

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 200 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg eszlikarbazepin-acetátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér, téglalap alakú tabletta, „ESL 200” vésett felirattal az egyik, bemetszéssel a másik oldalon, hossza 11 mm. A tabletta egyenlő dózisokra osztható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zebinix:

- szekunder generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális epilepsziás rohamok monoterápiában történő kezelésére javallott újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő felnőtteknél;
- szekunder generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére javallott felnőtteknél, serdülőknél és 6 évesnél idősebb gyermekeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

A Zebinix monoterápiaként vagy már folyamatban lévő antikonvulzív kezelés mellett alkalmazható. Az ajánlott kezdő dózis naponta egyszer 400 mg, amelyet egy vagy két hét után 800 mg napi egyszeri dózissra kell növelni. Az egyéni válaszreakció alapján a dózis napi egyszeri 1200 mg-ig emelhető (lásd 5.1 pont). Néhány monoterápiában kezelt betegnél előnyös lehet a napi egyszeri 1600 mg-os dózis (lásd 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 éves kor felett)

Idős betegek esetén az adag módosítása nem szükséges, ha a veseműködés zavartalan. Ez a dózis nem javasolt ennél a populációnál az 1600 mg-os monoterápia időseknél történő alkalmazására vonatkozó adatok mennyiségének nagymértékű korlátozottsága miatt.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegek és 6 évesnél idősebb gyermekek kezelésénél körültekintően kell eljárni, és a dózist a kreatinin-clearance (CL_{CR}) függvényében az alábbiak szerint kell beállítani:

- $CL_{CR} > 60$ ml/perc: nincs szükség dózismódosításra
- $CL_{CR} 30-60$ ml/perc: a kezdő dózis napi egyszeri 200 mg (vagy 5 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél) vagy másnaponként 400 mg (vagy 10 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél) 2 hétig, ezt követően napi egyszeri 400 mg-os adag (vagy 10 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél). A beteg egyéni válaszreakciójától függően azonban az adagot növelni lehet.

- $CL_{CR} < 30$ ml/perc: alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek az adatok elégtelensége miatt.

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek. Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.4 és 5.2 pont), ennél fogva alkalmazása ezeknél a betegeknek nem ajánlott.

Gyermekek és serdülők

6 évesnél idősebb gyermekek

Az ajánlott kezdő dózis naponta egyszer 10 mg/ttkg. Az egyéni válaszreakció alapján a dózist hetente vagy kéthetente kell növelni 10-30 mg/ttkg-os lépésekben. A maximális dózis napi egyszeri 1200 mg (lásd 5.1 pont).

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekeknek a felnőtteknél alkalmazottal megegyező dózist kell adni.

Az eszlikarbazepin-acetát biztonságosságát és hatásosságát 6 éves vagy ennél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Zebinix bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Azon betegek esetében, akik nem tudják lenyelni az egész tablettát, közvetlenül az alkalmazás előtt a tablettát össze lehet törni és össze lehet keverni vízzel vagy pépes ételekkel, mint pl. almaszósszal, és szájon át kell alkalmazni.

Készítmények közötti váltás

A tablettára és a szuszpenzióra vonatkozó összehasonlító biohasznosulási adatok alapján megengedett a betegek egyik gyógyszerformáról a másikra történő átállítása.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb karboxamid-származékkal (például karbamazepin, oxkarbazepin), vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Másod- vagy harmadfokú atrioventricularis (AV) blokk.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok

Számos javallat kapcsán számoltak be öngyilkossági gondolatokról és öngyilkos magatartásról epilepszia elleni hatóanyaggal kezelt betegek esetében. Az epilepszia elleni gyógyszereket vizsgáló randomizált, placebokontrollos vizsgálatok metaanalízise szintén az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás kismértékben megnövekedett kockázatát mutatta. E kockázat mechanizmusa ismeretlen, és a rendelkezésre álló adatok az eszlikarbazepin-acetát esetén nem zárják ki az emelkedett kockázat lehetőségét. Ezért a betegeknek monitorozni kell az öngyilkossági gondolatokkal és magatartással kapcsolatos tüneteket, és mérlegelni kell a megfelelő kezelést. A betegeknek (és gondviselőjüknek) javasolni kell, hogy öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelentkezése esetén forduljanak orvoshoz.

Idegrendszeri zavarok

Az eszlikarbazepin-acetáttal kapcsolatba hozható bizonyos központi idegrendszeri mellékhatásokkal, mint például a szédülés és az aluszékonyság, amelyek növelhetik a véletlen sérüléseknek az előfordulását.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A várható epilepsziás rohamok gyakoriságának minimálisra csökkentése érdekében a Zebinix alkalmazásának megszakításakor fokozatos megvonás javasolt.

Bőrreakciók

Az epilepsziás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a Zebinix-szel kezelt betegek összpopulációjának 1,2%-ánál mellékhatásként bőrkiütést tapasztaltak. Urticaria és angioödéma eseteket jelentettek a Zebinix-xel kezelt betegeknél. A túlérzékenységi/anafilaxiás reakciókkal összefüggésben a gégére terjedő angioödéma halálos lehet. Ha túlérzékenységre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, az eszlikarbazepin-acetát kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelést kell kezdeni.

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be, amelyek életveszélyesek vagy halálosak lehetnek. A kezelés felírásakor a betegeket fel kell világosítani a társuló jelekről és tünetekről, és szorosan ellenőrizni kell őket a bőrreakciók kialakulása szempontjából. Ha ezekre utaló jelek vagy tünetek jelennek meg, a Zebinix-kezelést azonnal le kell állítani, és mérlegelni kell alternatív kezelés alkalmazását (adott esetben). Ha a betegeknél ilyen reakciók alakulnak ki, a Zebinix-kezelést később sem szabad újra elkezdeni.

A HLA-B* 1502 allél – a han kínai és thai, valamint a más, ázsiai eredetű populációkban

A han kínai és a thai eredetű alanyoknál a HLA-B* 1502 jelenléte szoros összefüggésben volt a Stevens–Johnson-szindrómának (SJS) nevezett súlyos bőrreakció kialakulásának a kockázatával a karbamazepin-kezelés során. Az eszlikarbazepin-acetát és a karbamazepin szerkezeti hasonlósága alapján elméletileg lehetséges, hogy azoknál a betegeknél, akiknél jelen van a HLA-B* 1502, az eszlikarbazepin-acetát kezelés után a Stevens–Johnson-szindróma (SJS) kialakulásának a kockázata is fennállhat. A HLA-B* 1502 relatív gyakorisága a han kínai és a thai populációk esetében 10% körüli. Amennyiben lehetséges, ezeknél az alanyoknál a karbamazepinnel vagy a kémiaiilag hasonló hatóanyagokkal történő kezelést megelőzően szűrni kell az allél jelenlétét. Ha az ilyen etnikai származású betegeknél a HLA-B* 1502 allél vizsgálat pozitív, az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása abban az esetben mérlegelhető, ha előnyei vélhetően meghaladják a kockázatokat. Mivel ez az allél jelen van más ázsiai populációkban is (pl. 15% fölött a Fülöp-szigeteken és Malajziában), mérlegelhető a veszélyeztetett populációknál a HLA-B* 1502 jelenlétének genetikai vizsgálata.

A HLA-A* 3101 allél az európai származású és a japán populációkban

Bizonyos rendelkezésre álló adatok alapján arra lehet következtetni, hogy az európai származású, valamint a japán betegeknél a HLA-A* 3101 a karbamazepin-indukálta cutan mellékhatások, köztük a Stevens–Johnson-szindróma [SJS], a toxikus epidermalis necrolysis [TEN], az eozinofíliával járó gyógyszer okozta bőrkiütés (DRESS), valamint a kevésbé súlyos akut, generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) és a maculopapularis bőrkiütés fokozott kockázatával jár.

A HLA-A* 3101 allél gyakorisága tág intervallumban változik a különböző etnikai populációkban. A HLA-A* 3101 allél prevalenciája 2 és 5% között van az európai populációkban, viszont 10% körüli a japán populációkban.

A HLA-A* 3101 allél jelenléte növelheti a (többnyire kevésbé súlyos) karbamazepin-indukálta bőrreakciók kialakulásának a kockázatát a teljes populációban mért 5,0%-ról 26,0%-ra az európai származású alanyok esetében, míg hiánya a kockázatot 5,0%-ról 3,8%-ra csökkentheti.

Nincs elegendő adat, ami alátámasztaná azt a javaslatot, hogy a karbamazepinnel vagy a kémiaiilag hasonló vegyületekkel történő kezelés elkezdése előtt a betegeknél szűrni kell a HLA-A* 3101 jelenlétét.

Ha az európai származású vagy japán eredetű beteg ismerten HLA-A* 3101 allél pozitív, a karbamazepin vagy a kémiaiilag hasonló vegyületek alkalmazása akkor mérlegelhető, ha az előnyök vélhetően meghaladják a kockázatokat.

Hyponatraemia

Zebinix-szel kezelt betegek 1,5%-ánál jelentettek mellékhatásként hyponatraemiát. A hyponatraemia a legtöbb esetben tünetmentes, azonban olyan klinikai tünetek kísérhetik, mint például a rohamok súlyosbodása, a zavartság és a csökkent tudatállapot. A hyponatraemia gyakorisága megnőtt az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésével. Hyponatraemiát okozó, már meglevő vesebetegségben szenvedő betegeknél vagy önmagában hyponatraemiát okozó gyógyszerekkel (pl. vízhajtók, dezmozpresszin, karbamazepin) egyidejűleg kezelt betegeknél az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés alatt, illetve azt megelőzően ellenőrizni kell a szérumnátriumszintet. A szérumnátriumszintet a hyponatraemiára utaló klinikai tünetek megjelenése esetén is meg kell határozni. Ettől eltekintve, a nátriumszintet rutin laboratóriumi vizsgálat során is meg kell állapítani. Ha klinikailag jelentős hyponatraemia alakul ki, az eszlikarbazepin-acetát kezelést abba kell hagyni.

PR-távolság

Eszlikarbazepin-acetáttal végzett klinikai vizsgálatok során a PR-távolság meghosszabbodását észlelték.

A PR-távolság meghosszabbodásával járó betegségben (pl. alacsony tiroxinszint, szívingerületvezetési rendellenességek) szenvedő betegeknél, vagy egyidejűleg alkalmazott, a PR-távolság meghosszabbodásával járó gyógyszeres kezelés esetén körültekintően kell eljárni.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésénél körültekintően kell eljárni, és a dózist a kreatinin-clearance alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akik esetében a $CL_{CR} < 30$ ml/perc, az adatok elégtelensége miatt a készítmény alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Mivel a klinikai adatok az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozottak, a súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan pedig hiányoznak a farmakokinetikai és klinikai adatok, az eszlikarbazepin-acetát alkalmazásakor körültekintően kell eljárni az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, illetve alkalmazása nem javasolt a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az eszlikarbazepin-acetát nagymértékben eszlikarbazepinné alakul, amely főleg glükuronidáció útján ürül. *In vitro* körülmények között az eszlikarbazepin a CYP3A4 és az UDP-glükuronil-transzferáz gyenge induktora. *In vivo* az eszlikarbazepin indukáló hatást mutatott azoknak a gyógyszereknek a metabolizmusára, amelyek főként CYP3A4 metabolizmuson keresztül ürülnek (pl. szimvasztatin). Így, az eszlikarbazepin-acetáttal való együttadás esetén a dózis növelésére lehet szükség az olyan gyógyszerek esetében, amelyek főként a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak. *In vivo* az eszlikarbazepin indukáló hatással lehet azoknak a gyógyszereknek a metabolizmusára, amelyek az UDP-glükuronil-transzferázok által végzett konjugációval ürülnek. A Zebinix-kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor, vagy az adag megváltoztatásakor 2-3 hétbe telhet, amíg az enzimaktivitás beáll az új szintre. Ezt a késleltetést figyelembe kell venni abban az esetben, ha a Zebinix alkalmazása közvetlenül azelőtt, vagy egyidejűleg történt olyan gyógyszerkészítményekkel, amelyek esetében a

Zebinix készítménnyel való együttes adáskor dózismódosításra van szükség. Az eszlikarbazepin gátolja a CYP2C19 hatását. Ennélfogva gyógyszerkölsönhatás fordulhat elő a magas dózisú eszlikarbazepin-acetátnak olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazása esetén, amelyek főleg a CYP2C19 segítségével metabolizálódnak (pl. fenitoin).

Kölsönhatás egyéb epilepszia elleni gyógyszerrel

Karbamazepin

Egy egészséges alanyokkal végzett vizsgálatban, napi egyszeri 800 mg eszlikarbazepin-acetát és napi kétszer 400 mg karbamazepin egyúttadása eredményeként átlagosan 32%-kal csökkent az aktív metabolit, az eszlikarbazepin expozíciója, valószínűleg a glükuronidáció indukciója következtében. A karbamazepin vagy aktív metabolitja, a karbamazepin-epoxid expozíció változását nem észlelték. Az egyéni válaszreakciótól függően a karbamazepinnel való egyúttadás esetén a eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésére lehet szükség. A betegeken végzett vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy az együttes kezelés megnövelte a következő mellékhatások kockázatát: diplopia, koordinációs zavar és szédülés. Nem zárható ki a karbamazepin és az eszlikarbazepin-acetát együttes adása által okozott specifikus mellékhatások kockázatának növekedése.

Fenitoin

Egészségeseken végzett vizsgálatban, napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát és fenitoin egyúttadása eredményeként, valószínűleg a glükuronidáció indukciója következtében, átlagosan 31-33%-kal csökkent az aktív metabolit, az eszlikarbazepin expozíciója, valamint átlagosan 31-35%-kal nőtt a fenitoiné, amely valószínűleg a CYP2C19 gátlásának tudható be. Az egyéni válaszreakciótól függően az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésére, míg a fenitoin dózisának csökkentésére lehet szükség.

Lamotrigin

Az eszlikarbazepin és a lamotrigin számára egyaránt a legjelentősebb metabolizációs út a glükuronidáció, ennélfogva interakció kialakulása várható. Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban azonban a napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása kisebb átlagos farmakokinetikai interakciót mutatott (a lamotrigin expozíciója 15%-kal csökkent) az eszlikarbazepin és a lamotrigin között, következésképpen dózismódosításra nincs szükség. Az egyének közötti variabilitás miatt azonban a hatás klinikai szempontból fontos lehet néhány alanyánál.

Topiramát

Egészséges alanyokon végzett vizsgálatban napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetátot topiramáttal egyúttesen alkalmazva az eszlikarbazepin expozíciója nem változott jelentősen, míg a topiramát expozíciója 18%-kal csökkent, valószínűleg a topiramát csökkent biohasznosulásának következtében. Dózismódosítás nem szükséges.

Valproát és levetiracetám

Felnőtt epilepsziás betegeken végzett III. fázisú vizsgálatok populációs farmakokinetikai analízise során azt mutatták ki, hogy a valproáttal vagy levetiracetámmal való együttes adás nem befolyásolta az eszlikarbazepin expozícióját, de ezt hagyományos gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokkal nem ellenőrizték.

Oxkarbazepin

Az eszlikarbazepin-acetát egyúttadása oxkarbazepinnel nem javasolt, mivel ez az aktív metabolitokkal szembeni túlzott expozíciót eredményezhet.

Egyéb gyógyszerek

Orális fogamzásgátlók

Kombinált orális fogamzásgátlót szedő nőknél napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a levonorgesztrel és etinilösztadiol szisztémás expozíciója 37%-kal, illetve 42%-kal csökkent, amelyet valószínűleg a CYP3A4-indukció okozott. Ezért a fogamzóképes nőknek hatékony

fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zebinix-kezelés alatt, és a kezelés abbahagyását követően a folyamatban levő menstruációs ciklus végéig (lásd 4.6 pont).

Szimvasztatin

Egy egészséges alanyokkal végzett vizsgálat a napi egyszeri, 800 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a szimvasztatin szisztémás expozíciójának átlagosan 50%-os csökkenését mutatta, amelyet valószínűleg a CYP3A4-indukciója okozott. Az eszlikarbazepin-acetáttal való együttadás esetén a szimvasztatin dózis növelésére lehet szükség.

Rozuvasztatin

Napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a rozuvasztatin szisztémás expozíciója átlagosan 36-39%-kal csökkent. A csökkenés mechanizmusa nem ismert, de önmagában a rozuvasztatin transzporter aktivitása interferenciájának vagy kombinációban a saját anyagcseréje indukálásának lehet tulajdonítható. Mivel az expozíció és a gyógyszer hatása közötti összefüggés nem tisztázott, ajánlott monitorozni a kezelésre adott választ (pl. koleszterinszint).

Warfarin

Warfarinnal történő napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát együttes adása kismértékű (23%), de statisztikailag szignifikáns S-warfarin expozícióbeli csökkenést mutatott. Az R-warfarin farmakokinetikájára vagy a véralvadásra nem volt hatással. A kölcsönhatásokban mutatkozó egyénenkénti variabilitás miatt azonban különös figyelmet kell fordítani az INR-monitorozásra, az együttesen alkalmazott warfarin és eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés bevezetésének és befejezésének első heteiben.

