše osjećanje ili zimica;
- Gubitak težine;
- Bolovi u mišićima, bol u udovima, slabost u mišićima;
- Poremećaj metabolizma kostiju;
- Povišenu razinu koštanih proteina;
- Naleti crvenila, hladni udovi;
- Spori ili nepravilni otkucaji srca;
- Osjećaj izrazite pospanosti;
- Sedacija;
- Neurološki poremećaj pokreta gdje se Vaši mišići stežu uzrokujući izvrtanje i ponavljajuće pokrete ili abnormalno držanje tijela. Simptomi su drhtanje, bolovi i grčevi;
- Toksičnost lijeka;
- Tjeskoba.

Nuspojave **nepoznate** učestalosti (učestalost nuspojava ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) su:

- Smanjenje broja krvnih pločica što povećava opasnost od krvarenja ili stvaranja modrica;
- Jaki bolovi u leđima i trbuhu (uzrokovani upalom gušterače);
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica što dovodi do lakše pojave infekcija;
- Crvenkaste mrlje nalik meti ili kružne mrlje često s mjehurom u sredini smještene po trupu, koža koja se ljušti, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima, crvene i otečene oči čemu prethodi vrućica i/ili simptomi slični gripi (Steven-johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza);
- U početku simptomi slični gripi, osip po licu koji se potom širi, visoka tjelesna temperatura, porast razine jetrenih enzima, odstupanja u rezultatima krvnih pretraga (eozinofilija), povećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih organa (osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima, poznata i kao DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek);
- Ozbiljne alergijske reakcije koje uzrokuju oteknuće lica, grla, šaka, stopala, skočnih zglobova ili potkoljenica;

- Koprivnjača (kožni osip praćen svrbežom);
- Letargija, smetenost, trzanje mišića ili značajno pogoršanje konvulzija (mogući simptomi niske razine natrija u krvi zbog neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (ADH)).

Uzimanje Zebinixa je povezano s nepravilnosti u EKG-u (elektrokardiogram) koja se zove produljeni PR interval. Mogu nastupiti nuspojave povezane s tim abnormalnim EKG nalazom (npr. padanje u nesvijest i usporenje otkucaja srca).

Postoje izvješća o poremećajima kosti uključujući osteopeniju i osteoporozu (stanjivanje kosti) te o lomovima uslijed uzimanja strukturno sličnih antiepileptičkih lijekova kao što je karbamazepin i oksakarbazepin. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako ste na dugotrajnom liječenju antiepilepticima, a imate osteoporozu u povijesti bolesti ili uzimate steroide.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zebinix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru, boci i kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zebinix sadrži

- Djelatna tvar je eslikarbazepinacetat. Jedna tableta sadrži 200 mg eslikarbazepinacetata.
- Pomoćne tvari su povidon K29/32, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat.

Kako Zebinix izgleda i sadržaj pakiranja

Zebinix 200 mg tablete su bijele i duguljaste. Tablete imaju utisnuto "ESL 200" na jednoj strani i urez na drugoj strani, dužine su 11 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Tablete su pakirane u blistere u kartonskim kutijama, koje sadrže 20 ili 60 tableta i u HDPE boce sa zatvaračem sigurnim za djecu, u kartonskim kutijama koje sadrže 60 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

tel: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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)

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)

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zebinix 400 mg tablete eslikarbazepinacetat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zebinix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zebinix
3. Kako uzimati Zebinix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zebinix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zebinix i za što se koristi

Zebinix sadrži djelatnu tvar eslikarbazepinacetat.

Zebinix spada u skupinu lijekova, antiepileptika, koji se koriste za liječenje epilepsije, stanja pri kojem se javljaju ponavljani napadaji.

Zebinix se primjenjuje:

- sam (kao monoterapija) u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom epilepsijom
- zajedno s drugim antiepilepticima (kao dodatna terapija) u odraslih bolesnika, adolescenata i djece starije od 6 godina koji imaju napadaje koji zahvaćaju jedan dio mozga (parcijalni napadaji). Ovi napadaji mogu, ali ne moraju biti praćeni napadajima koji zahvaćaju cijeli mozak (sekundarna generalizacija).

Zebinix Vam je propisao Vaš liječnik da bi se smanjio broj napadaja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zebinix

Nemojte uzimati Zebinix ako:

- ste alergični na eslikarbazepinacetat, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ili okskarbazepin, lijekove za liječenje epilepsije) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- imate određenu vrstu poremećaja srčanog ritma (atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zebinix.

Obavijestite odmah Vašeg liječnika ako:

- imate mjehuriće po koži ili Vam se ljušti koža i/ili sluznice, imate osip, smetnje gutanja ili smetnje disanja, oticanje usana, lica, vjeđa, grla ili jezika. Ovo bi mogli biti znakovi alergijske reakcije.
- ako bolujete od smetenosti, pogoršanja napadaja ili smanjene svijesti, koji mogu biti znakovi smanjene razine soli u krvi.

Molimo obavijestite Vašeg liječnika ako:

- imate problema sa bubrežima. Možda će Vaš liječnik morati prilagoditi dozu. Zebinix se ne preporučuje kod bolesnika sa teškim bolestima bubrega.
- ako imate probleme s jetrom. Zebinix se ne preporučuje u bolesnika s teškim bolestima jetre.
- ako uzimate bilo koji lijek, koji može izazvati nepravilnosti u EKG-u (elektrokardiogramu) nazvane produljenje PR intervala. Ako niste sigurni da li lijekovi koje uzimate mogu imati ovaj učinak, razgovarajte s Vašim liječnikom.
- ako bolujete od bolesti srca, kao što je zatajenje srca ili srčani udar ili imate bilo kakav poremećaj srčanog ritma.
- ako bolujete od napadaja, koji započinju sa široko rasprostranjenim električnim pražnjenjem koje uključuje obje strane mozga.

Mali broj osoba liječenih antiepilepticima imao je poriv za samoozljeđivanjem ili samoubilačke misli. Ako se ikada dogodi da imate takve misli dok uzimate Zebinix, odmah se obratite svom liječniku.

Zebinix može kod Vas prouzročiti omaglicu i/ili omamljenost, osobito na početku liječenja. Posebnu pozornost kod uzimanja Zebinixa treba posvetiti izbjegavanju slučajne ozljede, kao što je pad.

Budite posebno oprezni kada uzimate Zebinix:

Ozbiljne i potencijalno po život opasne kožne nuspojave uključujući Stevens-Johnsonov sindrom / toksičnu epidermalnu nekrolizu i osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), zabilježene su u bolesnika liječenih Zebinixom nakon stavljanja lijeka na tržište.

Ako se kod Vas javi ozbiljan osip ili drugi kožni simptomi (vidjeti dio 4), prestanite uzimati Zebinix i obratite se svome liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć.

U bolesnika koji su porijeklom iz kineskog naroda Han ili naroda Tai, rizik za pojavu ozbiljnih kožnih reakcija povezanih s primjenom karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može biti predviđen pomoću krvnih pretraga. Vaš bi Vas liječnik trebao obavijestiti ako su krvne pretrage neophodne prije početka uzimanja Zebinixa.

Djeca

Zebinix se ne smije davati djeci u dobi od 6 godina i mlađoj.

Drugi lijekovi i Zebinix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je za slučaj da neki od njih djeluju na učinak Zebinixa ili da Zebinix djeluje na njihov učinak.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- fenitoin (liječnik za liječenje epilepsije) jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu.
- karbamazepin (liječnik za liječenje epilepsije) jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu te se sljedeće nuspojave Zebinixa mogu javiti češće: dvostruke slike, abnormalna koordinacija pokreta i omaglica.
- hormonalna kontracepcijska sredstva (poput pilule za kontracepciju) jer Zebinix može smanjiti njihovu učinkovitost.
- simvastatin (liječnik za smanjenje razine kolesterola) jer će možda biti potrebno prilagoditi Vašu dozu.
- rosuvastatin, lijek koji se koristi za smanjenje razine kolesterola.
- lijekove protiv zgrušavanja krvi - varfarin.

- antidepressive koji su inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI).
- nemojte uzimati okskarbazepin (lijek za liječenje epilepsije) sa Zebinixom jer nije poznato je li sigurno ove lijekove uzimati istodobno.

Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“ za savjet o kontracepciji.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se uzimati Zebinix ako ste trudni jer učinci Zebinixa na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati.

Ako planirate trudnoću, savjetujte se sa svojim liječnikom prije nego prekinete primjenjivati kontracepciju i prije nego zatrudnite. Liječnik će možda odlučiti promijeniti Vašu terapiju.

Podaci o primjeni eslikarbazepinacetata u trudnoći su ograničeni. Ispitivanja su pokazala povećani rizik od urođenih mana i probleme s neurološkim razvojem (razvojem mozga) u djece žena koje su uzimale lijekove protiv epilepsije, osobito ako su istodobno uzimale više antiepileptičkih lijekova.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, odmah to recite svom liječniku. Ne smijete prekinuti uzimanje lijeka sve dok to ne raspravite sa svojim liječnikom. Prekid uzimanja lijeka bez savjetovanja s liječnikom može uzrokovati napadaje koji mogu biti opasni za Vas i Vaše nerođeno dijete. Liječnik će možda odlučiti promijeniti Vašu terapiju.

Ako ste žena u dobi u kojoj možete zatrudnjati i ne planirate trudnoću, dok uzimate Zebinix morate primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije. Zebinix može utjecati na djelovanje hormonalnih kontraceptiva poput onih koji se uzimaju na usta („antibebi pilula“) i učiniti ih manje učinkovitima u sprječavanju trudnoće. Stoga se savjetuje da, dok uzimate Zebinix, koristite druge oblike sigurne i učinkovite kontracepcije. Savjetujte se sa svojim liječnikom o najprikladnijem vidu kontracepcije za Vas dok uzimate Zebinix. Ako prekinete liječenje Zebinixom, morate nastaviti s primjenom učinkovite metode kontracepcije sve do kraja tekućeg menstrualnog ciklusa.

Ako uzimate Zebinix tijekom trudnoće, za Vaše dijete također postoji rizik od problema s krvarenjem neposredno nakon porođaja. Liječnik može Vama i Vašem djetetu dati lijek koji će to spriječiti.

Dok uzimate Zebinix nemojte dojit. Nije poznato prelazi li u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zebinix može kod Vas izazvati osjećaj omaglice i omamljenosti i utjecati na Vaš vid, osobito na početku liječenja. Ako se ovo pojavi kod Vas, nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve.

3. Kako uzimati Zebinix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli

Doza kod započinjanja liječenja

400 mg jednom dnevno tijekom jednog ili dva tjedna, prije povećanja na dozu održavanja. Vaš liječnik će odlučiti, hoćete li ovu dozu uzimati jedan ili dva tjedna.

Doza održavanja

Uobičajena doza održavanja iznosi 800 mg jednom dnevno.

Ovisno o tome kako reagirate na Zebinix, doza se može povećati na 1200 mg jednom dnevno. Ako uzimate Zebinix sam, liječnik može smatrati da ćete imati koristi od doze od 1600 mg jednom dnevno.

Bolesnici s bolestima bubrega

Ako imate bolest bubrega, u pravilu će Vam se odrediti niža doza Zebinixa. Vaš liječnik će Vam odrediti točnu dozu. Zebinix se ne preporučuje ako imate tešku bolest bubrega.

Starije osobe (starije od 65 godina)

Ako ste osoba starije dobi i uzimate Zebinix sam, doza od 1600 mg za Vas nije prikladna.

Djeca starija od 6 godina

Doza kod započinjanja liječenja

Početna doza je 10 mg po kilogramu tjelesne težine jedanput dnevno tijekom jednog ili dva tjedna, prije povećanja na dozu održavanja.

Doza održavanja

Ovisno o odgovoru na Zebinix, doza se može povećati za 10 mg po kilogramu tjelesne težine u intervalima od jednog ili dva tjedna, do najviše 30 mg po kilogramu tjelesne težine. Maksimalna doza iznosi 1200 mg jedanput dnevno.

Djeca tjelesne težine >60 kg

Djeca tjelesne težine 60 kg i više trebaju uzimati doze jednake onima za odrasle.

Za liječenje djece može biti prikladniji drugi farmaceutski oblik ovog lijeka, npr. oralna suspenzija. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Način i put primjene

Zebinix se uzima kroz usta. Progutajte tabletu uz čašu vode.

Tablete Zebinix se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, tabletu možete zdrobiti i dodati maloj količini vode ili kaši od jabuke te odmah uzeti cijelu dozu.

Razdjelna crta služi samo da Vam pomogne prelomiti tabletu ako je ne možete progutati cijelu.

Ako uzmete više Zebinixa nego što ste trebali

Ako ste greškom uzeli više Zebinixa nego što ste trebali, za Vas postoji rizik da dobijete više napadaja; ili možete osjećati da Vam srce udara nepravilno ili brže. Ako iskusite neki od gore navedenih simptoma odmah se obratite liječniku ili otiđite u hitni odjel bolnice. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka, kako bi liječnik znao što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Zebinix

Ako ste zaboravili uzeti tabletu, uzmite tabletu čim se sjetite i nastavite uobičajeno dalje. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

Ako prestanete uzimati Zebinix

Nemojte iznenada prestati uzimati tablete. Ako to učinite, izloženi ste riziku pojavljivanja više napadaja. Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo trebate uzimati Zebinix. Ako liječnik odluči prekinuti liječenje Zebinixom, doza će se postupno smanjivati. Važno je završiti liječenje kako je odredio Vaš liječnik ili se simptomi mogu pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave mogu biti vrlo ozbiljne. Ako nastupe kod Vas, odmah prestanite uzimati Zebinix i odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu, jer Vam može biti potrebna hitna medicinska pomoć:

- Stvaranje mjehurića po koži ili ljuštenje kože i/ili sluznica, osip, poteškoće gutanja ili disanja, oticanje usana, lica, vjeđa, grla ili jezika. Ovo mogu biti znakovi alergijske reakcije.

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba) nuspojave su:

- Osjećaj omaglice ili pospanosti

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba) nuspojave su:

- Osjećaj nestabilnosti ili osjećaj vrtnje ili plutanja;
- Mučnina ili povraćanje;
- Glavobolja;
- Proljev;
- Dvostruke slike ili zamućenje vida;
- Poteškoće koncentracije;
- Osjećaj nedostatka energije ili umora;
- Drhtavica;
- Osip kože;
- Pretrage krvi koje pokazuju da imate niske razine natrija u krvi;
- Smanjenje apetita;
- Poteškoće u spavanju;
- Poteškoće u koordinaciji pokreta (ataksija);
- Porast tjelesne težine.

Manje česte (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba) nuspojave su:

- Nespretnost;
- Alergija;
- Zatvor stolice;
- Napadaji;
- Nedovoljan rad štitnjače. Simptomi obuhvaćaju snižene razine tiroidnog hormona (utvrđene pretragama krvi), nepodnošenje hladnoće, veliki jezik, tanke i lomljive nokte ili kosu i nisku tjelesnu temperaturu;
- Problemi s jetrom (poput povišene razine jetrenih enzima);
- Visoki krvni tlak ili jako povišenje krvnog tlaka;
- Sniženi krvni tlak ili pad krvnog tlaka pri ustajanju;
- Pretrage krvi pokazuju smanjenje razine soli (uključujući kloride) u krvi ili smanjenje crvenih krvnih stanica;
- Dehidracija;
- Promjene kretanja oka, nejasna slika ili crveno oko;
- Padovi;
- Toplinske opekline;

- Loše pamćenje ili zaboravnost;
- Plač, depresivnost, nervoza ili zbunjenost, nedostatak interesa ili osjećaja;
- Nesposobnost govora ili pisanja ili razumijevanja govornog ili pisanog jezika;
- Uznemirenost;
- Smanjenje pozornosti/poremećaj hiperaktivnosti;
- Razdražljivost;
- Promjene raspoloženja ili halucinacije;
- Poteškoće govora;
- Krvarenje iz nosa;
- Bol u prsištu;
- Osjećaj trnaca i/ili utrnulosti u bilo kojem dijelu tijela;
- Migrena;
- Osjećaj žarenja;
- Poremećaj osjeta dodira;
- Smetnje osjeta mirisa;
- Zvonjenje u ušima;
- Poteškoće sa sluhom;
- Otekline nogu ili ruku;
- Žgaravica, nadražaj želuca, bol u trbuhu, nadimanja i nelagoda u trbuhu ili suha usta;
- Katranasta (tamna) stolica;
- Upaljeno zubno meso ili zubobolja;
- Znojenje ili suha koža;
- Svrbež;
- Promjene kože (npr. crvena koža);
- Ispadanje kose;
- Infekcija mokraćnih putova;
- Osjećaj opće slabosti, loše osjećanje ili zimica;
- Gubitak težine;
- Bolovi u mišićima, bol u udovima, slabost u mišićima;
- Poremećaj metabolizma kostiju;
- Povišenu razinu koštanih proteina;
- Naleti crvenila, hladni udovi;
- Spori ili nepravilni otkucaji srca;
- Osjećaj izrazite pospanosti;
- Sedacija;
- Neurološki poremećaj pokreta gdje se Vaši mišići stežu uzrokujući izvrtanje i ponavljajuće pokrete ili abnormalno držanje tijela. Simptomi su drhtanje, bolovi i grčevi;
- Toksičnost lijeka;
- Tjeskoba.

Nuspojave **nepoznate** učestalosti (učestalost nuspojava ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) su:

- Smanjenje broja krvnih pločica što povećava opasnost od krvarenja ili stvaranja modrica;
- Jaki bolovi u leđima i trbuhu (uzrokovani upalom gušterače);
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica što dovodi do lakše pojave infekcija;
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica što dovodi do lakše pojave infekcija;
- Crvenkaste mrlje nalik meti ili kružne mrlje često s mjehurom u sredini smještene po trupu, koža koja se ljušti, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima, crvene i otečene oči čemu prethodi vrućica i/ili simptomi slični gripi (Steven-johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza);
- U početku simptomi slični gripi, osip po licu koji se potom širi, visoka tjelesna temperatura, porast razine jetrenih enzima, odstupanja u rezultatima krvnih pretraga (eozinofilija), povećani limfni čvorovi

- i zahvaćenost drugih organa (osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima, poznata i kao DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek);
- Ozbiljne alergijske reakcije koje uzrokuju oteknuće lica, grla, šaka, stopala, skočnih zglobova ili potkoljenica;
- Koprivnjača (kožni osip praćen svrbežom);
- Letargija, smetenost, trzanje mišića ili značajno pogoršanje konvulzija (mogući simptomi niske razine natrija u krvi zbog neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (ADH)).

Uzimanje Zebinixa je povezano s nepravilnosti u EKG-u (elektrokardiogram) koja se zove produljeni PR interval. Mogu nastupiti nuspojave povezane s tim abnormalnim EKG nalazom (npr. padanje u nesvijest i usporenje otkucaja srca).