Digoxin

Egészséges alanyokon végzett vizsgálatban a napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetátnak nem volt hatása a digoxin farmakokinetikájára, amely azt sugallja, hogy az eszlikarbazepinnek nincs hatása a P-glikoprotein transzporterre.

Monoamino-oxidáz gátlók (MAOI)

Az eszlikarbazepin-acetát és a triciklusos antidepresszánsok szerkezeti hasonlósága alapján elméletileg lehetséges az eszlikarbazepin és a monoamino-oxidáz gátlók közötti interakció.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az epilepsziával és az epilepszia elleni gyógyszerrel általában összefüggő kockázat

Kimutatták, hogy epilepsziában szenvedő, antiepileptikus kezelést alkalmazó nőbeteg utódjánál a születési rendellenesség gyakorisága kétszer-háromszor nagyobb volt, mint az átlagpopuláció megközelítően 3%-os aránya. Leggyakrabban nyúlajakról, cardiovascularis és idegcsőzáródási rendellenességekről számoltak be. Minden olyan fogamzóképes nőbeteget, aki antiepileptikus kezelésben részesül, különösen azokat, akiknek szándékukban áll teherbe esni, illetve akik terhesek, szakorvosi tanáccsal kell ellátni a rohamok és az antiepileptikus kezelés magzatra irányuló lehetséges kockázatáról. Az antiepileptikus gyógyszeres (AED) kezelés hirtelen abbahagyása kerülendő, mivel ez olyan rohamokhoz vezethet, amelyek komoly következményekkel járhatnak a nőbetegre és a születendő gyermekre nézve.

Az epilepszia kezelésére terhesség ideje alatt lehetőleg monoterápia preferált, mert több AED-vel végzett terápiánál, az asszociált AED-ktől függően, magasabb lehet a magzati fejlődési rendellenességek kockázata, mint monoterápiánál.

Antiepileptikus kezelést alkalmazó epilepsziás anyák gyermekeinél megfigyeltek idegrendszeri fejlődési rendellenességeket. Erről a kockázatról az eszlikarbazepin-acetát vonatkozásában nem állnak rendelkezésre adatok.

Fogamzóképes nőbetegek/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőbetegeknek az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés ideje alatt megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Az eszlikarbazepin-acetát az orális fogamzásgátlók hatékonyságát hátrányosan befolyásolja. Ezért a kezelés ideje alatt és a kezelés megszüntetését követően a folyamatban levő menstruációs ciklus végéig más alternatív, hatásos és biztonságos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni. Fogamzóképes nőbetegek esetében tanácsadást kell nyújtani egyéb megbízható fogamzásgátló módszerek alkalmazását illetően. Legalább egy megbízható fogamzásgátlási módszer (például méhen belüli fogamzásgátló eszköz) vagy két egymást kiegészítő fogamzásgátlási módszer – ideértve a barriermódszert – alkalmazandó. Minden egyes esetben mérlegelni kell az egyéni körülményeket, bevonva a beteget a beszélgetésbe, amikor a fogamzásgátló módszert megválasztják.

Az eszlikarbazepin-acetáthoz kapcsolódó kockázatok

Terhes nőknél történő alkalmazásra kevés az adat az eszlikarbazepin-acetát tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd Termékenység, 5.3 pont). Emberek esetében a kockázat (ideértve a jelentős magzati fejlődési rendellenességek, az idegrendszeri fejlődési rendellenességek és egyéb termékenységi toxikus hatások kockázatát) ismeretlen.

Az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása terhesség ideje alatt mellőzendő; kivéve, ha – az alkalmas alternatív kezelési lehetőségek alapos számbavételét követően – úgy ítélik meg, hogy az abból származó előny meghaladja az abban rejlő kockázatokat.

Olyan eszlikarbazepin-acetátot szedő nőknél, akik terhesek, vagy szándékukban áll teherbe esni, a Zebinix alkalmazását körültekintően újra kell értékelni. Minimális effektív dózist kell alkalmazni és, amennyiben lehetséges, legalább a terhesség első három hónapjában a monoterápiát kell előnyben részesíteni. A betegeket tájékoztatni kell a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatának lehetőségéről, és lehetővé kell tenni számukra a születés előtti vizsgálatot.

Megfigyelés és megelőzés

Az epilepszia elleni gyógyszerek hozzájárulhatnak a folsavhiányhoz, amely a foetus fejlődési rendellenesség egyik lehetséges oka. A terhesség alatt és azt megelőzően folsavpótlás javasolt. Mivel a pótlás hatásossága nem bizonyított, különleges, születést megelőző vizsgálat ajánlható még a folsavpótlással kezelt nőbetegeknek is.

Újszülöttnél

Újszülöttnél epilepszia elleni gyógyszerek által okozott véralvadási zavarokról számoltak be. Elővigyázatosságból preventív intézkedésként a terhesség utolsó néhány hetében és az újszülöttnél K₁-vitamint kell adni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eszlikarbazepin-acetát / az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek kimutatták, hogy az eszlikarbazepin kiválasztódott az anyatejbe. Mivel nem zárható ki, hogy az eszlikarbazepin-acetát veszélyes az anyatejjel táplált gyermekekre nézve, az eszlikarbazepin-acetát-kezelés alatt nem szabad szoptatni.

Termékenység

Nincsenek adatok az eszlikarbazepin-acetát humán termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan. Az állatokon végzett vizsgálatok fertilitás-károsodást mutattak ki az eszlikarbazepin-acetát kezelést követően (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zebinix kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Egyes betegek szédülést, aluszékonyságot vagy látászavart tapasztalhatnak, különösen a kezelés megkezdésekor. Ezért tájékoztatni kell a betegeket, hogy a gépek kezeléséhez vagy járművek vezetéséhez szükséges fizikai és/vagy szellemi képességeik romolhatnak, és azt kell javasolni, hogy addig ne végezzenek ilyen tevékenységet, amíg ki nem derül, hogy e képességeik érintettek-e.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban (adjuváns kezelés és monoterápia) 2434, parciális epilepsziás rohamban szenvedő beteget (1983 felnőtt és 451 gyermek) kezeltek eszlikarbazepin-acetáttal, és ezeknek a betegeknek az 51%-ánál tapasztaltak mellékhatást.

A mellékhatások intenzitása általában enyhe és közepesen súlyos volt, és túlnyomórészt az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés első heteiben jelentkezett.

A Zebinix esetében azonosított kockázatok főként a gyógyszerosztállyal kapcsolatos, dóziszfüggő nemkívánatos hatások. A placebokontrollos, adjuváns kezelést alkalmazó, felnőtt epilepsziás betegekkel végzett vizsgálatokban, illetve egy, az eszlikarbazepin-acetátot és a szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepint összehasonlító, aktív kontrollos, monoterápiát alkalmazó vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: szédülés, aluszékonyság, fejfájás és hányinger. A mellékhatások többségét mindkét csoportban a betegek kevesebb mint 3%-ánál jelentették.

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

A klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni surveillance során az eszlikarbazepin-acetáttal tapasztalt mellékhatásokat az alábbi táblázat ismerteti.

A mellékhatásokat a következők megállapodás szerint osztályozták: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerültek megadásra.

1. táblázat: A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni követés során a Zebinix-kezeléssel összefüggő mellékhatások

Szervrendszerenkénti osztályozás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Anaemia	Thrombocytopenia, leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Hiperszenzitivitás	
Endokrin betegségek és tünetek			Hypothyreosis	

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hyponatraemia, csökkent étvágy	Elektrolit egyensúlyhiány, dehidratáció, hypochloraemia	Nem megfelelő ADH-szekrécióra jellemző tünetegyüttes a következő jelekkel és tünetekkel: levertség, hányinger, szédülés, a szérum (vér) ozmolalitásának csökkenése, hányás, fejfájás, zavartság vagy egyéb neurológiai jelek és tünetek.
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	Pszichotikus zavar, apathia, depressio, idegesség, agitatio, ingerlékenység, figyelem hiány/hiperaktivitás, zavarodottság, hangulatingadozás, sírás, pszichomotoros retardáció, szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés, aluszékony-ság	Fejfájás, figyelem-zavar, tremor, ataxia, egyensúlyzavar	Koordinációs zavar, memóriazavar, amnesia, hypersomnia, szedáltság, aphasia, dysaesthesia, dystonia, letargia, parosmia, cerebellaris syndroma, convulsio, perifériás neuropathia, nystagmus, beszédzavar, dysarthria, égető érzés, paraesthesia, migrén	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia, homályos látás	Látásromlás, oscillopsia, binokuláris szemmozgászavar, oculáris hyperaemia	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo	Hypacusis, tinnitus	

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Palpitatio, bradycardia	
Érbetegségek és tünetek			Hypertensio (beleértve a hypertoniás krízist is), hypotensio, ortosztatikus hypotensio, kipurulás, peripheriás hűvösség	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Epistaxis, mellkasi fájdalom	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger, hányás, hasmenés	Székrekedés, dyspepsia, gastritis, hasfájás, szájszárazság, hasi diszkomfort, haspuffadás, gingivitis, melaena, fogfájás	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Májbetegség, illetve tünet	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés	Alopecia, bőrszárazság, hyperhidrosis, erythema, bőrrendellenesség, viszketés, allergiás dermatitis	Toxikus epidermális nekrolízis, Stevens–Johnson-szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakció (DRESS), angioödéma, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Myalgia, csontanyagcsere zavar, izomgyengeség, végtagfájdalom	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Húgyúti fertőzés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság, járászavar, asthenia	Rossz közérzet, hidegrázás, peripheriális oedema	

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-növekedés	Vérnyomás-csökkenés, testsúlycsökkenés, vérnyomás-emelkedés, csökkent vérnátriumszint, a vér kloridszintjének csökkenése, osteocalcinszint emelkedés, hematokrit-csökkenés, hemoglobinszint-csökkenés, emelkedett májenzimszintek	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Gyógyszertoxicitás, elesés, termikus égés	

Kiemelt mellékhatások leírása

Szembetegségek és idegrendszeri betegségek és tünetek

Placebokontrollos vizsgálatokban karbamazepinnel és eszlikarbazepin-acetáttal egyszerre kezelt betegeknél a következő mellékhatásokat figyelték meg: diplopia (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 11,4%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 2,4% volt az előfordulás), koordinációs zavar (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 6,7%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 2,7% volt az előfordulás) és szédülés (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 30%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 11,5% volt az előfordulás), lásd 4.5 pont.

PR-távolság

Az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása a PR-távolság megnövekedésével jár. A PR-távolság meghosszabodásával járó mellékhatás (pl. AV-blokk, syncope, bradycardia) fordulhat elő.

Gyógyszerosztállyal összefüggő mellékhatások

Az eszlikarbazepin-acetát epilepszia program keretében végzett placebokontrollos vizsgálatokban nem fordult elő olyan ritka mellékhatás, mint pl. a csontvelősejtek csökkenése, az anafilaxiás reakció, a szisztémás lupus erythematosus vagy az arrhythmia. Oxkarbazepin alkalmazásakor azonban előfordultak ezek a mellékhatások. Előfordulásuk ennél fogva az eszlikarbazepin-acetát kezelést követően nem zárható ki.

Vannak a csontok csökkent ásványianyag-tartalmáról, osteopeniáról, osteoporosisról és csonttörésekről szóló jelentések olyan betegeknél, akik hosszú ideig szerkezetileg hasonló antiepileptikus szert szedtek, például karbamazepint vagy oxkarbazepint. A csont metabolizmusára kifejtett hatás mechanizmusa még nem tisztázott.

Gyermekek és serdülők

A 2-18 éves, parciális epilepsziás rohamban szenvedő betegeken végzett placebokontrollos vizsgálatokban (238 eszlikarbazepin-acetáttal kezelt beteg, illetve 189 placebóval kezelt beteg) az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 35,7%-a, míg a placebóval kezelt betegek 19%-a tapasztalt mellékhatást. Az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt csoportban a leggyakoribb mellékhatások közé tartozott a diplopia (5,0%), az aluszékonyság (8,0%) és a hányás (4,6%).

Az eszlikarbazepin-acetát mellékhatás-profilja általában hasonló a különböző korcsoportokban. A 6-11 éves korcsoportban a több mint két eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegnél előforduló leggyakoribb mellékhatások közé tartoztak a diplopia (9,5%), az aluszékonyság (7,4%), a szédülés (6,3%), a convulsio (6,3%) és a hányinger (3,2%); a 12-18 éves korcsoportban az aluszékonyság (7,4%), a hányás (4,2%), a diplopia (3,2%) és a fáradtság volt (3,2%). A Zebinix biztonságosságát 6 éves és ennél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Az eszlikarbazepin-acetát biztonságossági profilja általában hasonló volt felnőtteknél és gyermekeknél, kivéve az agitációt (gyakori, 1,3%) és a hasi fájdalmat (gyakori, 2,1%), amelyek gyakoribbak voltak gyermekeknél, mint felnőtteknél. A szédülés, aluszékonyság, vertigo, asthenia, járászavar, tremor, ataxia, egyensúlyzavar, homályos látás, hasmenés, bőrkkiütés és hyponatraemia ritkábban fordultak elő gyermekeknél, mint felnőtteknél. Allergiás dermatitis (nem gyakori, 0,8%) kizárólag gyermekgyógyászati betegeknél fordult elő.

A III. fázisú vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálataiban a gyermekgyógyászati populációra vonatkozó hosszú távú biztonságossági adatok megfeleltek a gyógyszer ismert biztonságossági profiljával, új, aggodalomra okot adó megállapítások nélkül.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Eszlikarbazepin-acetát túlادagolást követően elsősorban központi idegrendszerrel összefüggő tüneteket (mint például görcsrohamok valamennyi típusát, status epilepticust), és szívbetegségeket (pl. cardialis arrhythmiát) figyeltek meg. Nincs ismert specifikus ellenszere. Szükség szerint megfelelő tüneti és supportív kezelést kell alkalmazni. Szükség esetén az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai hemodialízissel hatékonyan eltávolíthatók (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antiepileptikumok, karboxamid származékok ATC-kód: N03AF04

Hatásmechanizmus

Az eszlikarbazepin-acetát pontos hatásmechanizmusa ismeretlen. Az *in vitro* elektrofiziológiai vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy az eszlikarbazepin-acetát és metabolitjai egyaránt stabilizálják a feszültségfüggő nátriumcsatornák inaktivált állapotát, megelőzve, hogy ismét aktivált állapotba kerüljenek, és ennek következtében megakadályozzák a neuronok ismétlődő kisülését.

Farmakodinámiás hatások

Embernél az antikonvulzív hatásosságot előrejelző nem-klinikai modellben az eszlikarbazepin-acetát és aktív metabolitjai megakadályozták a rohamok kialakulását. Az eszlikarbazepin-acetát farmakológiai aktivitását emberben elsősorban az eszlikarbazepin aktív metabolitján keresztül fejt ki.

Klinikai hatásosság

Felnőttek

Az adjuváns terápiaként alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát négy, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat bizonyítja, amelybe 1703 felnőtt beteget randomizáltak, akiknek a parciális epilepsziája nem reagált az 1-3 féle, egyidejűleg alkalmazott antiepileptikus kezelésre. Az oxkarbazepint és a felbamátot tilos volt együttesen alkalmazott gyógyszerkészítményként alkalmazni ezekben a vizsgálatokban. Az eszlikarbazepin-acetátot 400 mg (csak a 301-es és 302-es vizsgálatokban), 800 mg és 1200 mg napi egyszeri dózisként vizsgálták. A napi egyszeri 800 mg és 1200 mg eszlikarbazepin-acetát szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a placebo a rohamgyakoriság csökkentése vonatkozásában 12 hetes fenntartó kezelési periódus alatt. A III. fázisú vizsgálat során, azoknak az alanyoknak az aránya, akiknél a rohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent (1581 elemzett adat), 19,3% volt a placebokontrollos, 20,8% volt a napi 400 mg eszlikarbazepin-acetát adagot, 30,5% volt a napi 800 mg eszlikarbazepin-acetát adagot, és 35,3% volt a napi eszlikarbazepin-acetát 1200 mg adagot kapó alanyok esetében.

A monoterápiaként alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát egy kettős vak, aktív kontrollos (szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepin) vizsgálat bizonyítja, amelybe 815, újonnan diagnosztizált parciális epilepsziában szenvedő felnőtt beteget randomizáltak. Az eszlikarbazepin-acetátot 800 mg-os, 1200 mg-os és 1600 mg-os napi egyszeri dózisként vizsgálták. Az aktív komparátort (szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepin) napi kétszeri 200 mg-os, 400 mg-os és 600 mg-os dózisban alkalmazták. A betegeket a legalacsonyabb dózissal történő kezelésre randomizálták, és csak abban az esetben tértek át a következő dózisa, ha a betegnél roham fordult elő. A 815, randomizált betegből 401 beteget napi egyszeri eszlikarbazepin-acetáttal kezeltek [271 beteg (67,6%) 800 mg-os, 70 beteg (17,5%) 1200 mg-os, míg 60 beteg (15,0%) 1600 mg-os dózison maradt]. Az elsődleges elemzésben, amelyben a vizsgálatot idő előtt megszakító betegeket nem reagálóknak tekintették, az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 71,1%-át, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt betegek 75,6%-át tekintették rohammentesnek a 26 hetes értékelési periódusban (átlagos kockázat különbség: -4,28%, 95%-os konfidencia-intervallum: [-10,30; 1,74]. Az ebben az időszakban megfigyelt terápiás hatás a rohammentesnek tekintett, eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 64,7%-ánál, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt betegek 70,3%-ánál a kezeléstől számított egy éven keresztül fennmaradt (átlagos kockázat különbség: -5,46%, 95%-os konfidencia-intervallum: [-11,88; 0,97]. A kezelés sikertelenségének (a roham kockázatának) az esemény megjelenéséig eltelt idő alapján végzett elemzésében (Kaplan-Meier analízis és Cox regresszió) a roham kialakulásának Kaplan-Meier-féle kockázatbecslése az értékelési idő végén 0,06 volt a karbamazepinnel, és 0,12 volt az eszlikarbazepinnel kezelt betegeknél, míg az egyéves időszak végén a kockázat 0,11-re nőtt a karbamazepin esetén, és 0,19-re nőtt az eszlikarbazepin-acetát esetén ($p = 0,0002$).