Postoje izvješća o poremećajima kosti uključujući osteopeniju i osteoporozu (stanjivanje kosti) te o lomovima uslijed uzimanja strukturno sličnih antiepileptičkih lijekova kao što je karbamazepin i oksakarbazepin. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako ste na dugotrajnom liječenju antiepilepticima, a imate osteoporozu i povijest bolesti ili uzimate steroide.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zebinix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zebinix sadrži

- Djelatna tvar je eslikarbazepinacetat. Jedna tableta sadrži 400 mg eslikarbazepinacetata.
- Pomoćne tvari su povidon K29/32, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat.

Kako Zebinix izgleda i sadržaj pakiranja

Zebinix 400 mg tablete su bijele, okrugle i bikonveksne. Tablete imaju utisnuto "ESL 400" na jednoj strani i urez na drugoj strani, promjera su 11 mm.

Tablete su pakirane u blistere u kartonskim kutijama, koje sadrže 7, 14 ili 28 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
tel: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka:

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

Portugal

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

France

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

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)

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)

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zebinix 600 mg tablete eslikarbazepinacetat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zebinix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zebinix
3. Kako uzimati Zebinix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zebinix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zebinix i za što se koristi

Zebinix sadrži djelatnu tvar eslikarbazepinacetat.

Zebinix spada u skupinu lijekova, antiepileptika, koji se koriste za liječenje epilepsije, stanja pri kojem se javljaju ponavljani napadaji.

Zebinix se primjenjuje:

- sam (kao monoterapija) u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom epilepsijom
- zajedno s drugim antiepilepticima (kao dodatna terapija) u odraslih bolesnika, adolescenata i djece starije od 6 godina koji imaju napadaje koji zahvaćaju jedan dio mozga (parcijalni napadaji). Ovi napadaji mogu, ali ne moraju biti praćeni napadajima koji zahvaćaju cijeli mozak (sekundarna generalizacija).

Zebinix Vam je propisao Vaš liječnik da bi se smanjio broj napadaja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zebinix

Nemojte uzimati Zebinix ako:

- ste alergični na eslikarbazepinacetat, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ili okskarbazepin, lijekove za liječenje epilepsije) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- imate određenu vrstu poremećaja srčanog ritma (atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zebinix.

Obavijestite odmah Vašeg liječnika ako:

- imate mjehuriće po koži ili Vam se ljušti koža i/ili sluznice, imate osip, smetnje gutanja ili smetnje disanja, oticanje usana, lica, vjeđa, grla ili jezika. Ovo bi mogli biti znakovi alergijske reakcije.
- ako bolujete od smetenosti, pogoršanja napadaja ili smanjene svijesti, koji mogu biti znakovi smanjene razine soli u krvi.

Molimo obavijestite Vašeg liječnika ako:

- imate problema sa bubrezima. Možda će Vaš liječnik morati prilagoditi dozu. Zebinix se ne preporučuje kod bolesnika sa teškim bolestima bubrega.
- ako imate probleme s jetrom. Zebinix se ne preporučuje u bolesnika s teškim bolestima jetre.
- ako uzimate bilo koji lijek, koji može izazvati nepravilnosti u EKG-u (elektrokardiogramu) nazvane produljenje PR intervala. Ako niste sigurni da li lijekovi koje uzimate mogu imati ovaj učinak, razgovarajte s Vašim liječnikom.
- ako bolujete od bolesti srca, kao što je zatajenje srca ili srčani udar ili imate bilo kakav poremećaj srčanog ritma.
- ako bolujete od napadaja, koji započinju sa široko rasprostranjenim električnim pražnjenjem koje uključuje obje strane mozga.

Mali broj osoba liječenih antiepilepticima imao je poriv za samoozljeđivanjem ili samoubilačke misli. Ako se ikada dogodi da imate takve misli dok uzimate Zebinix, odmah se obratite svom liječniku.

Zebinix može kod Vas prouzročiti omaglicu i/ili omamljenost, osobito na početku liječenja. Posebnu pozornost kod uzimanja Zebinixa treba posvetiti izbjegavanju slučajne ozljede, kao što je pad.

Budite posebno oprezni kada uzimate Zebinix:

Ozbiljne i potencijalno po život opasne kožne nuspojave uključujući Stevens-Johnsonov sindrom / toksičnu epidermalnu nekrolizu i osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), zabilježene su u bolesnika liječenih Zebinixom nakon stavljanja lijeka na tržište.

Ako se kod Vas javi ozbiljan osip ili drugi kožni simptomi (vidjeti dio 4), prestanite uzimati Zebinix i obratite se svome liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć.

U bolesnika koji su porijeklom iz kineskog naroda Han ili naroda Tai, rizik za pojavu ozbiljnih kožnih reakcija povezanih s primjenom karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može biti predviđen pomoću krvnih pretraga. Vaš bi Vas liječnik trebao obavijestiti ako su krvne pretrage neophodne prije početka uzimanja Zebinixa.

Djeca

Zebinix se ne smije davati djeci u dobi od 6 godina i mlađoj.

Drugi lijekovi i Zebinix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je za slučaj da neki od njih djeluju na učinak Zebinixa ili da Zebinix djeluje na njihov učinak.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- fenitoin (lijek za liječenje epilepsije) jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu.
- karbamazepin (lijek za liječenje epilepsije) jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu te se sljedeće nuspojave Zebinixa mogu javiti češće: dvostruke slike, abnormalna koordinacija pokreta i omaglica.
- hormonalna kontracepcijska sredstva (poput pilule za kontracepciju) jer Zebinix može smanjiti njihovu učinkovitost.
- simvastatin (lijek za smanjenje razine kolesterola) jer će možda biti potrebno prilagoditi Vašu dozu.
- rosuvastatin, lijek koji se koristi za smanjenje razine kolesterola.
- lijekove protiv zgrušavanja krvi - varfarin.

- antidepressive koji su inhibitori monoaminooksidaze (MAOI).
- nemojte uzimati okskarbazepin (lijek za liječenje epilepsije) sa Zebinixom jer nije poznato je li sigurno ove lijekove uzimati istodobno.

Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“ za savjet o kontracepciji.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se uzimati Zebinix ako ste trudni jer učinci Zebinixa na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati.

Ako planirate trudnoću, savjetujte se sa svojim liječnikom prije nego prekinete primjenjivati kontracepciju i prije nego zatrudnite. Liječnik će možda odlučiti promijeniti Vašu terapiju.

Podaci o primjeni eslikarbazepinacetata u trudnoći su ograničeni. Ispitivanja su pokazala povećani rizik od urođenih mana i probleme s neurološkim razvojem (razvojem mozga) u djece žena koje su uzimale lijekove protiv epilepsije, osobito ako su istodobno uzimale više antiepileptičkih lijekova.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, odmah to recite svom liječniku. Ne smijete prekinuti uzimanje lijeka sve dok to ne raspravite sa svojim liječnikom. Prekid uzimanja lijeka bez savjetovanja s liječnikom može uzrokovati napadaje koji mogu biti opasni za Vas i Vaše nerođeno dijete. Liječnik će možda odlučiti promijeniti Vašu terapiju.

Ako ste žena u dobi u kojoj možete zatrudnjati i ne planirate trudnoću, dok uzimate Zebinix morate primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije. Zebinix može utjecati na djelovanje hormonalnih kontraceptiva poput onih koji se uzimaju na usta („antibebi pilula“) i učiniti ih manje učinkovitima u sprječavanju trudnoće. Stoga se savjetuje da, dok uzimate Zebinix, koristite druge oblike sigurne i učinkovite kontracepcije. Savjetujte se sa svojim liječnikom o najprikladnijem vidu kontracepcije za Vas dok uzimate Zebinix. Ako prekinete liječenje Zebinixom, morate nastaviti s primjenom učinkovite metode kontracepcije sve do kraja tekućeg menstrualnog ciklusa.

Ako uzimate Zebinix tijekom trudnoće, za Vaše dijete također postoji rizik od problema s krvarenjem neposredno nakon porođaja. Liječnik može Vama i Vašem djetetu dati lijek koji će to spriječiti.

Dok uzimate Zebinix nemojte dojit. Nije poznato prelazi li u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zebinix može kod Vas izazvati osjećaj omaglice i omamljenosti i utjecati na Vaš vid, osobito na početku liječenja. Ako se ovo pojavi kod Vas, nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve.

3. Kako uzimati Zebinix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli

Doza kod započinjanja liječenja

400 mg jednom dnevno tijekom jednog ili dva tjedna, prije povećanja na dozu održavanja. Vaš liječnik će odlučiti, hoćete li ovu dozu uzimati jedan ili dva tjedna.

Doza održavanja

Uobičajena doza održavanja iznosi 800 mg jednom dnevno.

Ovisno o tome kako reagirate na Zebinix, doza se može povećati na 1200 mg jednom dnevno. Ako uzimate Zebinix sam, liječnik može smatrati da ćete imati koristi od doze od 1600 mg jednom dnevno.

Bolesnici s bolestima bubrega

Ako imate bolest bubrega, u pravilu će Vam se odrediti niža doza Zebinixa. Vaš liječnik će Vam odrediti točnu dozu. Zebinix se ne preporučuje ako imate tešku bolest bubrega.

Starije osobe (starije od 65 godina)

Ako ste osoba starije dobi i uzimate Zebinix sam, doza od 1600 mg za Vas nije prikladna.

Djeca starija od 6 godina

Doza kod započinjanja liječenja

Početna doza je 10 mg po kilogramu tjelesne težine jedanput dnevno tijekom jednog ili dva tjedna, prije povećanja na dozu održavanja.

Doza održavanja

Ovisno o odgovoru na Zebinix, doza se može povećati za 10 mg po kilogramu tjelesne težine u intervalima od jednog ili dva tjedna, do najviše 30 mg po kilogramu tjelesne težine. Maksimalna doza iznosi 1200 mg jedanput dnevno.

Djeca tjelesne težine >60 kg

Djeca tjelesne težine 60 kg i više trebaju uzimati doze jednake onima za odrasle.

Za liječenje djece može biti prikladniji drugi farmaceutski oblik ovog lijeka, npr. oralna suspenzija. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Način i put primjene

Zebinix se uzima kroz usta. Progutajte

tabletu uz čašu vode. Tablete Zebinix se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, tabletu možete zdrobiti i dodati maloj količini vode ili kaši od jabuke te odmah uzeti cijelu dozu.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Ako uzmete više Zebinixa nego što ste trebali

Ako ste greškom uzeli više Zebinixa nego što ste trebali, za Vas postoji rizik da dobijete više napadaja; ili možete osjećati da Vam srce udara nepravilno ili brže. Ako iskusite neki od gore navedenih simptoma odmah se obratite liječniku ili otiđite u hitni odjel bolnice. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka, kako bi liječnik znao što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Zebinix

Ako ste zaboravili uzeti tabletu, uzmite tabletu čim se sjetite i nastavite uobičajeno dalje. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

Ako prestanete uzimati Zebinix

Nemojte iznenada prestati uzimati tablete. Ako to učinite, izloženi ste riziku pojavljivanja više napadaja. Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo trebate uzimati Zebinix. Ako liječnik odluči prekinuti liječenje Zebinixom, doza će se postupno smanjivati. Važno je završiti liječenje kako je odredio Vaš liječnik ili se simptomi mogu pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave mogu biti vrlo ozbiljne. Ako nastupe kod Vas, odmah prestanite uzimati Zebinix i odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu, jer Vam može biti potrebna hitna medicinska pomoć:

- Stvaranje mjehurića po koži ili ljuštenje kože i/ili sluznica, osip, poteškoće gutanja ili disanja, oticanje usana, lica, vjeđa, grla ili jezika. Ovo mogu biti znakovi alergijske reakcije.

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba) nuspojave su:

- Osjećaj omaglice ili pospanosti.

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba) nuspojave su:

- Osjećaj nestabilnosti ili osjećaj vrtnje ili plutanja;
- Mučnina ili povraćanje;
- Glavobolja;
- Proljev;
- Dvostruke slike ili zamućenje vida;
- Poteškoće koncentracije;
- Osjećaj nedostatka energije ili umora;
- Drhtavica;
- Osip kože;
- Pretrage krvi koje pokazuju da imate niske razine natrija u krvi;
- Smanjenje apetita;
- Poteškoće u spavanju;
- Poteškoće u koordinaciji pokreta (ataksija);
- Porast tjelesne težine.

Manje česte (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba) nuspojave su:

- Nespretnost;
- Alergija;
- Zatvor stolice;
- Napadaji;
- Nedovoljan rad štitnjače. Simptomi obuhvaćaju snižene razine tiroidnog hormona (utvrđene pretragama krvi), nepodnošenje hladnoće, veliki jezik, tanke i lomljive nokte ili kosu i nisku tjelesnu temperaturu;
- Problemi s jetrom (poput povišene razine jetrenih enzima);
- Visoki krvni tlak ili jako povišenje krvnog tlaka;
- Sniženi krvni tlak ili pad krvnog tlaka pri ustajanju;
- Pretrage krvi pokazuju smanjenje razine soli (uključujući kloride) u krvi ili smanjenje crvenih krvnih stanica;
- Dehidracija;
- Promjene kretanja oka, nejasna slika ili crveno oko;
- Padovi;
- Toplinske opekline;
- Loše pamćenje ili zaboravnost;
- Plač, depresivnost, nervoza ili zbunjenost, nedostatak interesa ili osjećaja;

- Nesposobnost govora ili pisanja ili razumijevanja govornog ili pisanog jezika;
- Uznemirenost;
- Smanjenje pozornosti/poremećaj hiperaktivnosti;
- Razdražljivost;
- Promjene raspoloženja ili halucinacije;
- Poteškoće govora;
- Krvarenje iz nosa;
- Bol u prsištu;
- Osjećaj trnaca i/ili utrnulosti u bilo kojem dijelu tijela;
- Migrena;
- Osjećaj žarenja;
- Poremećaj osjeta dodira;
- Smetnje osjeta mirisa;
- Zvonjenje u ušima;
- Poteškoće sa sluhom;
- Otekline nogu ili ruku;
- Žgaravica, nadražaj želuca, bol u trbuhu, nadimanja i nelagoda u trbuhu ili suha usta;
- Katranasta (tamna) stolica;
- Upaljeno zubno meso ili zubobolja;
- Znojenje ili suha koža;
- Svrbež;
- Promjene kože (npr. crvena koža);
- Ispadanje kose;
- Infekcija mokraćnih putova;
- Osjećaj opće slabosti, loše osjećanje ili zimica;
- Gubitak težine;
- Bolovi u mišićima, bol u udovima, slabost u mišićima;
- Poremećaj metabolizma kostiju;
- Povišenu razinu koštanih proteina;
- Naleti crvenila, hladni udovi;
- Spori ili nepravilni otkucaji srca;
- Osjećaj izrazite pospanosti;
- Sedacija;
- Neurološki poremećaj pokreta gdje se Vaši mišići stežu uzrokujući izvrtanje i ponavljajuće pokrete ili abnormalno držanje tijela. Simptomi su drhtanje, bolovi i grčevi;
- Toksičnost lijeka;
- Tjeskoba.

Nuspojave **nepoznate** učestalosti (učestalost nuspojava ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) su:

- Smanjenje broja krvnih pločica što povećava opasnost od krvarenja ili stvaranja modrica;
- Jaki bolovi u leđima i trbuhu (uzrokovani upalom gušterače);
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica što dovodi do lakše pojave infekcija;
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica što dovodi do lakše pojave infekcija;
- Crvenkaste mrlje nalik meti ili kružne mrlje često s mjehurom u sredini smještene po trupu, koža koja se ljušti, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima, crvene i otečene oči čemu prethodi vrućica i/ili simptomi slični gripi (Steven-johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza);
- U početku simptomi slični gripi, osip po licu koji se potom širi, visoka tjelesna temperatura, porast razine jetrenih enzima, odstupanja u rezultatima krvnih pretraga (eozinofilija), povećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih organa (osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima, poznata i kao DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek);

- Ozbiljne alergijske reakcije koje uzrokuju oteknuće lica, grla, šaka, stopala, skočnih zgova ili potkoljenica;
- Koprivnjača (kožni osip praćen svrbežom);
- Letargija, smetenost, trzanje mišića ili značajno pogoršanje konvulzija (mogući simptomi niske razine natrija u krvi zbog neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (ADH)).

Uzimanje Zebinixa je povezano s nepravilnosti u EKG-u (elektrokardiogram) koja se zove produljeni PR interval. Mogu nastupiti nuspojave povezane s tim abnormalnim EKG nalazom (npr. padanje u nesvijest i usporenje otkucaja srca).

Postoje izvješća o poremećajima kosti uključujući osteopeniju i osteoporozu (stanjivanje kosti) te o lomovima uslijed uzimanja strukturno sličnih antiepileptičkih lijekova kao što je karbamazepin i oksakarbazepin. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako ste na dugotrajnom liječenju antiepilepticima, a imate osteoporozu u povijesti bolesti ili uzimate steroide.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zebinix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru, boci i kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zebinix sadrži

- Djelatna tvar je eslikarbazepinacetat. Jedna tableta sadrži 600 mg eslikarbazepinacetata.
- Pomoćne tvari su povidon K29/32, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat.

Kako Zebinix izgleda i sadržaj pakiranja

Zebinix 600 mg tablete su bijele i duguljaste. Tablete imaju utisnuto "ESL 600" na jednoj strani i urez na drugoj strani, dužine su 17,3 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Tablete su pakirane u blistere u kartonskim kutijama, koje sadrže 30 ili 60 tableta i u HDPE boce sa zatvaračem sigurnim za djecu, u kartonskim kutijama koje sadrže 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka:

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)

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

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

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zebinix 800 mg tablete eslikarbazepinacetat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zebinix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zebinix
3. Kako uzimati Zebinix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zebinix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zebinix i za što se koristi

Zebinix sadrži djelatnu tvar eslikarbazepinacetat.

Zebinix spada u skupinu lijekova, antiepileptika, koji se koriste za liječenje epilepsije, stanja pri kojem se javljaju ponavljani napadaji.

Zebinix se primjenjuje:

- sam (kao monoterapija) u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom epilepsijom
- zajedno s drugim antiepilepticima (kao dodatna terapija) u odraslih bolesnika, adolescenata i djece starije od 6 godina koji imaju napadaje koji zahvaćaju jedan dio mozga (parcijalni napadaji). Ovi napadaji mogu, ali ne moraju biti praćeni napadajima koji zahvaćaju cijeli mozak (sekundarna generalizacija).

Zebinix Vam je propisao Vaš liječnik da bi se smanjio broj napadaja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zebinix

Nemojte uzimati Zebinix ako:

- ste alergični na eslikarbazepinacetat, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ili okskarbazepin, lijekove za liječenje epilepsije) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- imate određenu vrstu poremećaja srčanog ritma (atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zebinix.

Obavijestite odmah Vašeg liječnika ako:

- imate mjehuriće po koži ili Vam se ljušti koža i/ili sluznice, imate osip, smetnje gutanja ili smetnje disanja, oticanje usana, lica, vjeđa, grla ili jezika. Ovo bi mogli biti znakovi alergijske reakcije.
- ako bolujete od smetenosti, pogoršanja napadaja ili smanjene svijesti, koji mogu biti znakovi smanjene razine soli u krvi.