Egy év után annak valószínűsége, hogy a betegek mellékhatások vagy a kezelés hatástalansága miatt idő előtt megszakítsák a vizsgálatot, az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt csoportban 0,26, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt csoportban 0,21 volt.

A monoterápiára való áttéréshez alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát két kettős vak, randomizált, kontrollos vizsgálatban értékelték 365, parciális epilepsziában szenvedő felnőtt betegnél. Az eszlikarbazepin-acetátot 1200 mg-os és 1600 mg-os napi egyszeri dózisokban vizsgálták. A teljes 10 hetes monoterápiás periódusban a rohammentes betegek aránya az egyik vizsgálatban 7,6% (1600 mg), illetve 8,3% (1200 mg), míg a másik vizsgálatban 10,0% (1600 mg), illetve 7,4% (1200 mg) volt.

Idősek

Az eszlikarbazepin-acetát parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére való alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát egy 26 hetes, nem kontrollos vizsgálatban értékelték 72 időskorúnál (65 éves vagy idősebb).

Az adatok azt mutatják, hogy a mellékhatások incidenciája ebben a populációban (65,3%) hasonló az epilepsziában végzett kettős vak klinikai vizsgálatok során az átlagpopulációban megfigyelt arányhoz (66,8%). A kezelés következtében kialakuló leggyakoribb individuális mellékhatások a következők voltak: szédülés (a betegek 12,5%-ánál), aluszékonyság (9,7%), fáradtság, convulsio és hyponatraemia (mindegyik 8,3%-os gyakorisággal), nasopharyngitis (6,9%) és felső légúti fertőzés (5,6%). A vizsgálatot elkezdő 72 beteg közül 50 fejezte be a 26 hetes kezelési időszakot, ami 69,4%-os, a

vizsgálatban való bentmaradási arálynak felel meg (lásd 4.2 pont, idősorúknál való alkalmazásra vonatkozó információk). Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a monoterápia időseknél történő alkalmazására vonatkozóan. A monoterápiás alkalmazással kapcsolatos vizsgálatban csupán néhány, 65 évnél idősebb beteget (N = 27) kezeltek eszlikarbazepin-acetáttal.

Gyermekek és serdülők

Az eszlikarbazepin-acetát parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére való alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát egy 6-16 éves gyermekeken végzett II. fázisú vizsgálatban (N = 123) és egy 2-18 éves gyermekeken végzett III. fázisú vizsgálatban értékelték (N = 304). Mindkét vizsgálat kettős vak és placebokontrollos volt; a fenntartó fázis 8 hétig (208-as vizsgálat), illetve 12 hétig (305-ös vizsgálat) tartott. A 208-as vizsgálat 2 további kiegészítő, hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatot tartalmazott (a II. részben: 1 év és a III. részben: 2 év). A 305-ös vizsgálat 4 további kiegészítő, hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálati időszakot tartalmazott (II., III. és IV. részben: 1 év és az V. részben: 2 év). Az eszlikarbazepin-acetátot 20 mg és 30 mg napi egyszeri dózisként vizsgálták napi 1200 mg-os maximális dóziséig terjedően. A céldózis a 208-as vizsgálatban napi 30 mg/ttkg, míg a 305-ös vizsgálatban napi 20 mg/ttkg volt. A dózisok a tolerálhatóság és a kezelésre adott válasz alapján módosíthatók.

A II. fázisú vizsgálat kettős vak időszakában a hatásosság értékelése másodlagos célkitűzés volt. A rohamok standardizált frekvenciájának a kiindulás és a fenntartó periódus közötti átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése jelentősen ($p < 0,001$) magasabb volt az eszlikarbazepin-acetát csoportban (-34,8%), mint a placebo csoportban (-13,8%). Az eszlikarbazepin-acetát csoportban 42 beteg (50,6%) reagált a placebo csoport 10 betegéhez (25,0%) képest (a rohamok standardizált frekvenciájának legalább 50%-os csökkenése), ami szignifikáns különbséget jelent ($p = 0,009$).

A III. fázisú vizsgálat kettős vak időszakában az eszlikarbazepin-acetát kezelés mellett a rohamok standardizált frekvenciájának átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése (-18,1% a kiinduláshoz képest) eltért a placebo csoportban kapottól (-8,6% a kiinduláshoz képest), de statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,2490$). Az eszlikarbazepin-acetát csoportban 41 beteg (30,6%) reagált a placebo csoport 40 betegéhez (31,0%) képest (a rohamok standardizált frekvenciájának legalább 50%-os csökkenése), ami nem szignifikáns különbség ($p = 0,9017$). A III. fázisú vizsgálat esetében *post-hoc* alcsoport elemzéseket végeztek az életkor szerinti és 6 év feletti csoportosítással, illetve dózis szerinti csoportosítással. A 6 évesnél idősebb gyermekeknél az eszlikarbazepin-acetát csoport 36 betege (35,0%) reagált a placebo csoport 29 betegéhez (30,2%) képest ($p = 0,4759$), és a rohamok standardizált frekvenciájának átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése nagyobb volt az eszlikarbazepin-acetát csoportban, mint a placebo csoportban (-24,4%, illetve -10,5%); a 13,9%-os különbség azonban nem volt statisztikailag jelentős ($p = 0,1040$). A 305-ös vizsgálatban a betegek összesen 39%-át a maximális lehetséges dózisa titrálták (30 mg/ttkg/nap). A 6 éves és ennél fiatalabb gyermekek kizárása után az említett betegek közül az eszlikarbazepin-acetát csoportban 14 (48,3%), míg a placebo csoportban 11 (30,6%) beteg reagált ($p = 0,1514$). Bár az említett *post-hoc* alcsoport elemzések megbízhatósága korlátozott, az adatok a hatás nagyságának kor- és dózisfüggő növekedésére utalnak.

A III. fázisú vizsgálat (a kezelni szándékozott [intention to treat, ITT] halmaz: N = 225) további 1 éves, nyílt elrendezésű kiterjesztésében (II. rész) az összválaszarány 46,7% volt (egyenletesen növekedett 44,9%-ról (1-4. hét) 57,5%-ra (> 40 hét). A medián standardizált teljes rohamgyakoriság 6,1 volt (7,0-ról csökkent (1-4. hét) 4,0-re (> 40 hét), amely így -46,7%-os medián relatív változást eredményezett a kiindulási időszakhoz képest). A medián relatív változás nagyobb volt az előző placebo csoportban (-51,4%), mint az előző eszlikarbazepin (ESL)-csoportban (-40,4%). Az exacerbációt mutató betegek aránya ($\geq 25\%$ -os növekedés) a kiindulási időszakhoz képest 14,2% volt.

A további 3 nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban (ITT halmaz: N = 148), az összválaszarány 26,6% volt a kiindulási III-V. részekhez képest (azaz a II. rész utolsó 4 hete). A medián standardizált teljes rohamgyakoriság 2,4 volt (amely -22,9%-os medián relatív változást eredményezett a kiindulási III-V. részekhez képest). Az I. részben a teljes medián relatív csökkenés nagyobb volt az ESL-lel kezelt betegek csoportjában (-25,8%), mint a placebóval kezelt betegek esetén (-16,4%). Az

exacerbációt mutató betegek összaránya ($\geq 25\%$ -os növekedés) a III-V. kiindulási részekhez képest 25,7% volt.

Azon 183 beteg közül, akik befejezték a vizsgálat I. és II. részét, 152 beteget vontak be a III. részbe. Ezen bevont betegek közül 65 beteg kapott ESL-t, és 87 beteg kapott placebót a vizsgálat kettős vak részében. 14 beteg (9,2%) fejezte be a nyílt elrendezésű ESL-kezelési időszakot az V. részig. A vizsgálat bármely szakaszában történt kivonás oka leggyakrabban szponzori kérés volt (30 beteg a III. részben [a III. részt megkezdő betegek 19,7%-a], 9 beteg a IV. részben [a IV. részt megkezdő betegek 9,6%-a], és 43 az V. részben [a V. részt megkezdő betegek 64,2%-a]).

A nyílt elrendezésű nem kontrollos vizsgálatok adatainak korlátozottságát figyelembe véve, az eszlikarbazepin-acetátra adott hosszú távú válasz a vizsgálat nyílt részeiben teljesen fennmaradt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Zebinix vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a parciális rohamokban jelentkező epilepszia kezelésére (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az eszlikarbazepin-acetát nagymértékben eszlikarbazepinné alakul. Orális alkalmazás után az eszlikarbazepin-acetát szintje a plazmában általában a mennyiségi meghatározás szintje alatt marad. Az eszlikarbazepin a C_{max} értékét 2-3 órával az adag bevétel után (t_{max}) éri el. A biológiai hasznosulási érték magasnak feltételezhető, mivel a vizeletből kinyerhető anyagcseretermék az eszlikarbazepin-acetát dózis több, mint 90%-ának felel meg.

Biohasznosulása (AUC és C_{max}) az eszlikarbazepinnel összehasonlítható, amennyiben szájon át, összetört tablettá formájában alkalmazzák, amelyet almaszósszal kevertek össze, és vízzel alkalmaztak, az egész tablettá alkalmazásához képest.

Eloszlás

Az eszlikarbazepin viszonylag kevésbé kötődik a plazmafehérjékhez ($<40\%$), és nem koncentrációfüggő módon. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a warfarin, a diazepam, a digoxin, a fenitoin és a tolbutamid jelenléte nem befolyásolta számottevően az eszlikarbazepin kötődését a plazmafehérjékhez. Az eszlikarbazepin jelenléte nem befolyásolta jelentős mértékben a warfarin, a diazepam, a digoxin, a fenitoin és a tolbutamid kötődést.

Biotranszformáció

Az eszlikarbazepin-acetát biotranszformáció útján gyorsan és széles körűen fő aktív metabolitjává, az eszlikarbazepinné alakul át hidrolitikus first-pass metabolizmus útján. A steady state plazmakoncentráció napi egyszeri adagolás mellett 4-5 nap után alakul ki, amely egybevág a tényleges 20-24 órás felezési idővel. Egészséges alanyon és epilepsziás felnőtt betegen végzett vizsgálatok során az eszlikarbazepin látszólagos felezési ideje 10-20 óra, illetve 13-20 óra volt. A plazmában jelenlevő kevésbé jelentős metabolit az R-likarbazepin és az oxkarbazepin, amelyek aktívnak bizonyultak, valamint az eszlikarbazepin-acetátnak, az eszlikarbazepinnek, az R-likarbazepinnek és az oxkarbazepinnek a glükuronsavval képezett konjugátumai.

Az eszlikarbazepin-acetát nem hat a saját metabolizmusára, illetve clearance-ére.

Az eszlikarbazepin a CYP3A4 gyenge induktora és gátló hatást fejt ki a CYP2C19 enzimre (a 4.5 pontban leírtak szerint).

Az eszlikarbazepinnek friss humán hepatocitákon végzett vizsgálatok az UGT1A1-mediált glükuronidáció mérsékelt indukcióját észlelték.

Elimináció

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai főként a vesén keresztül választódnak ki a szisztémás keringésből, változatlan és glükuronid konjugátum formában. Összességében az eszlikarbazepin és glükuronidja az összes vizeletbe kiválasztott metabolit több mint 90%-ának felel meg, körülbelül kétharmada változatlan formában, egyharmada pedig glükuronid konjugátumként.

Linearitás/nem-linearitás

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikája linearitást és dózisarányosságot mutat a 400-1200 mg-os dózistartományban egészséges alanyokban és betegekben egyaránt.

Idősek (65 éves kor felett)

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikai profilja nem érintett azoknál az idősebb betegeknek, akiknél a kreatinin-clearance >60 ml/perc (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitok főként a vesén keresztül választódnak ki a szisztémás keringésből. Az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknek végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a clearance a veseműködéstől függ. Zebinix-kezelés során dózismódosításra van szükség azoknál a betegeknek (felnőttek és 6 évesnél idősebb gyermekek), akiknél a kreatinin-clearance <60 ml/perc (lásd 4.2 pont).

A 2-6 éves gyermekeknek az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása nem javasolt. Ebben az életkorban a kiválasztási folyamat intrinsic aktivitása még nem érte el az érettséget.

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai hemodialízissel távolíthatók el a plazmából.

Májkárosodás

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját és metabolizmusát többszöri, oralis dózist követően értékelték egészséges személyeknél és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél. A közepesen súlyos májkárosodás nem befolyásolta az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját. Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodással rendelkező betegnél (lásd 4.2 pont). Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját nem értékelték súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél.

Nem

Egészséges alanyokon és betegekben végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a vizsgált személyek neme nem befolyásolta az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknek alkalmazott eszlikarbazepin-acetát, a felnőtteknél megfigyeltékhez hasonlóan, nagymértékben eszlikarbazepinná alakul. Orális alkalmazás után az eszlikarbazepin-acetát szintje a plazmában általában a mennyiségi meghatározás szintje alatt marad. Az eszlikarbazepin a C_{max} értékét 2-3 órával az adag bevétele után (t_{max}) éri el. Kimutatták, hogy a testsúly hatással van a megoszlási térfogatra és a clearance-ra. Ezen kívül nem zárható ki, hogy az életkor – a testsúlytól függetlenül – szerepet játszik az eszlikarbazepin-acetát clearance-ében, főként a legkisebb korcsoportban (2-6 év).

6 éves és ennél fiatalabb gyermekek

A populációs farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a 2-6 éves gyermekek alcsoportjában napi 27,5 mg/ttkg-os, illetve napi 40 mg/ttkg-os dózisokra van szükség olyan expozíció eléréséhez, amely

egyenértékű a 6 évesnél idősebb gyermekeknek alkalmazott, napi 20, illetve 30 mg/ttkg-os terápiás dózissal.

6 évesnél idősebb gyermekek

A populációs farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a napi 20, illetve 30 mg/ttkg-os dózissal kezelt, 6 évesnél idősebb gyermekeknek, illetve a naponta egyszer 800 mg-os és 1200 mg-os eszlikarbazepin-acetáttal kezelt felnőtteknek hasonló eszlikarbazepin expozíció figyelhető meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatkísérletekben észlelt mellékhatások a klinikai expozíciós szinthez képest jóval alacsonyabb expozíciós szint esetében fordultak elő az eszlikarbazepin (az eszlikarbazepin-acetát legfőbb és farmakológiailag aktív metabolitja) esetében. Az expozíció összehasonlításán alapuló biztonságossági határértékeket így nem állapítottak meg.

Patkányon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatoknál bizonyítható volt a nefrotoxicitás, de ugyanezt nem észlelték egérnél és kutyánál, és egybevág a spontán krónikus súlyosbodó nephropathia exacerbációjával ennél a fajnál.

A máj centrolobularis hipertrophiája volt megfigyelhető egeren és patkányon végzett ismételt dózisú toxicitási vizsgálatnál és egéren végzett karcinogenitási vizsgálatokban a májdaganatok fokozott előfordulási gyakoriságát figyelték meg; ezek a megfigyelések egybevágóak a máj mikroszomális enzimeinek indukciójával, ezt a hatást nem észlelték azoknál a betegeknél, akik eszlikarbazepin-acetátot kaptak.

Fiatal állatokon végzett vizsgálatok

Az ismételt adagokkal, kölyökkutyákon végzett vizsgálatokban a toxicitási profil hasonló volt a kifejlett állatoknál megfigyelthez. A 10 hónapos vizsgálatban a nagy dózissal kezelt nőtényeknek az ágyékcsigolya és/vagy a femur esetében a csontok ásványianyag-tartalma, a csontterület és/vagy a csontsűrűség csökkenését figyelték meg kisebb expozíciós szinteknél, mint a gyermekeknek értékelt klinikai eszlikarbazepin expozíciós szinteknél.

Az eszlikarbazepinnel végzett genotoxicitási vizsgálatok azt mutatják, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A nőténypatkányoknál fertilitás-károsodást figyeltek meg; az egereken végzett fertilitási vizsgálatban megfigyelt implantációk és élő embriók számának csökkenése a nőtény fertilitásra kifejtett hatásokra is utalhat; a corpus luteum számot azonban nem értékelték. Az eszlikarbazepin-acetát nem bizonyult teratogénnek patkányoknál vagy nyulaknál, de csontvázrendellenességeket okozott egereknél. Az egereken, patkányokon és nyulakon végzett embriotoxicitás vizsgálatokban az anyára nézve toxikus dózisoknál a csontosodás megkésése, alacsony magzati súly, a kisebb csontvázbeli és vizsцерális rendellenességek gyakoriságának növekedése volt megfigyelhető. A patkányokon és egereken végzett peri/posztnatalis vizsgálatokban az F1 generáció szexuális fejlődésének megkésését figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

povidon K 29/32
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 vagy 60 db tabletta PVC /alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

60 db tabletta, polipropilén és gyermekbiztonsági zárókupakkal lezárt HDPE tartályban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/514/021-023

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. április 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. január 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 400 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

400 mg eszlikarbazepin-acetátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér, kör alakú, mindkét oldalán domború felületű tabletta, „ESL 400” vésett felirattal az egyik, bemetszéssel a másik oldalon, átmérője 11 mm. A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére, és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zebinix:

- szekunder generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális epilepsziás rohamok monoterápiában történő kezelésére javallott újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő felnőtteknél;
- szekunder generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére javallott felnőtteknél, serdülőknél és 6 évesnél idősebb gyermekeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

A Zebinix monoterápiaként vagy már folyamatban lévő antikonvulzív kezelés mellett alkalmazható. Az ajánlott kezdő dózis naponta egyszer 400 mg, amelyet egy vagy két hét után 800 mg napi egyszeri dózissra kell növelni. Az egyéni válaszreakció alapján a dózis napi egyszeri 1200 mg-ig emelhető (lásd 5.1 pont). Néhány monoterápiában kezelt betegnél előnyös lehet a napi egyszeri 1600 mg-os dózis (lásd 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 éves kor felett)

Idős betegek esetén az adag módosítása nem szükséges, ha a veseműködés zavartalan. Ez a dózis nem javasolt ennél a populációnál az 1600 mg-os monoterápia időseknél történő alkalmazására vonatkozó adatok mennyiségének nagymértékű korlátozottsága miatt.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegek és 6 évesnél idősebb gyermekek kezelésénél körültekintően kell eljárni, és a dózist a kreatinin-clearance (CL_{CR}) függvényében az alábbiak szerint kell beállítani:

- $CL_{CR} > 60$ ml/perc: nincs szükség dózismódosításra
- $CL_{CR} 30-60$ ml/perc: a kezdő dózis napi egyszeri 200 mg (vagy 5 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél) vagy másnaponként 400 mg (vagy 10 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél) 2

- hétig, ezt követően napi egyszeri 400 mg-os adag (vagy 10 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél). A beteg egyéni válaszreakciójától függően azonban az adagot növelni lehet.
- $CL_{CR} < 30$ ml/perc: alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek az adatok elégtelensége miatt.

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek. Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.4 és 5.2 pont), ennél fogva alkalmazása ezeknél a betegeknek nem ajánlott.

Gyermekek és serdülők

6 évesnél idősebb gyermekek

Az ajánlott kezdő dózis naponta egyszer 10 mg/ttkg. Az egyéni válaszreakció alapján a dózist hetente vagy kéthetente kell növelni 10-30 mg/ttkg-os lépésekben. A maximális dózis napi egyszeri 1200 mg (lásd 5.1 pont).

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekeknek a felnőtteknél alkalmazottal megegyező dózist kell adni.

Az eszlikarbazepin-acetát biztonságosságát és hatásosságát 6 éves vagy ennél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Zebinix bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Azon betegek esetében, akik nem tudják lenyelni az egész tablettát, közvetlenül az alkalmazás előtt a tablettát össze lehet törni és össze lehet keverni vízzel vagy pépes ételekkel, mint pl. almaszósszal, és szájon át kell alkalmazni.

Készítmények közötti váltás

A tablettára és a szuszpenzióra vonatkozó összehasonlító biohasznosulási adatok alapján megengedett a betegek egyik gyógyszerformáról a másikra történő átállítása.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb karboxamid-származékkal (például karbamazepin, oxkarbazepin), vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Másod- vagy harmadfokú atrioventricularis (AV) blokk.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok

Számos javallat kapcsán számoltak be öngyilkossági gondolatokról és öngyilkos magatartásról epilepszia elleni hatóanyaggal kezelt betegek esetében. Az epilepszia elleni gyógyszereket vizsgáló randomizált, placebokontrollos vizsgálatok metaanalízise szintén az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás kismértékben megnövekedett kockázatát mutatta. E kockázat mechanizmusa ismeretlen, és a rendelkezésre álló adatok az eszlikarbazepin-acetát esetén nem zárják ki az emelkedett kockázat lehetőségét. Ezért a betegeknek monitorozni kell az öngyilkossági gondolatokkal és magatartással kapcsolatos tüneteket, és mérlegelni kell a megfelelő kezelést. A betegeknek (és gondviselőjüknek) javasolni kell, hogy öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelentkezése esetén forduljanak orvoshoz.

Idegrendszeri zavarok

Az eszlikarbazepin-acetáttal kapcsolatba hozható bizonyos központi idegrendszeri mellékhatásokkal, mint például a szédülés és az aluszékonyság, amelyek növelhetik a véletlen sérüléseknek az előfordulását.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A várható epilepsziás rohamok gyakoriságának minimálisra csökkentése érdekében a Zebinix alkalmazásának megszakításakor fokozatos megvonás javasolt.

Bőrreakciók

Az epilepsziás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a Zebinix-szel kezelt betegek összpopulációjának 1,2%-ánál mellékhatásként bőrkiütést tapasztaltak. Urticaria és angioödéma eseteket jelentettek a Zebinix-xel kezelt betegeknél. A túlérzékenységi/anafilaxiás reakciókkal összefüggésben a gégre terjedő angioödéma halálos lehet. Ha túlérzékenységre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, az eszlikarbazepin-acetát kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelést kell kezdeni.

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be, amelyek életveszélyesek vagy halálosak lehetnek. A kezelés felírásakor a betegeket fel kell világosítani a társuló jelekről és tünetekről, és szorosan ellenőrizni kell őket a bőrreakciók kialakulása szempontjából. Ha ezekre utaló jelek vagy tünetek jelennek meg, a Zebinix-kezelést azonnal le kell állítani, és mérlegelni kell alternatív kezelés alkalmazását (adott esetben). Ha a betegeknél ilyen reakciók alakulnak ki, a Zebinix-kezelést később sem szabad újra elkezdeni.

A HLA-B* 1502 allél – a han kínai és thai, valamint a más, ázsiai eredetű populációkban

A han kínai és a thai eredetű alanyoknál a HLA-B* 1502 jelenléte szoros összefüggésben volt a Stevens–Johnson-szindrómának (SJS) nevezett súlyos bőrreakció kialakulásának a kockázatával a karbamazepin-kezelés során. Az eszlikarbazepin-acetát és a karbamazepin szerkezeti hasonlósága alapján elméletileg lehetséges, hogy azoknál a betegeknél, akiknél jelen van a HLA-B* 1502 az eszlikarbazepin-acetát kezelés után a Stevens–Johnson-szindróma (SJS) kialakulásának a kockázata is fennállhat. A HLA-B* 1502 relatív gyakorisága a han kínai és a thai populációk esetében 10% körüli. Amennyiben lehetséges, ezeknél az alanyoknál a karbamazepinnel vagy a kémiaiilag hasonló hatóanyagokkal történő kezelést megelőzően szűrni kell az allél jelenlétét. Ha az ilyen etnikai származású betegeknél a HLA-B* 1502 allél vizsgálat pozitív, az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása abban az esetben mérlegelhető, ha előnyei vélhetően meghaladják a kockázatokat. Mivel ez az allél jelen van más ázsiai populációkban is (pl. 15% fölött a Fülöp-szigeteken és Malajziában), mérlegelhető a veszélyeztetett populációknál a HLA-B* 1502 jelenlétének genetikai vizsgálata.

A HLA-A* 3101 allél az európai származású és a japán populációkban

Bizonyos rendelkezésre álló adatok alapján arra lehet következtetni, hogy az európai származású, valamint a japán betegeknél a HLA-A* 3101 a karbamazepin-indukálta cutan mellékhatások, köztük a Stevens–Johnson-szindróma [SJS], a toxikus epidermalis necrolysis [TEN], az eozinofíliával járó gyógyszer okozta bőrkiütés (DRESS), valamint a kevésbé súlyos akut, generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) és a maculopapularis bőrkiütés fokozott kockázatával jár.

A HLA-A* 3101 allél gyakorisága tág intervallumban változik a különböző etnikai populációkban. A HLA-A* 3101 allél prevalenciája 2 és 5% között van az európai populációkban, viszont 10% körüli a japán populációkban.

A HLA-A* 3101 allél jelenléte növelheti a (többnyire kevésbé súlyos) karbamazepin-indukálta bőrreakciók kialakulásának a kockázatát a teljes populációban mért 5,0%-ról 26,0%-ra az európai származású alanyok esetében, míg hiánya a kockázatot 5,0%-ról 3,8%-ra csökkentheti. Nincs elegendő adat, ami alátámasztaná azt a javaslatot, hogy a karbamazepinnel vagy a kémiaiilag hasonló vegyületekkel történő kezelés elkezdése előtt a betegeknél szűrni kell a HLA-A* 3101 jelenlétét.

Ha az európai származású vagy japán eredetű beteg ismerten HLA-A* 3101 allél pozitív, a karbamazepin vagy a kémiaiilag hasonló vegyületek alkalmazása akkor mérlegelhető, ha az előnyök vélhetően meghaladják a kockázatokat.

Hyponatraemia

Zebinix-szel kezelt betegek 1,5%-ánál jelentettek mellékhatásként hyponatraemiát. A hyponatraemia a legtöbb esetben tünetmentes, azonban olyan klinikai tünetek kísérhetik, mint például a rohamok súlyosbodása, a zavartság és a csökkent tudatállapot. A hyponatraemia gyakorisága megnőtt az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésével. Hyponatraemiát okozó, már meglevő vesebetegségben szenvedő betegeknél vagy önmagában hyponatraemiát okozó gyógyszerekkel (pl. vízhajtók, dezmozepresszin, karbamazepin) egyidejűleg kezelt betegeknél az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés alatt, illetve azt megelőzően ellenőrizni kell a szérumnátriumszintet. A szérumnátriumszintet a hyponatraemiára utaló klinikai tünetek megjelenése esetén is meg kell határozni. Ettől eltekintve, a nátriumszintet rutin laboratóriumi vizsgálat során is meg kell állapítani. Ha klinikailag jelentős hyponatraemia alakul ki, az eszlikarbazepin-acetát kezelést abba kell hagyni.

PR-távolság

Eszlikarbazepin-acetáttal végzett klinikai vizsgálatok során a PR-távolság meghosszabbodását észlelték.

A PR-távolság meghosszabbodásával járó betegségben (pl. alacsony tiroxinszint, szívingerületvezetési rendellenességek) szenvedő betegeknél, vagy egyidejűleg alkalmazott, a PR-távolság meghosszabbodásával járó gyógyszeres kezelés esetén körültekintően kell eljárni.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésénél körültekintően kell eljárni, és a dózist a kreatinin-clearance alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akik esetében a $CL_{CR} < 30$ ml/perc, az adatok elégtelensége miatt a készítmény alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Mivel a klinikai adatok az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozottak, a súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan pedig hiányoznak a farmakokinetikai és klinikai adatok, az eszlikarbazepin-acetát alkalmazásakor körültekintően kell eljárni az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, illetve alkalmazása nem javasolt a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az eszlikarbazepin-acetát nagymértékben eszlikarbazepinné alakul, amely főleg glükuronidáció útján ürül. *In vitro* körülmények között az eszlikarbazepin a CYP3A4 és az UDP-glükuronil-transzferáz gyenge induktora. *In vivo* az eszlikarbazepin indukáló hatást mutatott azoknak a gyógyszereknek a metabolizmusára, amelyek főként CYP3A4 metabolizmuson keresztül ürülnek (pl. szimvasztatin). Így, az eszlikarbazepin-acetáttal való együttadás esetén a dózis növelésére lehet szükség az olyan gyógyszerek esetében, amelyek főként a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak. *In vivo* az eszlikarbazepin indukáló hatással lehet azoknak a gyógyszereknek a metabolizmusára, amelyek az UDP-glükuronil-transzferázok által végzett konjugációval ürülnek. A Zebinix-kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor, vagy az adag megváltoztatásakor 2-3 hétbe telhet, amíg az enzimaktivitás beáll

az új szintre. Ezt a késleltetést figyelembe kell venni abban az esetben, ha a Zebinix alkalmazása közvetlenül azelőtt, vagy egyidejűleg történt olyan gyógyszerkészítményekkel, amelyek esetében a Zebinix készítménnyel való együttes adáskor dózismódosításra van szükség. Az eszlikarbazepin gátolja a CYP2C19 hatását. Ennélfogva gyógyszerkölsönhatás fordulhat elő a magas dózisú eszlikarbazepin-acetátnak olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazása esetén, amelyek főleg a CYP2C19 segítségével metabolizálódnak (pl. fenitoin).

Kölsönhatás egyéb epilepszia elleni gyógyszerrel

Karbamazepin

Egy egészséges alanyokkal végzett vizsgálatban, napi egyszeri 800 mg eszlikarbazepin-acetát és napi kétszer 400 mg karbamazepin egyúttadása eredményeként átlagosan 32%-kal csökkent az aktív metabolit, az eszlikarbazepin expozíciója, valószínűleg a glükuronidáció indukciója következtében. A karbamazepin vagy aktív metabolitja, a karbamazepin-epoxid expozíció változását nem észlelték. Az egyéni válaszreakciótól függően a karbamazepinnel való egyúttadás esetén az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésére lehet szükség. A betegeken végzett vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy az együttes kezelés megnövelte a következő mellékhatások kockázatát: diplopia, koordinációs zavar és szédülés. Nem zárható ki a karbamazepin és az eszlikarbazepin-acetát együttes adása által okozott specifikus mellékhatások kockázatának növekedése.

Fenitoin

Egészségeseken végzett vizsgálatban, napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát és fenitoin egyúttadása eredményeként, valószínűleg a glükuronidáció indukciója következtében, átlagosan 31-33%-kal csökkent az aktív metabolit, az eszlikarbazepin expozíciója, valamint átlagosan 31-35%-kal nőtt a fenitoiné, amely valószínűleg a CYP2C19 gátlásának tudható be. Az egyéni válaszreakciótól függően az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésére, míg a fenitoin dózisának csökkentésére lehet szükség.

Lamotrigin

Az eszlikarbazepin és a lamotrigin számára egyaránt a legjelentősebb metabolizációs út a glükuronidáció, ennélfogva interakció kialakulása várható. Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban azonban a napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása kisebb átlagos farmakokinetikai interakciót mutatott (a lamotrigin expozíciója 15%-kal csökkent) az eszlikarbazepin és a lamotrigin között, következésképpen dózismódosításra nincs szükség. Az egyének közötti variabilitás miatt azonban a hatás klinikai szempontból fontos lehet néhány alanyánál.

Topiramát

Egészséges alanyokon végzett vizsgálatban napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetátot topiramáttal egyúttesen alkalmazva az eszlikarbazepin expozíciója nem változott jelentősen, míg a topiramát expozíciója 18%-kal csökkent, valószínűleg a topiramát csökkent biohasznosulásának következtében. Dózismódosítás nem szükséges.

Valproát és levetiracetám

Felnőtt epilepsziás betegeken végzett III. fázisú vizsgálatok populációs farmakokinetikai analízise során azt mutatták ki, hogy a valproáttal vagy levetiracetámmal való együttes adás nem befolyásolta az eszlikarbazepin expozícióját, de ezt hagyományos gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokkal nem ellenőrizték.

Oxkarbazepin

Az eszlikarbazepin-acetát egyúttadása oxkarbazepinnel nem javasolt, mivel ez az aktív metabolitokkal szembeni túlzott expozíciót eredményezhet.

Egyéb gyógyszerek

Orális fogamzásgátlók

Kombinált orális fogamzásgátlót szedő nőknél napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a levonorgesztrel és etinilösztadiol szisztémás expozíciója 37%-kal, illetve 42%-kal csökkent,

amelyet valószínűleg a CYP3A4-indukció okozott. Ezért a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zebinix-kezelés alatt, és a kezelés abbahagyását követően a folyamatban levő menstruációs ciklus végéig (lásd 4.6 pont).

Szimvasztatin

Egy egészséges alanyokkal végzett vizsgálat a napi egyszeri, 800 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a szimvasztatin szisztémás expozíciójának átlagosan 50%-os csökkenését mutatta, amelyet valószínűleg a CYP3A4-indukciója okozott. Az eszlikarbazepin-acetáttal való együttadás esetén a szimvasztatin dózis növelésére lehet szükség.

Rozuvasztatin

Napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a rozuvasztatin szisztémás expozíciója átlagosan 36-39%-kal csökkent. A csökkenés mechanizmusa nem ismert, de önmagában a rozuvasztatin transzporter aktivitása interferenciájának vagy kombinációban a saját anyagszerkezetének indukálásának lehet tulajdonítható. Mivel az expozíció és a gyógyszer hatása közötti összefüggés nem tisztázott, ajánlott monitorozni a kezelésre adott választ (pl. koleszterinszint).