Molimo obavijestite Vašeg liječnika ako:

- imate problema sa bubrežima. Možda će Vaš liječnik morati prilagoditi dozu. Zebinix se ne preporučuje kod bolesnika sa teškim bolestima bubrega.
- ako imate probleme s jetrom. Zebinix se ne preporučuje u bolesnika s teškim bolestima jetre.
- ako uzimate bilo koji lijek, koji može izazvati nepravilnosti u EKG-u (elektrokardiogramu) nazvane produljenje PR intervala. Ako niste sigurni da li lijekovi koje uzimate mogu imati ovaj učinak, razgovarajte s Vašim liječnikom.
- ako bolujete od bolesti srca, kao što je zatajenje srca ili srčani udar ili imate bilo kakav poremećaj srčanog ritma.
- ako bolujete od napadaja, koji započinju sa široko rasprostranjenim električnim pražnjenjem koje uključuje obje strane mozga.

Mali broj osoba liječenih antiepilepticima imao je poriv za samoozljeđivanjem ili samoubilačke misli. Ako se ikada dogodi da imate takve misli dok uzimate Zebinix, odmah se obratite svom liječniku.

Zebinix može kod Vas prouzročiti omaglicu i/ili omamljenost, osobito na početku liječenja. Posebnu pozornost kod uzimanja Zebinixa treba posvetiti izbjegavanju slučajne ozljede, kao što je pad.

Ozbiljne i potencijalno po život opasne kožne nuspojave uključujući Stevens-Johnsonov sindrom / toksičnu epidermalnu nekrolizu i osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), zabilježene su u bolesnika liječenih Zebinixom nakon stavljanja lijeka na tržište. Ako se kod Vas javi ozbiljan osip ili drugi kožni simptomi (vidjeti dio 4), prestanite uzimati Zebinix i obratite se svome liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć.

U bolesnika koji su porijeklom iz kineskog naroda Han ili naroda Tai, rizik za pojavu ozbiljnih kožnih reakcija povezanih s primjenom karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može biti predviđen pomoću krvnih pretraga. Vaš bi Vas liječnik trebao obavijestiti ako su krvne pretrage neophodne prije početka uzimanja Zebinixa.

Djeca

Zebinix se ne smije davati djeci u dobi od 6 godina i mlađoj.

Drugi lijekovi i Zebinix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je za slučaj da neki od njih djeluju na učinak Zebinixa ili da Zebinix djeluje na njihov učinak.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- fenitoin (lijek za liječenje epilepsije) jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu.
- karbamazepin (lijek za liječenje epilepsije) jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu te se sljedeće nuspojave Zebinixa mogu javiti češće: dvostruke slike, abnormalna koordinacija pokreta i omaglica.
- hormonalna kontracepcijska sredstva (poput pilule za kontracepciju) jer Zebinix može smanjiti njihovu učinkovitost.
- simvastatin (lijek za smanjenje razine kolesterola) jer će možda biti potrebno prilagoditi Vašu dozu.
- rosuvastatin, lijek koji se koristi za smanjenje razine kolesterola.
- lijekove protiv zgrušavanja krvi - varfarin.
- antidepressive koji su inhibitori monoaminooksidaze (MAOI).

- nemojte uzimati okskarbazepin (lijek za liječenje epilepsije) sa Zebinixom jer nije poznato je li sigurno ove lijekove uzimati istodobno.

Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“ za savjet o kontracepciji.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se uzimati Zebinix ako ste trudni jer učinci Zebinixa na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati.

Ako planirate trudnoću, savjetujte se sa svojim liječnikom prije nego prekinete primjenjivati kontracepciju i prije nego zatrudnite. Liječnik će možda odlučiti promijeniti Vašu terapiju.

Podaci o primjeni eslikarbazepinacetata u trudnoći su ograničeni. Ispitivanja su pokazala povećani rizik od urođenih mana i probleme s neurološkim razvojem (razvojem mozga) u djece žena koje su uzimale lijekove protiv epilepsije, osobito ako su istodobno uzimale više antiepileptičkih lijekova.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, odmah to recite svom liječniku. Ne smijete prekinuti uzimanje lijeka sve dok to ne raspravite sa svojim liječnikom. Prekid uzimanja lijeka bez savjetovanja s liječnikom može uzrokovati napadaje koji mogu biti opasni za Vas i Vaše nerođeno dijete. Liječnik će možda odlučiti promijeniti Vašu terapiju.

Ako ste žena u dobi u kojoj možete zatrudnjeti i ne planirate trudnoću, dok uzimate Zebinix morate primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije. Zebinix može utjecati na djelovanje hormonalnih kontraceptiva poput onih koji se uzimaju na usta („antibebi pilula“) i učiniti ih manje učinkovitima u sprječavanju trudnoće. Stoga se savjetuje da, dok uzimate Zebinix, koristite druge oblike sigurne i učinkovite kontracepcije. Savjetujte se sa svojim liječnikom o najprikladnijem vidu kontracepcije za Vas dok uzimate Zebinix. Ako prekinete liječenje Zebinixom, morate nastaviti s primjenom učinkovite metode kontracepcije sve do kraja tekućeg menstrualnog ciklusa.

Ako uzimate Zebinix tijekom trudnoće, za Vaše dijete također postoji rizik od problema s krvarenjem neposredno nakon porođaja. Liječnik može Vama i Vašem djetetu dati lijek koji će to spriječiti.

Dok uzimate Zebinix nemojte dojit. Nije poznato prelazi li u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zebinix može kod Vas izazvati osjećaj omaglice i omamljenosti i utjecati na Vaš vid, osobito na početku liječenja. Ako se ovo pojavi kod Vas, nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve.

3. Kako uzimati Zebinix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli

Doza kod započinjanja liječenja

400 mg jednom dnevno tijekom jednog ili dva tjedna, prije povećanja na dozu održavanja. Vaš liječnik će odlučiti, hoćete li ovu dozu uzimati jedan ili dva tjedna.

Doza održavanja

Uobičajena doza održavanja iznosi 800 mg jednom dnevno.

Ovisno o tome kako reagirate na Zebinix, doza se može povećati na 1200 mg jednom dnevno. Ako uzimate Zebinix sam, liječnik može smatrati da ćete imati koristi od doze od 1600 mg jednom dnevno.

Bolesnici s bolestima bubrega

Ako imate bolest bubrega, u pravilu će Vam se odrediti niža doza Zebinixa. Vaš liječnik će Vam odrediti točnu dozu. Zebinix se ne preporučuje ako imate tešku bolest bubrega.

Starije osobe (starije od 65 godina)

Ako ste osoba starije dobi i uzimate Zebinix sam, doza od 1600 mg za Vas nije prikladna.

Djeca starija od 6 godina

Doza kod započinjanja liječenja

Početna doza je 10 mg po kilogramu tjelesne težine jedanput dnevno tijekom jednog ili dva tjedna, prije povećanja na dozu održavanja.

Doza održavanja

Ovisno o odgovoru na Zebinix, doza se može povećati za 10 mg po kilogramu tjelesne težine u intervalima od jednog ili dva tjedna, do najviše 30 mg po kilogramu tjelesne težine. Maksimalna doza iznosi 1200 mg jedanput dnevno.

Djeca tjelesne težine >60 kg

Djeca tjelesne težine 60 kg i više trebaju uzimati doze jednake onima za odrasle.

Za liječenje djece može biti prikladniji drugi farmaceutski oblik ovog lijeka, npr. oralna suspenzija. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Način i put primjene

Zebinix se uzima kroz usta. Progutajte tabletu uz čašu vode.

Tablete Zebinix se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, tabletu možete zdrobiti i dodati maloj količini vode ili kaši od jabuke te odmah uzeti cijelu dozu.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Ako uzmete više Zebinixa nego što ste trebali

Ako ste greškom uzeli više Zebinixa nego što ste trebali, za Vas postoji rizik da dobijete više napadaja; ili možete osjećati da Vam srce udara nepravilno ili brže. Ako iskusite neki od gore navedenih simptoma odmah se obratite liječniku ili otiđite u hitni odjel bolnice. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka, kako bi liječnik znao što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Zebinix

Ako ste zaboravili uzeti tabletu, uzmite tabletu čim se sjetite i nastavite uobičajeno dalje. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

Ako prestanete uzimati Zebinix

Nemojte iznenada prestati uzimati tablete. Ako to učinite, izloženi ste riziku pojavljivanja više napadaja. Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo trebate uzimati Zebinix. Ako liječnik odluči prekinuti liječenje Zebinixom, doza će se postupno smanjivati. Važno je završiti liječenje kako je odredio Vaš liječnik ili se simptomi mogu pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka,, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Sljedeće nuspojave mogu biti vrlo ozbiljne. Ako nastupe kod Vas, odmah prestanite uzimati Zebinix i odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu, jer Vam može biti potrebna hitna medicinska pomoć:

- Stvaranje mjehurića po koži ili ljuštenje kože i/ili sluznica, osip, poteškoće gutanja ili disanja, oticanje usana, lica, vjeđa, grla ili jezika. Ovo mogu biti znakovi alergijske reakcije.

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba) nuspojave su:

- Osjećaj omaglice ili pospanosti.

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba) nuspojave su:

- Osjećaj nestabilnosti ili osjećaj vrtnje ili plutanja;
- Mučnina ili povraćanje;
- Glavobolja;
- Proljev;
- Dvostruke slike ili zamućenje vida;
- Poteškoće koncentracije;
- Osjećaj nedostatka energije ili umora;
- Drhtavica;
- Osip kože;
- Pretrage krvi koje pokazuju da imate niske razine natrija u krvi;
- Smanjenje apetita;
- Poteškoće u spavanju;
- Poteškoće u koordinaciji pokreta (ataksija);
- Porast tjelesne težine.