Warfarin

Warfarinnal történő napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát együttes adása kismértékű (23%), de statisztikailag szignifikáns S-warfarin expozícióbeli csökkenést mutatott. Az R-warfarin farmakokinetikájára vagy a véralvadásra nem volt hatással. A kölcsönhatásokban mutatkozó egyénenkénti variabilitás miatt azonban különös figyelmet kell fordítani az INR-monitorozásra, az együttesen alkalmazott warfarin és eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés bevezetésének és befejezésének első heteiben.

Digoxin

Egészséges alanyokon végzett vizsgálatban a napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetátnak nem volt hatása a digoxin farmakokinetikájára, amely azt sugallja, hogy az eszlikarbazepinnek nincs hatása a P-glikoprotein transzporterre.

Monoamino-oxidáz gátlók (MAOI)

Az eszlikarbazepin-acetát és a triciklusos antidepresszánsok szerkezeti hasonlósága alapján elméletileg lehetséges az eszlikarbazepin és a monoamino-oxidáz gátlók közötti interakció.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az epilepsziával és az epilepszia elleni gyógyszerrel általában összefüggő kockázat

Kimutatták, hogy epilepsziában szenvedő, antiepileptikus kezelést alkalmazó nőbeteg utódjánál a születési rendellenesség gyakorisága kétszer-háromszor nagyobb volt, mint az átlagpopuláció megközelítően 3%-os aránya. Leggyakrabban nyúlajakról, cardiovascularis és idegcsőzáródási rendellenességekről számoltak be. Minden olyan fogamzóképes nőbeteg, aki antiepileptikus kezelésben részesül, különösen azokat, akiknek szándékukban áll teherbe esni, illetve akik terhesek, szakorvosi tanáccsal kell ellátni a rohamok és az antiepileptikus kezelés magzatra irányuló lehetséges kockázatáról. Az antiepileptikus gyógyszeres (AED) kezelés hirtelen abbahagyása kerülendő, mivel ez olyan rohamokhoz vezethet, amelyek komoly következményekkel járhatnak a nőbetegre és a születendő gyermekre nézve.

Az epilepszia kezelésére terhesség ideje alatt lehetőleg monoterápia preferált, mert több AED-vel végzett terápiánál, az asszociált AED-ktől függően, magasabb lehet a magzati fejlődési rendellenességek kockázata, mint monoterápiánál.

Antiepileptikus kezelést alkalmazó epilepsziás anyák gyermekeinél megfigyeltek idegrendszeri fejlődési rendellenességeket. Erről a kockázatról az eszlikarbazepin-acetát vonatkozásában nem állnak rendelkezésre adatok.

Fogamzóképes nőbetegek/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőbetegeknek az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés ideje alatt megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Az eszlikarbazepin-acetát az orális fogamzásgátlók hatékonyságát hátrányosan befolyásolja. Ezért a kezelés ideje alatt és a kezelés megszüntetését követően a folyamatban levő menstruációs ciklus végéig más alternatív, hatásos és biztonságos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni. Fogamzóképes nőbetegek esetében tanácsadást kell nyújtani egyéb megbízható fogamzásgátló módszerek alkalmazását illetően. Legalább egy megbízható fogamzásgátlási módszer (például méhen belüli fogamzásgátló eszköz) vagy két egymást kiegészítő fogamzásgátlási módszer – ideértve a barriermódszert – alkalmazandó. Minden egyes esetben mérlegelni kell az egyéni körülményeket, bevonva a beteget a beszélgetésbe, amikor a fogamzásgátló módszert megválasztják.

Az eszlikarbazepin-acetáthoz kapcsolódó kockázatok

Terhes nőknél történő alkalmazásra kevés az adat az eszlikarbazepin-acetát tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd Termékenység, 5.3 pont). Emberek esetében a kockázat (ideértve a jelentős magzati fejlődési rendellenességek, az idegrendszeri fejlődési rendellenességek és egyéb termékenységi toxikus hatások kockázatát) ismeretlen.

Az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása terhesség ideje alatt mellőzendő; kivéve, ha – az alkalmas alternatív kezelési lehetőségek alapos számbavételét követően – úgy ítélik meg, hogy az abból származó előny meghaladja az abban rejlő kockázatokat.

Olyan eszlikarbazepin-acetátot szedő nőknél, akik terhesek, vagy szándékukban áll teherbe esni, a Zebinix alkalmazását körültekintően újra kell értékelni. Minimális effektív dózist kell alkalmazni és, amennyiben lehetséges, legalább a terhesség első három hónapjában a monoterápiát kell előnyben részesíteni. A betegeket tájékoztatni kell a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatának lehetőségéről, és lehetővé kell tenni számukra a születés előtti vizsgálatot.

Megfigyelés és megelőzés

Az epilepszia elleni gyógyszerek hozzájárulhatnak a folsavhiányhoz, amely a foetus fejlődési rendellenesség egyik lehetséges oka. A terhesség alatt és azt megelőzően folsavpótlás javasolt. Mivel a pótlás hatásossága nem bizonyított, különleges, születést megelőző vizsgálat ajánlható még a folsavpótlással kezelt nőbetegeknek is.

Újszülöttnél

Újszülöttnél epilepszia elleni gyógyszerek által okozott véralvadási zavarokról számoltak be. Elővigyázatosságból preventív intézkedésként a terhesség utolsó néhány hetében és az újszülöttnél K₁-vitamint kell adni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eszlikarbazepin-acetát / az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek kimutatták, hogy az eszlikarbazepin kiválasztódott az anyatejbe. Mivel nem zárható ki, hogy az eszlikarbazepin-acetát veszélyes az anyatejjel táplált gyermekekre nézve, az eszlikarbazepin-acetát -kezelés alatt nem szabad szoptatni.

Termékenység

Nincsenek adatok az eszlikarbazepin-acetát humán termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan. Az állatokon végzett vizsgálatok fertilitás-károsodást mutattak ki az eszlikarbazepin-acetát kezelést követően (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zebinix kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Egyes betegek szédülést, aluszékonyságot vagy látászavart tapasztalhatnak, különösen a kezelés megkezdésekor. Ezért tájékoztatni kell a betegeket, hogy a gépek kezeléséhez vagy járművek vezetéséhez szükséges fizikai és/vagy szellemi képességeik romolhatnak, és azt kell javasolni, hogy addig ne végezzenek ilyen tevékenységet, amíg ki nem derül, hogy e képességeik érintettek-e.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban (adjuváns kezelés és monoterápia) 2434, parciális epilepsziás rohamban szenvedő beteget (1983 felnőtt és 451 gyermek) kezeltek eszlikarbazepin-acetáttal, és ezeknek a betegeknek az 51%-ánál tapasztaltak mellékhatást.

A mellékhatások intenzitása általában enyhe és közepesen súlyos volt, és túlnyomórészt az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés első heteiben jelentkezett.

A Zebinix esetében azonosított kockázatok főként a gyógyszerosztállyal kapcsolatos, dóziszfüggő nemkívánatos hatások. A placebokontrollos, adjuváns kezelést alkalmazó, felnőtt epilepsziás betegekkel végzett vizsgálatokban, illetve egy, az eszlikarbazepin-acetátot és a szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepint összehasonlító, aktív kontrollos, monoterápiát alkalmazó vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: szédülés, aluszékonyság, fejfájás és hányinger. A mellékhatások többségét mindkét csoportban a betegek kevesebb mint 3%-ánál jelentették.

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

A klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni surveillance során az eszlikarbazepin-acetáttal tapasztalt mellékhatásokat az alábbi táblázat ismerteti.

A mellékhatásokat a következők megállapodás szerint osztályozták: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerültek megadásra.

1. táblázat: A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni követés során a Zebinix-kezeléssel összefüggő mellékhatások

Szervrendszerenkénti osztályozás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Anaemia	Thrombocytopenia, leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Hiperszenzitivitás	
Endokrin betegségek és tünetek			Hypothyreosis	

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hyponatraemia, csökkent étvágy	Elektrolit egyensúlyhiány, dehidratáció, hypochloraemia	Nem megfelelő ADH-szekrécióra jellemző tünetegyüttes a következő jelekkel és tünetekkel: levertség, hányinger, szédülés, a szérum (vér) ozmolalitásának csökkenése, hányás, fejfájás, zavartság vagy egyéb neurológiai jelek és tünetek.
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	Pszichotikus zavar, apathia, depressio, idegesség, agitatio, ingerlékenység, figyelem hiány/hiperaktivitás, zavarodottság, hangulatingadozás, sírás, pszichomotoros retardáció, szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés, aluszékony-ság	Fejfájás, figyelem-zavar, tremor, ataxia, egyensúlyzavar	Koordinációs zavar, memóriazavar, amnesia, hypersomnia, szedáltság, aphasia, dysaesthesia, dystonia, letargia, parosmia, cerebellaris syndroma, convulsio, perifériás neuropathia, nystagmus, beszédzavar, dysarthria, égető érzés, paraesthesia, migrén	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia, homályos látás	Látásromlás, oscillopsia, binokuláris szemmozgászavar, oculáris hyperaemia	

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo	Hypacusis, tinnitus	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Palpitatio, bradycardia	
Érbetegségek és tünetek			Hypertensio (beleértve a hypertoniás krízist is), hypotensio, ortosztatikus hypotensio, kipirulás, peripheriás hűvösség	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Epistaxis, mellkasi fájdalom	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger, hányás, hasmenés	Székrekedés, dyspepsia, gastritis, hasfájás, szájszárazság, hasi diszkomfort, haspuffadás, gingivitis, melaena, fogfájás	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Májbetegség, illetve tünet	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés	Alopecia, bőrszárazság, hyperhidrosis, erythema, bőrrendellenesség, viszketés, allergiás dermatitis	Toxikus epidermális nekrolízis, Stevens–Johnson-szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakció (DRESS), angioödéma, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Myalgia, csontanyagcsere zavar, izomgyengeség, végtagfájdalom	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Húgyúti fertőzés	

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság, járászavar, asthenia	Rossz közérzet, hidegrázás, peripheriális oedema	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-növekedés	Vérnyomáscsökkenés, testsúlycsökkenés, vérnyomás-emelkedés, csökkent vérnátriumszint, a vér klorid szintjének csökkenése, osteocalcin szint emelkedés, hematokrit-csökkenés, hemoglobin-csökkenés, emelkedett májenzimszintek	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Gyógyszertoxicitás, elesés, termikus égés	

Kiemelt mellékhatások leírása

Szembetegségek és idegrendszeri betegségek és tünetek

Placebokontrollos vizsgálatokban karbamazepinnel és eszlikarbazepin-acetáttal egyszerre kezelt betegeknél a következő mellékhatásokat figyelték meg: diplopia (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 11,4%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 2,4% volt az előfordulás), koordinációs zavar (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 6,7%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 2,7% volt az előfordulás) és szédülés (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 30%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 11,5% volt az előfordulás), lásd 4.5 pont.

PR-távolság

Az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása a PR-távolság megnövekedésével jár. A PR-távolság meghosszabodásával járó mellékhatás (pl. AV-blokk, syncope, bradycardia) fordulhat elő.

Gyógyszerosztállyal összefüggő mellékhatások

Az eszlikarbazepin-acetát epilepszia program keretében végzett placebokontrollos vizsgálatokban nem fordult elő olyan ritka mellékhatás, mint pl. a csontvelősejtek csökkenése, az anafilaxiás reakció, a szisztémás lupus erythematosus vagy az arrhythmia. Oxkarbazepin alkalmazásakor azonban előfordultak ezek a mellékhatások. Előfordulásuk ennél fogva az eszlikarbazepin-acetát -kezelést követően nem zárható ki.

Vannak a csontok csökkent ásványianyag-tartalmáról, osteopeniáról, osteoporosisról és csonttörésekről szóló jelentések olyan betegeknél, akik hosszú ideig szerkezetileg hasonló antiepileptikus szert szedtek, például karbamazepint vagy oxkarbamazepint. A csont metabolizmusára kifejtett hatás mechanizmusa még nem tisztázott.

Gyermekek és serdülők

A 2-18 éves, parciális epilepsziás rohamban szenvedő betegeken végzett placebokontrollos vizsgálatokban (238 eszlikarbazepin-acetáttal kezelt beteg, illetve 189 placebóval kezelt beteg) az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 35,7%-a, míg a placebóval kezelt 19%-a tapasztalt mellékhatást. Az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt csoportban a leggyakoribb mellékhatások közé tartozott a diplopia (5,0%), az aluszékonyság (8,0%) és a hányás (4,6%).

Az eszlikarbazepin-acetát mellékhatás-profilja általában hasonló a különböző korcsoportokban. A 6-11 éves korcsoportban a több mint két eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegnél előforduló, leggyakoribb mellékhatások közé tartoztak a diplopia (9,5%), az aluszékonyság (7,4%), a szédülés (6,3%), a convulsio (6,3%) és a hányinger (3,2%); a 12-18 éves korcsoportban az aluszékonyság (7,4%), a hányás (4,2%), a diplopia (3,2%) és a fáradtság volt (3,2%). A Zebinix biztonságosságát 6 éves és ennél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Az eszlikarbazepin-acetát biztonságossági profilja általában hasonló volt felnőtteknél és gyermekeknél, kivéve az agitációt (gyakori, 1,3%) és a hasi fájdalmat (gyakori, 2,1%), amelyek gyakoribbak voltak gyermekeknél, mint felnőtteknél. A szédülés, aluszékonyság, vertigo, asthenia, járászavar, tremor, ataxia, egyensúlyzavar, homályos látás, hasmenés, bőrkirütés és hyponatraemia ritkábban fordultak elő gyermekeknél, mint felnőtteknél. Allergiás dermatitis (nem gyakori, 0,8%) kizárólag gyermekgyógyászati betegeknél fordult elő.

A III. fázisú vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatában a gyermekgyógyászati populációra vonatkozó hosszú távú biztonságossági adatok megfeleltek a gyógyszer ismert biztonságossági profiljával, új, aggodalomra okot adó megállapítások nélkül.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Eszlikarbazepin-acetát túlادagolást követően elsősorban központi idegrendszerrel összefüggő tüneteket (mint például görcsrohamok valamennyi típusát, status epilepticust), és szívbetegségeket (pl. cardialis arrhythmiát) figyeltek meg. Nincs ismert specifikus ellenszere. Szükség szerint megfelelő tüneti és supportív kezelést kell alkalmazni. Szükség esetén az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai hemodialízissel hatékonyan eltávolíthatók (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antiepileptikumok, karboxamid származékok ATC-kód: N03AF04

Hatásmechanizmus

Az eszlikarbazepin-acetát pontos hatásmechanizmusa ismeretlen. Az *in vitro* elektrofiziológiai vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy az eszlikarbazepin-acetát és metabolitjai egyaránt stabilizálják a feszültségfüggő nátriumcsatornák inaktivált állapotát, megelőzve, hogy ismét aktivált állapotba kerüljenek, és ennek következtében megakadályozzák a neuronok ismétlődő kisülését.

Farmakodinámiás hatások

Embernél az antikonvulzív hatásosságot előrejelző nem-klinikai modellben az eszlikarbazepin-acetát és aktív metabolitjai megakadályozták a rohamok kialakulását. Az eszlikarbazepin-acetát farmakológiai aktivitását emberben elsősorban az eszlikarbazepin aktív metabolitján keresztül fejt ki.

Klinikai hatásosság

Felnőttek

Az adjuváns terápiaként alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát négy, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat bizonyítja, amelybe 1703 felnőtt beteget randomizáltak, akiknek a parciális epilepsziája nem reagált az 1-3 féle, egyidejűleg alkalmazott antiepileptikus kezelésre. Az oxkarbazepint és a felbamátot tilos volt együttesen alkalmazott gyógyszerkészítményként alkalmazni ezekben a vizsgálatokban. Az eszlikarbazepin-acetátot 400 mg (csak a 301-es és 302-es vizsgálatokban), 800 mg és 1200 mg napi egyszeri dózisként vizsgálták. A napi egyszeri 800 mg és 1200 mg eszlikarbazepin-acetát szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a placebo a rohamgyakoriság csökkentése vonatkozásában 12 hetes fenntartó kezelési periódus alatt. A III. fázisú vizsgálat során, azoknak az alanyoknak az aránya, akiknél a rohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent (1581 elemzett adat), 19,3% volt a placebokontrollos, 20,8% volt a napi 400 mg eszlikarbazepin-acetát adagot, 30,5% volt a napi 800 mg eszlikarbazepin-acetát adagot, és 35,3% volt a napi eszlikarbazepin-acetát 1200 mg adagot kapó alanyok esetében.