Manje česte (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba) nuspojave su:

- Nespretnost;
- Alergija;
- Zatvor stolice;
- Napadaji;
- Nedovoljan rad štitnjače. Simptomi obuhvaćaju snižene razine tiroidnog hormona (utvrđene pretragama krvi), nepodnošenje hladnoće, veliki jezik, tanke i lomljive nokte ili kosu i nisku tjelesnu temperaturu ;
- Problemi s jetrom (poput povišene razine jetrenih enzima);
- Visoki krvni tlak ili jako povišenje krvnog tlaka;
- Sniženi krvni tlak ili pad krvnog tlaka pri ustajanju;
- Pretrage krvi pokazuju smanjenje razine soli (uključujući kloride) u krvi ili smanjenje crvenih krvnih stanica;
- Dehidracija;
- Promjene kretanja oka, nejasna slika ili crveno oko;
- Padovi;
- Toplinske opekline;
- Loše pamćenje ili zaboravnost;
- Plač, depresivnost, nervoza ili zbunjenost, nedostatak interesa ili osjećaja;
- Nesposobnost govora ili pisanja ili razumijevanja govornog ili pisanog jezika;

- Uznemirenost;
- Smanjenje pozornosti/poremećaj hiperaktivnosti;
- Razdražljivost;
- Promjene raspoloženja ili halucinacije;
- Poteškoće govora;
- Krvarenje iz nosa;
- Bol u prsištu;
- Osjećaj trnaca i/ili utrnulosti u bilo kojem dijelu tijela;
- Migrena;
- Osjećaj žarenja;
- Poremećaj osjeta dodira;
- Smetnje osjeta mirisa;
- Zvonjenje u ušima;
- Poteškoće sa sluhom;
- Otekline nogu ili ruku;
- Žgaravica, nadražaj želuca, bol u trbuhu, nadimanja i nelagoda u trbuhu ili suha usta;
- Katranasta (tamna) stolica;
- Upaljeno zubno meso ili zubobolja;
- Znojenje ili suha koža;
- Svrbež;
- Promjene kože (npr. crvena koža);
- Ispadanje kose;
- Infekcija mokraćnih putova;
- Osjećaj opće slabosti, loše osjećanje ili zimica;
- Gubitak težine;
- Bolovi u mišićima, bol u udovima, slabost u mišićima;
- Poremećaj metabolizma kostiju;
- Povišenu razinu koštanih proteina;
- Naleti crvenila, hladni udovi;
- Spori ili nepravilni otkucaji srca;
- Osjećaj izrazite pospanosti;
- Sedacija;
- Neurološki poremećaj pokreta gdje se Vaši mišići stežu uzrokujući izvrtanje i ponavljajuće pokrete ili abnormalno držanje tijela. Simptomi su drhtanje, bolovi i grčevi;
- Toksičnost lijeka;
- Tjeskoba.

Nuspojave **nepoznate** učestalosti (učestalost nuspojava ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) su:

- Smanjenje broja krvnih pločica što povećava opasnost od krvarenja ili stvaranja modrica;
- Jaki bolovi u leđima i trbuhu (uzrokovani upalom gušterače);
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica što dovodi do lakše pojave infekcija.
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica što dovodi do lakše pojave infekcija;
- Crvenkaste mrlje nalik meti ili kružne mrlje često s mjehurom u sredini smještene po trupu, koža koja se ljušti, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima, crvene i otečene oči čemu prethodi vrućica i/ili simptomi slični gripi (Steven-johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza);
- U početku simptomi slični gripi, osip po licu koji se potom širi, visoka tjelesna temperatura, porast razine jetrenih enzima, odstupanja u rezultatima krvnih pretraga (eozinofilija), povećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih organa (osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima, poznata i kao DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek);

- Ozbiljne alergijske reakcije koje uzrokuju oteknuće lica, grla, šaka, stopala, skočnih zgova ili potkoljenica;
- Koprivnjača (kožni osip praćen svrbežom);
- Letargija, smetenost, trzanje mišića ili značajno pogoršanje konvulzija (mogući simptomi niske razine natrija u krvi zbog neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (ADH)).

Uzimanje Zebinixa je povezano s nepravilnosti u EKG-u (elektrokardiogram) koja se zove produljeni PR interval. Mogu nastupiti nuspojave povezane s tim abnormalnim EKG nalazom (npr. padanje u nesvijest i usporenje otkucaja srca).

Postoje izvješća o poremećajima kosti uključujući osteopeniju i osteoporozu (stanjivanje kosti) te o lomovima uslijed uzimanja strukturno sličnih antiepileptičkih lijekova kao što je karbamazepin i oksakarbazepin. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako ste na dugotrajnom liječenju antiepilepticima, a imate osteoporozu u povijesti bolesti ili uzimate steroide.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zebinix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru, boci i kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zebinix sadrži

- Djelatna tvar je eslikarbazepinacetat. Jedna tableta sadrži 800 mg eslikarbazepinacetata.
- Pomoćne tvari su povidon K29/32, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat.

Kako Zebinix izgleda i sadržaj pakiranja

Zebinix 800 mg tablete su bijele i duguljaste. Tablete imaju utisnuto "ESL 800" na jednoj strani i urez na drugoj strani, dužine su 19 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze..

Tablete su pakirane u blistere u kartonskim kutijama, koje sadrže 20, 30, 60 ili 90 tableta ili višestruka pakovanja koja sadrže 180 (2x90) tableta, i u HDPE boce sa zatvaračem sigurnim za djecu, u kartonskim kutijama koje sadrže 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugal

tel: +351 22 986 61 00

fax: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka:

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

България

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

Тел.: + 351 22 986 61 00

(Португалия)

Magyarország

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

Česká republika

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

Malta

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB

Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Deutschland

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB

Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Tel: +351 22 986 61 00

(Portugal)

Österreich

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

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

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zebinix 50 mg/ml oralna suspenzija eslikarbazepinacetat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zebinix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zebinix
3. Kako uzimati Zebinix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zebinix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zebinix i za što se koristi

Zebinix sadrži djelatnu tvar eslikarbazepinacetat.

Zebinix spada u skupinu lijekova, antiepileptika, koji se koriste za liječenje epilepsije, stanja pri kojem se javljaju ponavljani napadaji.

Zebinix se primjenjuje:

- sam (kao monoterapija) u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom epilepsijom
- zajedno s drugim antiepilepticima (kao dodatna terapija) u odraslih bolesnika, adolescenata i djece starije od 6 godina, koji imaju napadaje koji zahvaćaju jedan dio mozga (parcijalni napadaji). Ovi napadaji mogu, ali ne moraju biti praćeni napadajima koji zahvaćaju cijeli mozak (sekundarna generalizacija).

Zebinix Vam je propisao Vaš liječnik da bi se smanjio broj napadaja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zebinix

Nemojte uzimati Zebinix ako:

- ste alergični na eslikarbazepinacetat, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ili okskarbazepin, lijekove za liječenje epilepsije) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- imate određenu vrstu poremećaja srčanog ritma (atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zebinix.

Obavijestite odmah Vašeg liječnika ako:

- imate mjehuriće po koži ili Vam se ljušti koža i/ili sluznice, imate osip, smetnje gutanja ili smetnje disanja, oticanje usana, lica, vjeđa, grla ili jezika. Ovo bi mogli biti znakovi alergijske reakcije.
- ako bolujete od smetenosti, pogoršanja napadaja ili smanjene svijesti, koji mogu biti znakovi smanjene razine soli u krvi.

Molimo obavijestite Vašeg liječnika ako:

- imate problema sa bubrezima. Možda će Vaš liječnik morati prilagoditi dozu. Zebinix se ne preporučuje kod bolesnika sa teškim bolestima bubrega.
- ako imate probleme s jetrom. Zebinix se ne preporučuje u bolesnika s teškim bolestima jetre.
- ako uzimate bilo koji lijek, koji može izazvati nepravilnosti u EKG-u (elektrokardiogramu) nazvane produljenje PR intervala. Ako niste sigurni da li lijekovi koje uzimate mogu imati ovaj učinak, razgovarajte s Vašim liječnikom.
- ako bolujete od bolesti srca, kao što je zatajenje srca ili srčani udar ili imate bilo kakav poremećaj srčanog ritma.
- ako bolujete od napadaja, koji započinju sa široko rasprostranjenim električnim pražnjenjem koje uključuje obje strane mozga.

Mali broj osoba liječenih antiepilepticima imao je poriv za samoozljeđivanjem ili samoubilačke misli. Ako se ikada dogodi da imate takve misli dok uzimate Zebinix, odmah se obratite svom liječniku.

Zebinix može kod Vas prouzročiti omaglicu i/ili omamljenost, osobito na početku liječenja. Posebnu pozornost kod uzimanja Zebinixa treba posvetiti izbjegavanju slučajne ozljede, kao što je pad.

Budite posebno oprezni kada uzimate Zebinix:

Ozbiljne i potencijalno po život opasne kožne nuspojave uključujući Stevens-Johnsonov sindrom / toksičnu epidermalnu nekrolizu i osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), zabilježene su u bolesnika liječenih Zebinixom nakon stavljanja lijeka na tržište.

Ako se kod Vas javi ozbiljan osip ili drugi kožni simptomi (vidjeti dio 4), prestanite uzimati Zebinix i obratite se svome liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć.

U bolesnika koji su porijeklom iz kineskog naroda Han ili naroda Tai, rizik za pojavu ozbiljnih kožnih reakcija povezanih s primjenom karbamazepina ili kemijski srodnih spojeva može biti predviđen pomoću krvnih pretraga. Vaš bi Vas liječnik trebao obavijestiti ako su krvne pretrage neophodne prije početka uzimanja Zebinixa.

Djeca

Zebinix se ne smije davati djeci u dobi od 6 godina i mlađoj.

Drugi lijekovi i Zebinix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je za slučaj da neki od njih djeluju na učinak Zebinixa ili da Zebinix djeluje na njihov učinak.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- fenitoin (lijek za liječenje epilepsije) jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu.
- karbamazepin (lijek za liječenje epilepsije) jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu te se sljedeće nuspojave Zebinixa mogu javiti češće: dvostruke slike, abnormalna koordinacija pokreta i omaglica.
- hormonalna kontracepcijska sredstva (poput pilule za kontracepciju) jer Zebinix može smanjiti njihovu učinkovitost.

- simvastatin (lijek za smanjenje razine kolesterola) jer će možda biti potrebno prilagoditi Vašu dozu.
- rosuvastatin, lijek koji se koristi za smanjenje razine kolesterola.
- lijekove protiv zgrušavanja krvi - varfarin.
- antidepresive koji su inhibitori monoaminooksidaze (MAOI).
- nemojte uzimati okskarbazepin (lijek za liječenje epilepsije) sa Zebinixom jer nije poznato je li sigurno ove lijekove uzimati istodobno.

Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“ za savjet o kontracepciji.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se uzimati Zebinix ako ste trudni jer učinci Zebinixa na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati.

Ako planirate trudnoću, savjetujte se sa svojim liječnikom prije nego prekinete primjenjivati kontracepciju i prije nego zatrudnite. Liječnik će možda odlučiti promijeniti Vašu terapiju.

Podaci o primjeni eslikarbazepinacetata u trudnoći su ograničeni. Ispitivanja su pokazala povećani rizik od urođenih mana i probleme s neurološkim razvojem (razvojem mozga) u djece žena koje su uzimale lijekove protiv epilepsije, osobito ako su istodobno uzimale više antiepileptičkih lijekova.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, odmah to recite svom liječniku. Ne smijete prekinuti uzimanje lijeka sve dok to ne raspravite sa svojim liječnikom. Prekid uzimanja lijeka bez savjetovanja s liječnikom može uzrokovati napadaje koji mogu biti opasni za Vas i Vaše nerođeno dijete. Liječnik će možda odlučiti promijeniti Vašu terapiju.

Ako ste žena u dobi u kojoj možete zatrudnjeti i ne planirate trudnoću, dok uzimate Zebinix morate primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije. Zebinix može utjecati na djelovanje hormonalnih kontraceptiva poput onih koji se uzimaju na usta („antibebi pilula“) i učiniti ih manje učinkovitim u sprječavanju trudnoće. Stoga se savjetuje da, dok uzimate Zebinix, koristite druge oblike sigurne i učinkovite kontracepcije. Savjetujte se sa svojim liječnikom o najprikladnijem vidu kontracepcije za Vas dok uzimate Zebinix. Ako prekinete liječenje Zebinixom, morate nastaviti s primjenom učinkovite metode kontracepcije sve do kraja tekućeg menstrualnog ciklusa.

Ako uzimate Zebinix tijekom trudnoće, za Vaše dijete također postoji rizik od problema s krvarenjem neposredno nakon porođaja. Liječnik može Vama i Vašem djetetu dati lijek koji će to spriječiti.

Dok uzimate Zebinix nemojte dojit. Nije poznato prelazi li u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zebinix može kod Vas izazvati osjećaj omaglice i omamljenosti i utjecati na Vaš vid, osobito na početku liječenja. Ako se ovo pojavi kod Vas, nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve.

Zebinix sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) i sulfite

Zebinix oralna suspenzija sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) koji može uzrokovati alergijske reakcije (moguće zakašnjele) i sulfite koji u rijetkim slučajevima mogu uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

3. Kako uzimati Zebinix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli

Doza kod započinjanja liječenja

400 mg jednom dnevno tijekom jednog ili dva tjedna, prije povećanja na dozu održavanja. Vaš liječnik će odlučiti, hoćete li ovu dozu uzimati jedan ili dva tjedna.

Doza održavanja

Uobičajena doza održavanja iznosi 800 mg jednom dnevno.

Ovisno o tome kako reagirate na Zebinix, doza se može povećati na 1200 mg jednom dnevno. Ako uzimate Zebinix sam, liječnik može smatrati da ćete imati koristi od doze od 1600 mg jednom dnevno.

Bolesnici s bolestima bubrega

Ako imate bolest bubrega, u pravilu će Vam se odrediti niža doza Zebinixa. Vaš liječnik će Vam odrediti točnu dozu. Zebinix se ne preporučuje ako imate tešku bolest bubrega.

Starije osobe (starije od 65 godina)

Ako ste osoba starije dobi i uzimate Zebinix sam, doza od 1600 mg za Vas nije prikladna.

Djeca starija od 6 godina

Doza kod započinjanja liječenja

Početna doza je 10 mg po kilogramu tjelesne težine jedanput dnevno tijekom jednog ili dva tjedna, prije povećanja na dozu održavanja.

Doza održavanja

Ovisno o odgovoru na Zebinix, doza se može povećati za 10 mg po kilogramu tjelesne težine u intervalima od jednog ili dva tjedna, do najviše 30 mg po kilogramu tjelesne težine. Maksimalna doza iznosi 1200 mg jedanput dnevno.

Djeca tjelesne težine ≥ 60 kg

Djeca tjelesne težine 60 kg i više trebaju uzimati doze jednake onima za odrasle.

Za liječenje djece može biti prikladniji drugi farmaceutski oblik ovog lijeka, npr. oralna suspenzija. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Način i put primjene

Zebinix se uzima kroz usta.

Oralna suspenzija Zebinix može se uzimati s hranom ili bez nje.

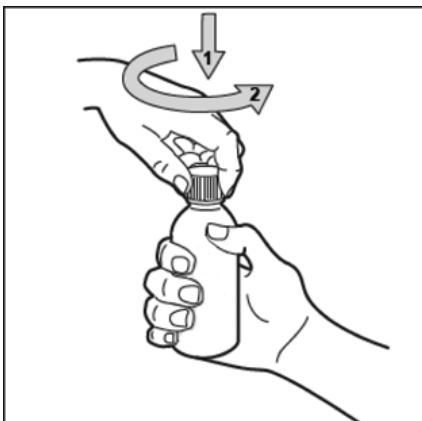
Prije uporabe dobro protresite.

Za uzimanje lijeka uvijek koristite priloženu štrcaljku za usta.

Upute za uporabu:

1. korak: Izvadite iz kutije bocu, štrcaljku za usta i nastavak

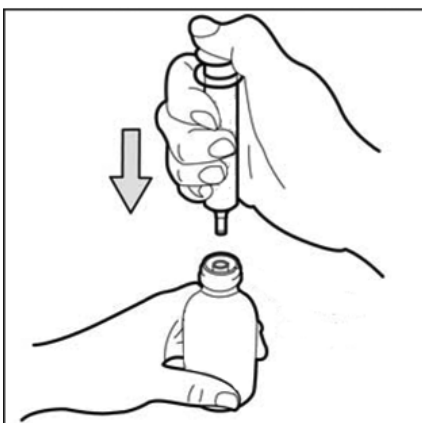
2. korak: Protresite bocu najmanje 10 sekundi i skinite zatvarač siguran za djecu tako da ga pritisnete prema dolje i zakrenete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu (na lijevo).



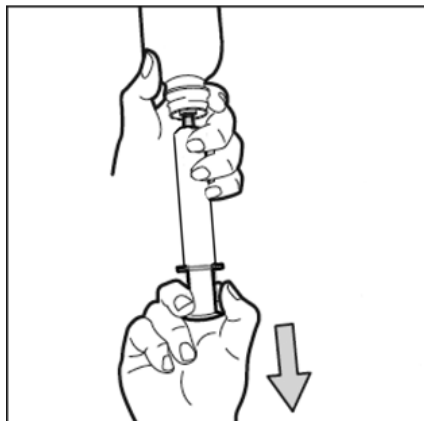
3. korak: Umetnite nastavak u otvor grla boce. Može će biti potrebno primijeniti pritisak kako bi se nastavak čvrsto umetnuo. Nakon što se jednom umetne, nastavak se više ne smije skidati s boce. Boca se može zatvoriti zatvaračem dok je nastavak još uvijek na svom mjestu.



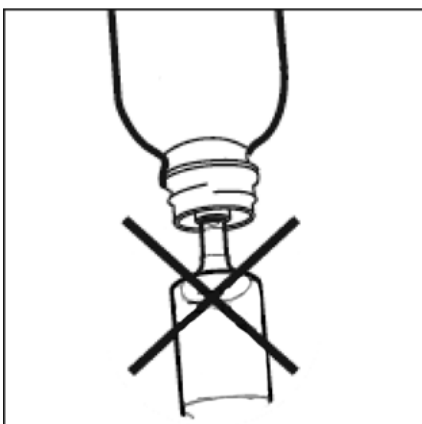
4. korak: Da biste olakšali postupak označite željeni volumen na štrcaljki pomicanjem klipa. Umetnite vrh štrcaljke za usta u otvor nastavka za bocu, držeći bocu uspravno. Pritisnite klip do kraja prema dolje. Time će se u boci stvoriti tlak koji će olakšati doziranje suspenzije tako da ona iz boce prijeđe u štrcaljku za usta.