A monoterápiaként alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát egy kettős vak, aktív kontrollos (szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepin) vizsgálat bizonyítja, amelybe 815, újonnan diagnosztizált parciális epilepsziában szenvedő felnőtt beteget randomizáltak. Az eszlikarbazepin-acetátot 800 mg-os, 1200 mg-os és 1600 mg-os napi egyszeri dózisként vizsgálták. Az aktív komparátort (szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepin) napi kétszeri 200 mg-os, 400 mg-os és 600 mg-os dózisban alkalmazták. A betegeket a legalacsonyabb dózissal történő kezelésre randomizálták, és csak abban az esetben tértek át a következő dózisa, ha a betegnél roham fordult elő. A 815, randomizált betegből 401 beteget napi egyszeri eszlikarbazepin-acetáttal kezeltek [271 beteg (67,6%) 800 mg-os, 70 beteg (17,5%) 1200 mg-os, míg 60 beteg (15,0%) 1600 mg-os dózison maradt]. Az elsődleges elemzésben, amelyben a vizsgálatot idő előtt megszakító betegeket nem reagálóknak tekintették, az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 71,1%-át, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt betegek 75,6%-át tekintették rohammentesnek a 26 hetes értékelési periódusban (átlagos kockázat különbség: -4,28%, 95%-os konfidencia-intervallum: [-10,30; 1,74]. Az ebben az időszakban megfigyelt terápiás hatás a rohammentesnek tekintett, eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 64,7%-ánál, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt betegek 70,3%-ánál a kezeléstől számított egy éven keresztül fennmaradt (átlagos kockázat különbség: -5,46%, 95%-os konfidencia-intervallum: [-11,88; 0,97]. A kezelés sikertelenségének (a roham kockázatának) az esemény megjelenéséig eltelt idő alapján végzett elemzésében (Kaplan-Meier analízis és Cox regresszió) a roham kialakulásának Kaplan-Meier-féle kockázatbecslése az értékelési idő végén 0,06 volt a karbamazepinnel, és 0,12 volt az eszlikarbazepinnel kezelt betegeknél, míg az egyéves időszak végén a kockázat 0,11-re nőtt a karbamazepin esetén, és 0,19-re nőtt az eszlikarbazepin-acetát esetén ($p = 0,0002$).

Egy év után annak valószínűsége, hogy a betegek mellékhatások vagy a kezelés hatástalansága miatt idő előtt megszakítsák a vizsgálatot, az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt csoportban 0,26, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt csoportban 0,21 volt.

A monoterápiára való áttéréshez alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát két kettős vak, randomizált, kontrollos vizsgálatban értékelték 365, parciális epilepsziában szenvedő felnőtt betegnél. Az eszlikarbazepin-acetátot 1200 mg-os és 1600 mg-os napi egyszeri dózisokban vizsgálták. A teljes 10 hetes monoterápiás periódusban a rohammentes betegek aránya az egyik vizsgálatban 7,6% (1600 mg), illetve 8,3% (1200 mg), míg a másik vizsgálatban 10,0% (1600 mg), illetve 7,4% (1200 mg) volt.

Idősek

Az eszlikarbazepin-acetát parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére való alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát egy 26 hetes, nem kontrollos vizsgálatban értékelték 72 időskorúnál (65 éves vagy idősebb).

Az adatok azt mutatják, hogy a mellékhatások incidenciája ebben a populációban (65,3%) hasonló az epilepsziában végzett kettős vak klinikai vizsgálatok során az átlagpopulációban megfigyelt arányhoz (66,8%). A kezelés következtében kialakuló leggyakoribb individuális mellékhatások a következők

voltak: szédülés (a betegek 12,5%-ánál), aluszékonyság (9,7%), fáradtság, convulsio és hyponatraemia (mindegyik 8,3%-os gyakorisággal), nasopharyngitis (6,9%) és felső légúti fertőzés (5,6%). A vizsgálatot elkezdő 72 beteg közül 50 fejezte be a 26 hetes kezelési időszakot, ami 69,4%-os, a vizsgálatban való bentmaradási aránynak felel meg (lásd 4.2 pont, időszerűknél való alkalmazásra vonatkozó információk). Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a monoterápia időseknél történő alkalmazására vonatkozóan. A monoterápiás alkalmazással kapcsolatos vizsgálatban csupán néhány, 65 évnél idősebb beteget (N = 27) kezeltek eszlikarbazepin-acetáttal.

Gyermekek és serdülők

Az eszlikarbazepin-acetát parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére való alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát egy 6-16 éves gyermekeken végzett II. fázisú vizsgálatban (N = 123) és egy 2-18 éves gyermekeken végzett III. fázisú vizsgálatban értékelték (N = 304). Mindkét vizsgálat kettős vak és placebokontrollos volt; a fenntartó fázis 8 hétig (208-as vizsgálat), illetve 12 hétig (305-ös vizsgálat) tartott. A 208-as vizsgálat 2 további kiegészítő hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatot tartalmazott (a II. részben: 1 év és a III. részben: 2 év). A 305-ös vizsgálat 4 további kiegészítő hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálati időszakot tartalmazott (II., III. és IV. részben: 1 év és az V. részben: 2 év). Az eszlikarbazepin-acetátot 20 mg és 30 mg napi egyszeri dózisként vizsgálták napi 1200 mg-os maximális dóziséig terjedően. A céldózis a 208-as vizsgálatban napi 30 mg/ttkg, míg a 305-ös vizsgálatban napi 20 mg/ttkg volt. A dózisok a tolerálhatóság és a kezelésre adott válasz alapján módosíthatók.

A II. fázisú vizsgálat kettős vak időszakában a hatásosság értékelése másodlagos célkitűzés volt. A rohamok standardizált frekvenciájának a kiindulás és a fenntartó periódus közötti átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése jelentősen ($p < 0,001$) magasabb volt az eszlikarbazepin-acetát csoportban (-34,8%), mint a placebo csoportban (-13,8%). Az eszlikarbazepin-acetát csoportban 42 beteg (50,6%) reagált a placebo csoport 10 betegéhez (25,0%) képest (a rohamok standardizált frekvenciájának legalább 50%-os csökkenése), ami szignifikáns különbséget jelent ($p = 0,009$).

A III. fázisú vizsgálat kettős vak időszakában az eszlikarbazepin-acetát kezelés mellett a rohamok standardizált frekvenciájának átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése (-18,1% a kiinduláshoz képest) eltért a placebo csoportban kapottól (-8,6% a kiinduláshoz képest), de statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,2490$). Az eszlikarbazepin-acetát csoportban 41 beteg (30,6%) reagált a placebo csoport 40 betegéhez (31,0%) képest (a rohamok standardizált frekvenciájának legalább 50%-os csökkenése), ami nem szignifikáns különbség ($p = 0,9017$). A III. fázisú vizsgálat esetében *post-hoc* alcsoport elemzéseket végeztek az életkor szerinti és 6 év feletti csoportosítással, illetve dózis szerinti csoportosítással. A 6 évesnél idősebb gyermekeknél az eszlikarbazepin-acetát csoport 36 betege (35,0%) reagált a placebo csoport 29 betegéhez (30,2%) képest ($p = 0,4759$), és a rohamok standardizált frekvenciájának átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése nagyobb volt az eszlikarbazepin-acetát csoportban, mint a placebo csoportban (-24,4%, illetve -10,5%); a 13,9%-os különbség azonban nem volt statisztikailag jelentős ($p = 0,1040$). A 305-ös vizsgálatban a betegek összesen 39%-át a maximális lehetséges dózissal titrálták (30 mg/ttkg/nap). A 6 éves és ennél fiatalabb gyermekek kizárása után az említett betegek közül az eszlikarbazepin-acetát csoportban 14 (48,3%), míg a placebo csoportban 11 (30,6%) beteg reagált ($p = 0,1514$). Bár az említett *post-hoc* alcsoport elemzések megbízhatósága korlátozott, az adatok a hatás nagyságának kor- és dózisfüggő növekedésére utalnak.

A III. fázisú vizsgálat (a kezelni szándékozott [intention to treat, ITT] halmaz: N = 225) további 1 éves, nyílt elrendezésű kiterjesztésében (II. rész) az összválaszarány 46,7% volt (egyenletesen növekedett 44,9%-ról (1-4. hét) 57,5%-ra (> 40 hét). A medián standardizált teljes rohamgyakoriság 6,1 volt (7,0-ről csökkent (1-4. hét) 4,0-re (> 40 hét), amely így -46,7%-os medián relatív változást eredményezett a kiindulási időszakhoz képest). A medián relatív változás nagyobb volt az előző placebo csoportban (-51,4%), mint az előző eszlikarbazepin (ESL)-csoportban (-40,4%). Az exacerbációt mutató betegek aránya ($\geq 25\%$ -os növekedés) a kiindulási időszakhoz képest 14,2% volt.

A további 3 nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban (ITT halmaz: N = 148), az összválaszarány 26,6% volt a kiindulási III-V. részekhez képest (azaz a II. rész utolsó 4 hete). A medián standardizált teljes rohamgyakoriság 2,4 volt (amely -22,9%-os medián relatív változást eredményezett a kiindulási

III-V. részekhez képest). Az I. részben a teljes medián relatív csökkenés nagyobb volt az ESL-lel kezelt betegek csoportjában (-25,8%), mint a placebóval kezelt betegek esetén (-16,4%). Az exacerbációt mutató betegek összaránya ($\geq 25\%$ -os növekedés) a III-V. kiindulási részekhez képest 25,7% volt.

Azon 183 beteg közül, akik befejezték a vizsgálat I. és II. részét 152 beteget vontak be a III. részbe. Ezen bevont betegek közül 65 beteg kapott ESL-t, és 87 beteg kapott placebót a vizsgálat kettős vak részében. 14 beteg (9,2%) fejezte be a nyílt elrendezésű ESL-kezelési időszakot az V. részig. A vizsgálat bármely szakaszában történt kivonás oka leggyakrabban szponzori kérés volt (30 beteg a III. részben [a III. részt megkezdő betegek 19,7%-a], 9 beteg a IV. részben [a IV. részt megkezdő betegek 9,6%-a], és 43 az V. részben [a V. részt megkezdő betegek 64,2%-a]).

A nyílt elrendezésű nem kontrollos vizsgálatok adatainak korlátozottságát figyelembe véve, az eszlikarbazepin-acetatra adott hosszú távú válasz a vizsgálat nyílt elrendezésű részeiben teljesen fennmaradt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Zebinix vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a parciális rohamokban jelentkező epilepszia kezelésére (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az eszlikarbazepin-acetát nagymértékben eszlikarbazepinné alakul. Orális alkalmazás után az eszlikarbazepin-acetát szintje a plazmában általában a mennyiségi meghatározás szintje alatt marad. Az eszlikarbazepin a C_{max} értékét 2-3 órával az adag bevétele után (t_{max}) éri el. A biológiai hasznosulási érték magasnak feltételezhető, mivel a vizeletből kinyerhető anyagcsere termék az eszlikarbazepin-acetát dózis több, mint 90%-ának felel meg.

Biohasznosulása (AUC és C_{max}) az eszlikarbazepinnel összehasonlítható, amennyiben szájon át, összetört tablettá formájában alkalmazzák, amelyet almaszósszal kevertek össze, és vízzel alkalmaztak, az egész tablettá alkalmazásához képest.

Eloszlás

Az eszlikarbazepin viszonylag kevésbé kötődik a plazmafehérjékhez (<40%), és nem koncentrációfüggő módon. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a warfarin, a diazepam, a digoxin, a fenitoin és a tolbutamid jelenléte nem befolyásolta számottevően az eszlikarbazepin kötődését a plazmafehérjékhez. Az eszlikarbazepin jelenléte nem befolyásolta jelentős mértékben a warfarin, a diazepam, a digoxin, a fenitoin és a tolbutamid kötődést.

Biotranszformáció

Az eszlikarbazepin-acetát biotranszformáció útján gyorsan és széles körűen fő aktív metabolitjává, az eszlikarbazepinné alakul át hidrolitikus first-pass metabolizmus útján. A steady state plazmakoncentráció napi egyszeri adagolás mellett 4-5 nap után alakul ki, amely egybevág a tényleges 20-24 órás felezési idővel. Egészséges alanyon és epilepsziás felnőtt betegen végzett vizsgálatok során az eszlikarbazepin látszólagos felezési ideje 10-20 óra, illetve 13-20 óra volt. A plazmában jelenlevő kevésbé jelentős metabolit az R-likarbazepin és az oxkarbazepin, amelyek aktívnak bizonyultak, valamint az eszlikarbazepin-acetátnak, az eszlikarbazepinnek, az R-likarbazepinnek és az oxkarbazepinnek a glükuronsavval képezett konjugátumai.

Az eszlikarbazepin-acetát nem hat a saját metabolizmusára, illetve clearance-ére.

Az eszlikarbazepin a CYP3A4 gyenge induktora és gátló hatást fejt ki a CYP2C19 enzimre (a 4.5 pontban leírtak szerint).

Az eszlikarbazepinnek friss humán hepatocitákon végzett vizsgálatakor az UGT1A1-mediált glükuronidáció mérsékelt indukcióját észlelték.

Elimináció

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai főként a vesén keresztül választódnak ki a szisztémás keringésből, változatlan és glükuronid konjugátum formában. Összességében az eszlikarbazepin és glükuronidja az összes vizeletbe kiválasztott metabolit több mint 90%-ának felel meg, körülbelül kétharmada változatlan formában, egyharmada pedig glükuronid konjugátumként.

Linearitás/nem-linearitás

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikája linearitást és dózisarányosságot mutat a 400-1200 mg-os dózistartományban egészséges alanyokban és betegekben egyaránt.

Idősek (65 éves kor felett)

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikai profilja nem érintett azoknál az idősebb betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance >60 ml/perc (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitok főként a vesén keresztül választódnak ki a szisztémás keringésből. Az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a clearance a veseműködéstől függ. Zebinix-kezelés során dózismódosításra van szükség azoknál a betegeknél (felnőttek és 6 évesnél idősebb gyermekek), akiknél a kreatinin-clearance <60 ml/perc (lásd 4.2 pont).

A 2-6 éves gyermekeknél az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása nem javasolt. Ebben az életkorban a kiválasztási folyamat intrinszc aktivitása még nem érte el az érettséget.

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai hemodialízissel távolíthatók el a plazmából.

Májkárosodás

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját és metabolizmusát többszöri, orális dózist követően értékelték egészséges személyeknél és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél. A közepesen súlyos májkárosodás nem befolyásolta az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját. Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodással rendelkező betegnél (lásd 4.2 pont). Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját nem értékelték súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél.

Nem

Egészséges alanyokon és betegeken végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a vizsgált személyek neme nem befolyásolta az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél alkalmazott eszlikarbazepin-acetát, a felnőtteknél megfigyeltékhez hasonlóan, nagymértékben eszlikarbazepinná alakul. Orális alkalmazás után az eszlikarbazepin-acetát szintje a plazmában általában a mennyiségi meghatározás szintje alatt marad. Az eszlikarbazepin a C_{max} értékét 2-3 órával az adag bevétele után (t_{max}) éri el. Kimutatták, hogy a testsúly hatással van a megoszlási térfogatra és a clearance-ra. Ezen kívül nem zárható ki, hogy az életkor – a testsúlytól függetlenül – szerepet játszik az eszlikarbazepin-acetát clearance-ében, főként a legkisebb korcsoportban (2-6 év).

6 éves és ennél fiatalabb gyermekek

A populációs farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a 2-6 éves gyermekek alcsoportjában napi 27,5 mg/ttkg-os, illetve napi 40 mg/ttkg-os dózisokra van szükség olyan expozíció eléréséhez, amely egyenértékű a 6 évesnél idősebb gyermekeknél alkalmazott, napi 20, illetve 30 mg/ttkg-os terápiás dózissal.

6 évesnél idősebb gyermekek

A populációs farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a napi 20, illetve 30 mg/ttkg-os dózissal kezelt, 6 évesnél idősebb gyermekeknél, illetve a naponta egyszer 800 mg-os és 1200 mg-os eszlikarbazepin-acetáttal kezelt felnőtteknél hasonló eszlikarbazepin expozíció figyelhető meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatkísérletekben észlelt mellékhatások a klinikai expozíciós szinthez képest jóval alacsonyabb expozíciós szint esetében fordultak elő az eszlikarbazepin (az eszlikarbazepin-acetát legfőbb és farmakológiailag aktív metabolitja) esetében. Az expozíció összehasonlításán alapuló biztonságossági határértékeket így nem állapítottak meg.

Patkányon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatoknál bizonyítható volt a nefrotoxicitás, de ugyanezt nem észlelték egérnél és kutyánál, és egybevégt a spontán krónikus súlyosbodó nephropathia exacerbációjával ennél a fajnál.

A máj centrolobularis hipertrophiája volt megfigyelhető egeren és patkányon végzett ismételt dózisú toxicitási vizsgálatnál és egéren végzett karcinogenitási vizsgálatokban a májdaganatok fokozott előfordulási gyakoriságát figyelték meg; ezek a megfigyelések egybevégnak a máj mikroszomális enzimeinek indukciójával, ezt a hatást nem észlelték azoknál a betegeknél, akik eszlikarbazepin-acetátot kaptak.

Fiatal állatokon végzett vizsgálatok

Az ismételt adagokkal, kölyökkutyákon végzett vizsgálatokban a toxicitási profil hasonló volt a kifejlett állatoknál megfigyelthez. A 10 hónapos vizsgálatban a nagy dózissal kezelt nőstényeknél az ágyékcsigolya és/vagy a femur esetében a csontok ásványianyag-tartalma, a csontterület és/vagy a csontsűrűség csökkenését figyelték meg kisebb expozíciós szinteknél, mint a gyermekeknél értékelt klinikai eszlikarbazepin expozíciós szinteknél.

Az eszlikarbazepinnel végzett genotoxicitási vizsgálatok azt mutatják, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A nősténypatkányoknál fertilitás-károsodást figyeltek meg; az egereken végzett fertilitási vizsgálatban megfigyelt implantációk és élő embriók számának csökkenése a nőstény fertilitásra kifejtett hatásokra is utalhat; a corpus luteum számot azonban nem értékelték. Az eszlikarbazepin-acetát nem bizonyult teratogénnek patkányoknál vagy nyulaknál, de csontvázrendellenességeket okozott egereknél. Az egereken, patkányokon és nyulakon végzett embriotoxicitás vizsgálatokban az anyára nézve toxikus dózisoknál a csontosodás megkésése, alacsony magzati súly, a kisebb csontvázbeli és viszcerális rendellenességek gyakoriságának növekedése volt megfigyelhető. A patkányokon és egereken végzett peri/posztnatalis vizsgálatokban az F1 generáció szexuális fejlődésének megkésését figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

povidon K 29/32
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

7, 14 vagy 28 db tabletta alumínium/alumínium vagy PVC /alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/514/001-006

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. április 21

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. január 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 600 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg eszlikarbazepin-acetátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér, téglalap alakú tabletta, „ESL 600” vésett felirattal az egyik, bemetszéssel a másik oldalon, hossza 17,3 mm. A tabletta egyenlő adagokra osztható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zebinix:

- szekunder generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális epilepsziás rohamok monoterápiában történő kezelésére javallott újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő felnőtteknél;
- szekunder generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére javallott felnőtteknél, serdülőknél és 6 évesnél idősebb gyermekeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

A Zebinix monoterápiaként vagy már folyamatban lévő antikonvulzív kezelés mellett alkalmazható. Az ajánlott kezdő dózis naponta egyszer 400 mg, amelyet egy vagy két hét után 800 mg napi egyszeri dózissra kell növelni. Az egyéni válaszreakció alapján a dózis napi egyszeri 1200 mg-ig emelhető (lásd 5.1 pont). Néhány monoterápiában kezelt betegnél előnyös lehet a napi egyszeri 1600 mg-os dózis (lásd 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 éves kor felett)

Idős betegek esetén az adag módosítása nem szükséges, ha a veseműködés zavartalan. Ez a dózis nem javasolt ennél a populációnál az 1600 mg-os monoterápia időseknél történő alkalmazására vonatkozó adatok mennyiségének nagymértékű korlátozottsága miatt.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegek és 6 évesnél idősebb gyermekek kezelésénél körültekintően kell eljárni, és a dózist a kreatinin-clearance (CL_{CR}) függvényében az alábbiak szerint kell beállítani:

- $CL_{CR} > 60$ ml/perc: nincs szükség dózismódosításra
- $CL_{CR} 30-60$ ml/perc: a kezdő dózis napi egyszeri 200 mg (vagy 5 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél) vagy másnaponként 400 mg (vagy 10 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél) 2 hétig, ezt követően napi egyszeri 400 mg-os adag (vagy 10 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél). A beteg egyéni válaszreakciójától függően azonban az adagot növelni lehet.

- $CL_{CR} < 30$ ml/perc: alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adatok elégtelensége miatt.

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont), ennél fogva alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott.

Gyermekek és serdülők

6 évesnél idősebb gyermekek

Az ajánlott kezdő dózis naponta egyszer 10 mg/ttkg. Az egyéni válaszreakció alapján a dózist hetente vagy kéthetente kell növelni 10-30 mg/ttkg-os lépésekben. A maximális dózis napi egyszeri 1200 mg (lásd 5.1 pont).

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekeknek a felnőtteknél alkalmazottal megegyező dózist kell adni.

Az eszlikarbazepin-acetát biztonságosságát és hatásosságát 6 éves vagy ennél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Zebinix bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Azon betegek esetében, akik nem tudják lenyelni az egész tablettát, közvetlenül az alkalmazás előtt a tablettát össze lehet törni és össze lehet keverni vízzel vagy pépes ételekkel, mint pl. almaszósszal, és szájon át kell alkalmazni.

Készítmények közötti váltás

A tablettára és a szuszpenzióra vonatkozó összehasonlító biohasznosulási adatok alapján megengedett a betegek egyik gyógyszerformáról a másikra történő átállítása.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb karboxamid-származékkal (például karbamazepin, oxkarbazepin), vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Másod- vagy harmadfokú atrioventricularis (AV) blokk.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok

Számos javallat kapcsán számoltak be öngyilkossági gondolatról és öngyilkos magatartásról epilepszia elleni hatóanyaggal kezelt betegek esetében. Az epilepszia elleni gyógyszereket vizsgáló randomizált, placebokontrollos vizsgálatok metaanalízise szintén az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás kismértékben megnövekedett kockázatát mutatta. E kockázat mechanizmusa ismeretlen, és a rendelkezésre álló adatok az eszlikarbazepin-acetát esetén nem zárják ki az emelkedett kockázat lehetőségét. Ezért a betegeknél monitorozni kell az öngyilkossági gondolatokkal és magatartással kapcsolatos tüneteket, és mérlegelni kell a megfelelő kezelést. A betegeknél (és gondviselőjüknek) javasolni kell, hogy öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelentkezése esetén forduljanak orvoshoz.

Idegrendszeri zavarok

Az eszlikarbazepin-acetáttal kapcsolatba hozható bizonyos központi idegrendszeri mellékhatásokkal, mint például a szédülés és az aluszékonyság, amelyek növelhetik a véletlen sérüléseknek az előfordulását.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A várható epilepsziás rohamok gyakoriságának minimálisra csökkentése érdekében a Zebinix alkalmazásának megszakításakor fokozatos megvonás javasolt.

Bőrreakciók

Az epilepsziás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a Zebinix-szel kezelt betegek összpopulációjának 1,2%-ánál mellékhatásként bőrkiütést tapasztaltak. Urticaria és angioödéma eseteket jelentettek a Zebinix-xel kezelt betegeknél. A túlérzékenységi/anafilaxiás reakciókkal összefüggésben a gégére terjedő angioödéma halálos lehet. Ha túlérzékenységre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, az eszlikarbazepin-acetát kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelést kell kezdeni.

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be, amelyek életveszélyesek vagy halálosak lehetnek. A kezelés felírásakor a betegeket fel kell világosítani a társuló jelekről és tünetekről, és szorosan ellenőrizni kell őket a bőrreakciók kialakulása szempontjából. Ha ezekre utaló jelek vagy tünetek jelennek meg, a Zebinix-kezelést azonnal le kell állítani, és mérlegelni kell alternatív kezelés alkalmazását (adott esetben). Ha a betegeknél ilyen reakciók alakulnak ki, a Zebinix-kezelést később sem szabad újra elkezdeni.

A HLA-B* 1502 allél – a han kínai és thai, valamint a más, ázsiai eredetű populációkban

A han kínai és a thai eredetű alanyoknál a HLA-B* 1502 jelenléte szoros összefüggésben volt a Stevens–Johnson-szindrómának (SJS) nevezett súlyos bőrreakció kialakulásának a kockázatával a karbamazepin-kezelés során. Az eszlikarbazepin-acetát és a karbamazepin szerkezeti hasonlósága alapján elméletileg lehetséges, hogy azoknál a betegeknél, akiknél jelen van a HLA-B* 1502, az eszlikarbazepin-acetát kezelés után a Stevens–Johnson-szindróma (SJS) kialakulásának a kockázata is fennállhat. A HLA-B* 1502 relatív gyakorisága a han kínai és a thai populációk esetében 10% körüli. Amennyiben lehetséges, ezeknél az alanyoknál a karbamazepinnel vagy a kémiaiilag hasonló hatóanyagokkal történő kezelést megelőzően szűrni kell az allél jelenlétét. Ha az ilyen etnikai származású betegeknél a HLA-B* 1502 allél vizsgálat pozitív, az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása abban az esetben mérlegelhető, ha előnyei vélhetően meghaladják a kockázatokat. Mivel ez az allél jelen van más ázsiai populációkban is (pl. 15% fölött a Fülöp-szigeteken és Malajziában), mérlegelhető a veszélyeztetett populációknál a HLA-B* 1502 jelenlétének genetikai vizsgálata.

A HLA-A* 3101 allél az európai származású és a japán populációkban

Bizonyos rendelkezésre álló adatok alapján arra lehet következtetni, hogy az európai származású, valamint a japán betegeknél a HLA-A* 3101 a karbamazepin-indukálta cutan mellékhatások, köztük a Stevens–Johnson-szindróma [SJS], a toxikus epidermalis necrolysis [TEN], az eozinophíliával járó gyógyszer okozta bőrkiütés (DRESS), valamint a kevésbé súlyos akut, generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) és a maculopapularis bőrkiütés fokozott kockázatával jár.

A HLA-A* 3101 allél gyakorisága tág intervallumban változik a különböző etnikai populációkban. A HLA-A* 3101 allél prevalenciája 2 és 5% között van az európai populációkban, viszont 10% körüli a japán populációkban.

A HLA-A* 3101 allél jelenléte növelheti a (többnyire kevésbé súlyos) karbamazepin-indukálta bőrreakciók kialakulásának a kockázatát a teljes populációban mért 5,0%-ról 26,0%-ra az európai származású alanyok esetében, míg hiánya a kockázatot 5,0%-ról 3,8%-ra csökkentheti.

Nincs elegendő adat, ami alátámasztaná azt a javaslatot, hogy a karbamazepinnel vagy a kémiaiilag hasonló vegyületekkel történő kezelés elkezdése előtt a betegeknél szűrni kell a HLA-A* 3101 jelenlétét.

Ha az európai származású vagy japán eredetű beteg ismerten HLA-A* 3101 allél pozitív, a karbamazepin vagy a kémiaiilag hasonló vegyületek alkalmazása akkor mérlegelhető, ha az előnyök vélhetően meghaladják a kockázatokat.

Hyponatraemia

Zebinix-szel kezelt betegek 1,5%-ánál jelentettek mellékhatásként hyponatraemiát. A hyponatraemia a legtöbb esetben tünetmentes, azonban olyan klinikai tünetek kísérhetik, mint például a rohamok súlyosbodása, a zavartság és a csökkent tudatállapot. A hyponatraemia gyakorisága megnőtt az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésével. Hyponatraemiát okozó, már meglevő vesebetegségben szenvedő betegeknél vagy önmagában hyponatraemiát okozó gyógyszerekkel (pl. vízhajtók, dezmozepresszin, karbamazepin) egyidejűleg kezelt betegeknél az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés alatt, illetve azt megelőzően ellenőrizni kell a szérumnátriumszintet. A szérumnátriumszintet a hyponatraemiára utaló klinikai tünetek megjelenése esetén is meg kell határozni. Ettől eltekintve, a nátriumszintet rutin laboratóriumi vizsgálat során is meg kell állapítani. Ha klinikailag jelentős hyponatraemia alakul ki, az eszlikarbazepin-acetát kezelést abba kell hagyni.

PR-távolság

Eszlikarbazepin-acetáttal végzett klinikai vizsgálatok során a PR-távolság meghosszabbodását észlelték.

A PR-távolság meghosszabbodásával járó betegségben (pl. alacsony tiroxinszint, szívingerületvezetési rendellenességek) szenvedő betegeknél, vagy egyidejűleg alkalmazott, a PR-távolság meghosszabbodásával járó gyógyszeres kezelés esetén körültekintően kell eljárni.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésénél körültekintően kell eljárni, és a dózist a kreatinin-clearance alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akik esetében a CL_{CR} <30 ml/perc, az adatok elégtelensége miatt a készítmény alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Mivel a klinikai adatok az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozottak, a súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan pedig hiányoznak a farmakokinetikai és klinikai adatok, az eszlikarbazepin-acetát alkalmazásakor körültekintően kell eljárni az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, illetve alkalmazása nem javasolt a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az eszlikarbazepin-acetát nagymértékben eszlikarbazepinné alakul, amely főleg glükuronidáció útján ürül. *In vitro* körülmények között az eszlikarbazepin a CYP3A4 és az UDP-glükuronil-transzferáz gyenge induktora. *In vivo* az eszlikarbazepin indukáló hatást mutatott azoknak a gyógyszereknek a metabolizmusára, amelyek főként CYP3A4 metabolizmuson keresztül ürülnek (pl. szimvasztatin). Így, az eszlikarbazepin-acetáttal való együttadás esetén a dózis növelésére lehet szükség az olyan gyógyszerek esetében, amelyek főként a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak. *In vivo* az eszlikarbazepin indukáló hatással lehet azoknak a gyógyszereknek a metabolizmusára, amelyek az UDP-glükuronil-transzferázok által végzett konjugációval ürülnek. A Zebinix-kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor, vagy az adag megváltoztatásakor 2-3 hétbe telhet, amíg az enzimaktivitás beáll az új szintre. Ezt a késleltetést figyelembe kell venni abban az esetben, ha a Zebinix alkalmazása közvetlenül azelőtt, vagy egyidejűleg történt olyan gyógyszerkészítményekkel, amelyek esetében a

Zebinix készítménnyel való együttes adáskor dózismódosításra van szükség. Az eszlikarbazepin gátolja a CYP2C19 hatását. Ennélfogva gyógyszerkölsönhatás fordulhat elő a magas dózisú eszlikarbazepin-acetátnak olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazása esetén, amelyek főleg a CYP2C19 segítségével metabolizálódnak (pl. fenitoin).

Kölsönhatás egyéb epilepszia elleni gyógyszerrel

Karbamazepin

Egy egészséges alanyokkal végzett vizsgálatban, napi egyszeri 800 mg eszlikarbazepin-acetát és napi kétszer 400 mg karbamazepin egyúttadása eredményeként átlagosan 32%-kal csökkent az aktív metabolit, az eszlikarbazepin expozíciója, valószínűleg a glükuronidáció indukciója következtében. A karbamazepin vagy aktív metabolitja, a karbamazepin-epoxid expozíció változását nem észlelték. Az egyéni válaszreakciótól függően a karbamazepinnel való egyúttadás esetén az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésére lehet szükség. A betegeken végzett vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy az együttes kezelés megnövelte a következő mellékhatások kockázatát: diplopia, koordinációs zavar és szédülés. Nem zárható ki a karbamazepin és az eszlikarbazepin-acetát együttes adása által okozott specifikus mellékhatások kockázatának a növekedése.

Fenitoin

Egészségeseken végzett vizsgálatban, napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát és fenitoin egyúttadása eredményeként, valószínűleg a glükuronidáció indukciója következtében, átlagosan 31-33%-kal csökkent az aktív metabolit, az eszlikarbazepin expozíciója, valamint átlagosan 31-35%-kal nőtt a fenitoiné, amely valószínűleg a CYP2C19 gátlásának tudható be. Az egyéni válaszreakciótól függően az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésére, míg a fenitoin dózisának csökkentésére lehet szükség.

Lamotrigin

Az eszlikarbazepin és a lamotrigin számára egyaránt a legjelentősebb metabolizációs út a glükuronidáció, ennélfogva interakció kialakulása várható. Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban azonban a napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása kisebb átlagos farmakokinetikai interakciót mutatott (a lamotrigin expozíciója 15%-kal csökkent) az eszlikarbazepin és a lamotrigin között, következésképpen dózismódosításra nincs szükség. Az egyének közötti variabilitás miatt azonban a hatás klinikai szempontból fontos lehet néhány alanyánál.

Topiramát

Egészséges alanyokon végzett vizsgálatban napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetátot topiramáttal egyúttesen alkalmazva az eszlikarbazepin expozíciója nem változott jelentősen, míg a topiramát expozíciója 18%-kal csökkent, valószínűleg a topiramát csökkent biohasznosulásának következtében. Dózismódosítás nem szükséges.

Valproát és levetiracetám

Felnőtt epilepsziás betegeken végzett III. fázisú vizsgálatok populációs farmakokinetikai analízise során azt mutatták ki, hogy a valproáttal vagy levetiracetámmal való együttes adás nem befolyásolta az eszlikarbazepin expozícióját, de ezt hagyományos gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokkal nem ellenőrizték.

Oxkarbazepin

Az eszlikarbazepin-acetát egyúttadása oxkarbazepinnel nem javasolt, mivel ez az aktív metabolitokkal szembeni túlzott expozíciót eredményezhet.

Egyéb gyógyszerek

Orális fogamzásgátlók

Kombinált orális fogamzásgátlót szedő nőknél napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a levonorgesztrel és etinilösztadiol szisztémás expozíciója 37%-kal, illetve 42%-kal csökkent, amelyet valószínűleg a CYP3A4-indukció okozott. Ezért a fogamzóképes nőknek hatékony

fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zebinix-kezelés alatt, és a kezelés abbahagyását követően a folyamatban levő menstruációs ciklus végéig (lásd 4.6 pont).

Szimvasztatin

Egy egészséges alanyokkal végzett vizsgálat a napi egyszeri, 800 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a szimvasztatin szisztémás expozíciójának átlagosan 50%-os csökkenését mutatta, amelyet valószínűleg a CYP3A4-indukciója okozott. Az eszlikarbazepin-acetáttal való együttadás esetén a szimvasztatin dózis növelésére lehet szükség.