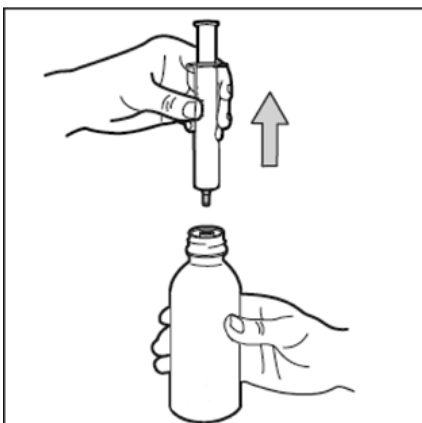
5. korak: Držeći štrcaljku za usta u mjestu, okrenite bocu naopako. Nježno povucite klip štrcaljke za usta do željenog volumena.



6. korak: Ako u štrcaljki za usta primijetite mjehuriće zraka, potisnite klip prema gore tek toliko da potpuno istisnete veće mjehuriće zraka. Nježno povucite klip prema nazad do doze koju Vam je propisao liječnik.



7. korak: Uspravite bocu i cijelu štrcaljku za usta izvadite iz boce. Pazite da dok vadite štrcaljku za usta ne pritisnete klip prema dolje.



8. korak: Vratite zatvarač na bocu i zakrenite ga u smjeru kazaljke na satu (prema desno).



9. korak: Štrcaljku za usta stavite u usta uz unutrašnju stranu obraza. Polako pritisnite klip i istisnite Zebinix u usta.

10. korak: Praznu štrcaljku za usta isperite nakon svake uporabe u čaši čiste vode. Postupak ispiranja ponovite 3 puta.

Bocu i štrcaljku za usta čuvajte zajedno u istoj kutiji do sljedeće uporabe.

Ako uzmete više Zebinixa nego što ste trebali

Ako ste greškom uzeli više Zebinixa nego što ste trebali, za Vas postoji rizik da dobijete više napadaja; ili možete osjećati da Vam srce udara nepravilno ili brže. Ako iskusite neki od gore navedenih simptoma odmah se obratite liječniku ili otiđite u hitni odjel bolnice. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka, kako bi liječnik znao što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Zebinix

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite tabletu čim se sjetite i nastavite uobičajeno dalje. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

Ako prestanete uzimati Zebinix

Nemojte iznenada prestati uzimati oralnu suspenziju. Ako to učinite, izloženi ste riziku pojavljivanja više napadaja. Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo trebate uzimati Zebinix. Ako liječnik odluči prekinuti liječenje Zebinixom, doza će se postupno smanjivati. Važno je završiti liječenje kako je odredio Vaš liječnik ili se simptomi mogu pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Sljedeće nuspojave mogu biti vrlo ozbiljne. Ako nastupe kod Vas, odmah prestanite uzimati Zebinix i odmah se obratite svom liječniku ili otiđite u bolnicu, jer Vam može biti potrebna hitna medicinska pomoć:

- Stvaranje mjehurića po koži ili ljuštenje kože i/ili sluznica, osip, poteškoće gutanja ili disanja, oticanje usana, lica, vjeđa, grla ili jezika. Ovo mogu biti znakovi alergijske reakcije.

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba) nuspojave su:

- Osjećaj omaglice ili pospanosti.

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba) nuspojave su:

- Osjećaj nestabilnosti ili osjećaj vrtnje ili plutanja;
- Mučnina ili povraćanje;
- Glavobolja;
- Proljev;
- Dvostruke slike ili замуćenje vida;
- Poteškoće koncentracije;
- Osjećaj nedostatka energije ili umora;
- Drhtavica;
- Osip kože;
- Pretrage krvi koje pokazuju da imate niske razine natrija u krvi;
- Smanjenje apetita;
- Poteškoće u spavanju;
- Poteškoće u koordinaciji pokreta (ataksija);
- Porast tjelesne težine.

Manje česte (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba) nuspojave su:

- Nespretnost;
- Alergija;
- Zatvor stolice;
- Napadaji;
- Nedovoljan rad štitnjače. Simptomi obuhvaćaju snižene razine tiroidnog hormona (utvrđene pretragama krvi), nepodnošenje hladnoće, veliki jezik, tanke i lomljive nokte ili kosu i nisku tjelesnu temperaturu;
- Problemi s jetrom (poput povišene razine jetrenih enzima);
- Visoki krvni tlak ili jako povišenje krvnog tlaka;
- Sniženi krvni tlak ili pad krvnog tlaka pri ustajanju;
- Pretrage krvi pokazuju smanjenje razine soli (uključujući kloride) u krvi ili smanjenje crvenih krvnih stanica;
- Dehidracija;
- Promjene kretanja oka, nejasna slika ili crveno oko;
- Padovi;
- Toplinske opekline;
- Loše pamćenje ili zaboravnost;
- Plač, depresivnost, nervoza ili zbunjenost, nedostatak interesa ili osjećaja;
- Nesposobnost govora ili pisanja ili razumijevanja govornog ili pisanog jezika;
- Uznemirenost;
- Smanjenje pozornosti/poremećaj hiperaktivnosti;
- Razdražljivost;
- Promjene raspoloženja ili halucinacije;
- Poteškoće govora;
- Krvarenje iz nosa;
- Bol u prsištu;
- Osjećaj trnaca i/ili utrnulosti u bilo kojem dijelu tijela;
- Migrena;
- Osjećaj žarenja;
- Poremećaj osjeta dodira;
- Smetnje osjeta mirisa;

- Zvonjenje u ušima;
- Poteškoće sa sluhom;
- Otekline nogu ili ruku;
- Žgaravica, nadražaj želuca, bol u trbuhu, nadimanja i nelagoda u trbuhu ili suha usta;
- Katranasta (tamna) stolica;
- Upaljeno zubno meso ili zubobolja;
- Znojenje ili suha koža;
- Svrbež;
- Promjene kože (npr. crvena koža);
- Ispadanje kose;
- Infekcija mokraćnih putova;
- Osjećaj opće slabosti, loše osjećanje ili zimica;
- Gubitak težine;
- Bolovi u mišićima, bol u udovima, slabost u mišićima;
- Poremećaj metabolizma kostiju;
- Povišenu razinu koštanih proteina;
- Naleti crvenila, hladni udovi;
- Spori ili nepravilni otkucaji srca;
- Osjećaj izrazite pospanosti;
- Sedacija;
- Neurološki poremećaj pokreta gdje se Vaši mišići stežu uzrokujući izvrtanje i ponavljajuće pokrete ili abnormalno držanje tijela. Simptomi su drhtanje, bolovi i grčevi;
- Toksičnost lijeka;
- Tjeskoba.

Nuspojave **nepoznate** učestalosti (učestalost nuspojava ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) su:

- Smanjenje broja krvnih pločica što povećava opasnost od krvarenja ili stvaranja modrica;
- Jaki bolovi u leđima i trbuhu (uzrokovani upalom gušterače);
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica što dovodi do lakše pojave infekcija;
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica što dovodi do lakše pojave infekcija;
- Crvenkaste mrlje nalik meti ili kružne mrlje često s mjehurom u sredini smještene po trupu, koža koja se ljušti, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima, crvene i otečene oči čemu prethodi vrućica i/ili simptomi slični gripi (Steven-johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza);
- U početku simptomi slični gripi, osip po licu koji se potom širi, visoka tjelesna temperatura, porast razine jetrenih enzima, odstupanja u rezultatima krvnih pretraga (eozinofilija), povećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih organa (osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima, poznata i kao DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek);
- Ozbiljne alergijske reakcije koje uzrokuju oteknuće lica, grla, šaka, stopala, skočnih zgova ili potkoljenica;
- Koprivnjača (kožni osip praćen svrbežom);
- Letargija, smetenost, trzanje mišića ili značajno pogoršanje konvulzija (mogući simptomi niske razine natrija u krvi zbog neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (ADH)).

Uzimanje Zebinixa je povezano s nepravilnosti u EKG-u (elektrokardiogram) koja se zove produljeni PR interval. Mogu nastupiti nuspojave povezane s tim abnormalnim EKG nalazom (npr. padanje u nesvijest i usporenje otkucaja srca).

Postoje izvješća o poremećajima kosti uključujući osteopeniju i osteoporozu (stanjivanje kosti) te o lomovima uslijed uzimanja strukturno sličnih antiepileptičkih lijekova kao što je karbamazepin i oksakarbazepin. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako ste na dugotrajnom liječenju antiepilepticima, a imate osteoporozu u povijesti bolesti ili uzimate steroide.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zebinix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon otvaranja boce, lijek ne smijete uzimati duže od 2 mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zebinix sadrži

- Djelatna tvar je eslikarbazepinacetat. Jedan ml oralne suspenzije sadrži 50 mg eslikarbazepinacetata.
- Drugi sastojci su ksantanska guma (E415), makrogol[100]stearat, metilparahidroksibenzoat (E218), saharinnatrij (E954), umjetna aroma tutti-frutti (sadrži maltodekstrin, propilenglikol, prirodne i umjetne arome i arapsku gumu (E414), maskirajuću aromu (sadrži propilenglikol, vodu i prirodne i umjetne arome) i pročišćena voda.

Kako Zebinix izgleda i sadržaj pakiranja

Zebinix 50 mg/ml je bjelkasta do bijela oralna suspenzija.

Oralna suspenzija je pakirana u bocama od smeđeg stakla s HDPE zatvaračem sigurnim za djecu i sadrže 200 ml oralne suspenzije, u kartonskim kutijama. Jedna kartonska kutija sadrži polipropilensku graduiranu štrcaljku od 10 ml i kopolimerni nastavak koji se utisne u grlo boce.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu/>.