Rozuvasztatin

Napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a rozuvasztatin szisztémás expozíciója átlagosan 36-39%-kal csökkent. A csökkenés mechanizmusa nem ismert, de önmagában a rozuvasztatin transzporter aktivitása interferenciájának vagy kombinációban a saját anyagcseréje indukálásának lehet tulajdonítható. Mivel az expozíció és a gyógyszer hatása közötti összefüggés nem tisztázott, ajánlott monitorozni a kezelésre adott választ (pl. koleszterinszint).

Warfarin

Warfarinnal történő napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát együttes adása kismértékű (23%), de statisztikailag szignifikáns S-warfarin expozícióbeli csökkenést mutatott. Az R-warfarin farmakokinetikájára vagy a véralvadásra nem volt hatással. A kölcsönhatásokban mutatkozó egyénenkénti variabilitás miatt azonban különös figyelmet kell fordítani az INR-monitorozásra, az együttesen alkalmazott warfarin és eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés bevezetésének és befejezésének első heteiben.

Digoxin

Egészséges alanyokon végzett vizsgálatban a napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetátnak nem volt hatása a digoxin farmakokinetikájára, amely azt sugallja, hogy az eszlikarbazepinnek nincs hatása a P-glikoprotein transzporterre.

Monoamino-oxidáz gátlók (MAOI)

Az eszlikarbazepin-acetát és a triciklusos antidepresszánsok szerkezeti hasonlósága alapján elméletileg lehetséges az eszlikarbazepin és a monoamino-oxidáz gátlók közötti interakció.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az epilepsziával és az epilepszia elleni gyógyszerrel általában összefüggő kockázat

Kimutatták, hogy epilepsziában szenvedő, antiepileptikus kezelést alkalmazó nőbeteg utódjánál a születési rendellenesség gyakorisága kétszer-háromszor nagyobb volt, mint az átlagpopuláció megközelítően 3%-os aránya. Leggyakrabban nyúlajakról, cardiovascularis és idegcsőzáródási rendellenességekről számoltak be. Minden olyan fogamzóképes nőbeteg, aki antiepileptikus kezelésben részesül, különösen azokat, akiknek szándékukban áll teherbe esni, illetve akik terhesek, szakorvosi tanáccsal kell ellátni a rohamok és az antiepileptikus kezelés magzatra irányuló lehetséges kockázatáról. Az antiepileptikus gyógyszeres (AED) kezelés hirtelen abbahagyása kerülendő, mivel ez olyan rohamokhoz vezethet, amelyek komoly következményekkel járhatnak a nőbetegre és a születendő gyermekre nézve.

Az epilepszia kezelésére terhesség ideje alatt lehetőleg monoterápia preferált, mert több AED-vel végzett terápiánál, az asszociált AED-ktől függően, magasabb lehet a magzati fejlődési rendellenességek kockázata, mint monoterápiánál.

Antiepileptikus kezelést alkalmazó epilepsziás anyák gyermekeinél megfigyeltek idegrendszeri fejlődési rendellenességeket. Erről a kockázatról az eszlikarbazepin-acetát vonatkozásában nem állnak rendelkezésre adatok.

Fogamzóképes nőbetegek/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőbetegeknek az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés ideje alatt megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Az eszlikarbazepin-acetát az orális fogamzásgátlók hatékonyságát hátrányosan befolyásolja. Ezért a kezelés ideje alatt és a kezelés megszüntetését követően a folyamatban levő menstruációs ciklus végéig más alternatív, hatásos és biztonságos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni. Fogamzóképes nőbetegek esetében tanácsadást kell nyújtani egyéb megbízható fogamzásgátló módszerek alkalmazását illetően. Legalább egy megbízható fogamzásgátlási módszer (például méhen belüli fogamzásgátló eszköz) vagy két egymást kiegészítő fogamzásgátlási módszer – ideértve a barriermódszert – alkalmazandó. Minden egyes esetben mérlegelni kell az egyéni körülményeket, bevonva a beteget a beszélgetésbe, amikor a fogamzásgátló módszert megválasztják.

Az eszlikarbazepin-acetáthoz kapcsolódó kockázatok

Terhes nőknél történő alkalmazásra kevés az adat az eszlikarbazepin-acetát tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd Termékenység, 5.3 pont). Emberek esetében a kockázat (ideértve a jelentős magzati fejlődési rendellenességek, az idegrendszeri fejlődési rendellenességek és egyéb termékenységi toxikus hatások kockázatát) ismeretlen.

Az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása terhesség ideje alatt mellőzendő; kivéve, ha – az alkalmas alternatív kezelési lehetőségek alapos számbavételét követően – úgy ítélik meg, hogy az abból származó előny meghaladja az abban rejlő kockázatokat.

Olyan eszlikarbazepin-acetátot szedő nőknél, akik terhesek, vagy szándékukban áll teherbe esni, a Zebinix alkalmazását körültekintően újra kell értékelni. Minimális effektív dózist kell alkalmazni és, amennyiben lehetséges, legalább a terhesség első három hónapjában a monoterápiát kell előnyben részesíteni. A betegeket tájékoztatni kell a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatának lehetőségéről, és lehetővé kell tenni számukra a születés előtti vizsgálatot.

Megfigyelés és megelőzés

Az epilepszia elleni gyógyszerek hozzájárulhatnak a folsavhiányhoz, amely a foetus fejlődési rendellenesség egyik lehetséges oka. A terhesség alatt és azt megelőzően folsavpótlás javasolt. Mivel a pótlás hatásossága nem bizonyított, különleges, születést megelőző vizsgálat ajánlható még a folsavpótlással kezelt nőbetegeknek is.

Újszülöttnél

Újszülöttnél epilepszia elleni gyógyszerek által okozott véralvadási zavarokról számoltak be. Elővigyázatosságból preventív intézkedésként a terhesség utolsó néhány hetében és az újszülöttnél K₁-vitamint kell adni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eszlikarbazepin-acetát / az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek kimutatták, hogy az eszlikarbazepin kiválasztódott az anyatejbe. Mivel nem zárható ki, hogy az eszlikarbazepin-acetát veszélyes az anyatejjel táplált gyermekekre nézve, az eszlikarbazepin-acetát kezelés alatt nem szabad szoptatni.

Termékenység

Nincsenek adatok az eszlikarbazepin-acetát humán termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan. Az állatokon végzett vizsgálatok fertilitás-károsodást mutattak ki az eszlikarbazepin-acetát kezelést követően (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zebinix kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Egyes betegek szédülést, aluszékonyságot vagy látászavart tapasztalhatnak, különösen a kezelés megkezdésekor. Ezért tájékoztatni kell a betegeket, hogy a gépek kezeléséhez vagy járművek vezetéséhez szükséges fizikai és/vagy szellemi képességeik romolhatnak, és azt kell javasolni, hogy addig ne végezzenek ilyen tevékenységet, amíg ki nem derül, hogy e képességeik érintettek-e.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban (adjuváns kezelés és monoterápia) 2434, parciális epilepsziás rohamban szenvedő beteget (1983 felnőtt és 451 gyermek) kezeltek eszlikarbazepin-acetáttal, és ezeknek a betegeknek az 51%-ánál tapasztaltak mellékhatást.

A mellékhatások intenzitása általában enyhe és közepesen súlyos volt, és túlnyomórészt az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés első heteiben jelentkezett.

A Zebinix esetében azonosított kockázatok főként a gyógyszerosztállyal kapcsolatos, dózisfüggő nemkívánatos hatások. A placebokontrollos, adjuváns kezelést alkalmazó, felnőtt epilepsziás betegekkel végzett vizsgálatokban, illetve egy, az eszlikarbazepin-acetátot és a szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepint összehasonlító, aktív kontrollos, monoterápiát alkalmazó vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: szédülés, aluszékonyság, fejfájás és hányinger. A mellékhatások többségét mindkét csoportban a betegek kevesebb mint 3%-ánál jelentették.

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

A klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni surveillance során az eszlikarbazepin-acetáttal tapasztalt mellékhatásokat az alábbi táblázat ismerteti.

A mellékhatásokat a következők megállapodás szerint osztályozták: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerültek megadásra.

1. táblázat: A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni követés során a Zebinix-kezeléssel összefüggő mellékhatások

Szervrendszerenkénti osztályozás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Anaemia	Thrombocytopenia, leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Hiperszenzitivitás	
Endokrin betegségek és tünetek			Hypothyreosis	

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hyponatraemia, csökkent étvágy	Elektrolit egyensúlyhiány, dehidratáció, hypochloraemia	Nem megfelelő ADH-szekrécióra jellemző tünetegyüttes a következő jelekkel és tünetekkel: levertség, hányinger, szédülés, a szérum (vér) ozmolalitásának csökkenése, hányás, fejfájás, zavartság vagy egyéb neurológiai jelek és tünetek.
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	Pszichotikus zavar, apathia, depressio, idegesség, agitatio, ingerlékenység, figyelem hiány/hiperaktivitás, zavarodottság, hangulatingadozás, sírás, pszichomotoros retardáció, szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés, aluszékony-ság	Fejfájás, figyelem-zavar, tremor, ataxia, egyensúlyzavar	Koordinációs zavar, memóriazavar, amnesia, hypersomnia, szédáltság, aphasia, dysaesthesia, dystonia, letargia, parosmia, cerebellaris syndroma, convulsio, perifériás neuropathia, nystagmus, beszédzavar, dysarthria, égető érzés, paraesthesia, migrén	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia, homályos látás	Látásromlás, oscillopsia, binokuláris szemmozgászavar, oculáris hyperaemia	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo	Hypacusis, tinnitus	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Palpitatio, bradycardia	

Érbetegségek és tünetek			Hypertensio (beleértve a hypertoniás krízist is), hypotensio, ortosztatikus hypotensio, kipirulás, peripheriás hűvösség	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Epistaxis, mellkasi fájdalom	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger, hányás, hasmenés	Székrekedés, dyspepsia, gastritis, hasfájás, szájszárazság, hasi diszkomfort, haspuffadás, gingivitis, melaena, fogfájás	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Májbetegség, illetve tünet	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés	Alopecia, bőrszárazság, hyperhidrosis, erythema, bőrrendellenesség, viszketés, allergiás dermatitis	Toxikus epidermális nekrolízis, Stevens–Johnson-szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakció (DRESS), angioödéma, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Myalgia, csontanyagcsere zavar, izomgyengeség, végtagfájdalom	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Húgyúti fertőzés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság, járászavar, asthenia	Rossz közérzet, hidegrázás, peripheriális oedema	

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-növekedés	Vérnyomáscsökkenés, testsúlycsökkenés, vérnyomás-emelkedés, csökkent vérnátriumszint, a vér klorid szintjének csökkenése, osteocalcin szint emelkedés, hematokrit-csökkenés, hemoglobinszint-csökkenés, emelkedett májenzimszintek	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Gyógyszertoxicitás, elesés, termikus égés	

Kiemelt mellékhatások leírása

Szembetegségek és idegrendszeri betegségek és tünetek

Placebokontrollos vizsgálatokban karbamazepinnel és eszlikarbazepin-acetáttal egyszerre kezelt betegeknél a következő mellékhatásokat figyelték meg: diplopia (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 11,4%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 2,4% volt az előfordulás), koordinációs zavar (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 6,7%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 2,7% volt az előfordulás) és szédülés (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 30%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 11,5% volt az előfordulás), lásd 4.5 pont.

PR-távolság

Az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása a PR-távolság megnövekedésével jár. A PR-távolság meghosszabodásával járó mellékhatás (pl. AV-blokk, syncope, bradycardia) fordulhat elő.

Gyógyszerostályal összefüggő mellékhatások

Az eszlikarbazepin-acetát epilepszia program keretében végzett placebokontrollos vizsgálatokban nem fordult elő olyan ritka mellékhatás, mint pl. a csontvelősejtek csökkenése, az anafilaxiás reakció, a szisztémás lupus erythematosus vagy az arrhythmia. Oxkarbazepin alkalmazásakor azonban előfordultak ezek a mellékhatások. Előfordulásuk ennél fogva az eszlikarbazepin-acetát kezelést követően nem zárható ki.

Vannak a csontok csökkent ásványianyag tartalmáról, osteopeniáról, osteoporosisról és csonttörésekről szóló jelentések olyan betegeknél, akik hosszú ideig szerkezetileg hasonló antiepileptikus szert szedtek, például karbamazepint vagy oxkarbazepint. A csont metabolizmusára kifejtett hatás mechanizmusa még nem tisztázott.

Gyermekek és serdülők

A 2-18 éves, parciális epilepsziás rohamban szenvedő betegeken végzett placebokontrollos vizsgálatokban (238 eszlikarbazepin-acetáttal kezelt beteg, illetve 189 placebóval kezelt beteg) az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 35,7%-a, míg a placebóval kezelt betegek 19%-a tapasztalt mellékhatást. Az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt csoportban a leggyakoribb mellékhatások közé tartozott a diplopia (5,0%), az aluszékonyság (8,0%) és a hányás (4,6%).

Az eszlikarbazepin-acetát mellékhatás-profilja általában hasonló a különböző korcsoportokban. A 6-11 éves korcsoportban a több mint két eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegnél előforduló,

leggyakoribb mellékhatások közé tartoztak a diplopia (9,5%), az aluszékonyság (7,4%), a szédülés (6,3%), a convulsio (6,3%) és a hányinger (3,2%); a 12-18 éves korcsoportban az aluszékonyság (7,4%), a hányás (4,2%), a diplopia (3,2%) és a fáradtság volt (3,2%). A Zebinix biztonságosságát 6 éves és ennél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Az eszlikarbazepin-acetát biztonságossági profilja általában hasonló volt felnőtteknél és gyermekeknél, kivéve az agitációt (gyakori, 1,3%) és a hasi fájdalmat (gyakori, 2,1%), amelyek gyakoribbak voltak gyermekeknél, mint felnőtteknél. A szédülés, aluszékonyság, vertigo, asthenia, járászavar, tremor, ataxia, egyensúlyzavar, homályos látás, hasmenés, bőrkiütés és hyponatraemia ritkábban fordultak elő gyermekeknél, mint felnőtteknél. Allergiás dermatitis (nem gyakori, 0,8%) kizárólag gyermekgyógyászati betegeknél fordult elő.

A III. fázisú vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálataiban a gyermekgyógyászati populációra vonatkozó hosszú távú biztonságossági adatok megfeleltek a gyógyszer ismert biztonságossági profiljával, új, aggodalomra okot adó megállapítások nélkül.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Eszlikarbazepin-acetát túlادagolást követően elsősorban központi idegrendszerrel összefüggő tüneteket (mint például görcsrohamok valamennyi típusát, status epilepticust), és szívbetegségeket (pl. cardialis arrhythmiát) figyeltek meg. Nincs ismert specifikus ellenszere. Szükség szerint megfelelő tüneti és supportív kezelést kell alkalmazni. Szükség esetén az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai hemodialízissel hatékonyan eltávolíthatók (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antiepileptikumok, karboxamid származékok ATC-kód: N03AF04

Hatásmechanizmus

Az eszlikarbazepin-acetát pontos hatásmechanizmusa ismeretlen. Az *in vitro* elektrofiziológiai vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy az eszlikarbazepin-acetát és metabolitjai egyaránt stabilizálják a feszültségfüggő nátriumcsatornák inaktivált állapotát, megelőzve, hogy ismét aktivált állapotba kerüljenek, és ennek következtében megakadályozzák a neuronok ismétlődő kisülését.

Farmakodinámiás hatások

Embernél az antikonvulzív hatásosságot előrejelző nem-klinikai modellben az eszlikarbazepin-acetát és aktív metabolitjai megakadályozták a rohamok kialakulását. Az eszlikarbazepin-acetát farmakológiai aktivitását emberben elsősorban az eszlikarbazepin aktív metabolitján keresztül fejt ki.

Klinikai hatásosság

Felnőttek

Az adjuváns terápiaként alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát négy, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat bizonyítja, amelybe 1703 felnőtt beteget randomizáltak, akiknek a parciális epilepsziája nem reagált az 1-3 féle, egyidejűleg alkalmazott antiepileptikus kezelésre. Az

oxkarbazepint és a felbamátot tilos volt együttesen alkalmazott gyógyszerkészítményként alkalmazni ezekben a vizsgálatokban. Az eszlikarbazepin-acetátot 400 mg (csak a 301-es és 302-es vizsgálatokban), 800 mg és 1200 mg napi egyszeri dózisként vizsgálták. A napi egyszeri 800 mg és 1200 mg eszlikarbazepin-acetát szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a placebo a rohamgyakoriság csökkentése vonatkozásában 12 hetes fenntartó kezelési periódus alatt. A III. fázisú vizsgálat során, azoknak az alanyoknak az aránya, akiknél a rohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent (1581 elemzett adat), 19,3% volt a placebokontrollos, 20,8% volt a napi 400 mg eszlikarbazepin-acetát adagot, 30,5% volt a napi 800 mg eszlikarbazepin-acetát adagot, és 35,3% volt a napi eszlikarbazepin-acetát 1200 mg adagot kapó alanyok esetében.

A monoterápiaként alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát egy kettős vak, aktív kontrollos (szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepin) vizsgálat bizonyítja, amelybe 815, újonnan diagnosztizált parciális epilepsziában szenvedő felnőtt beteget randomizáltak. Az eszlikarbazepin-acetátot 800 mg-os, 1200 mg-os és 1600 mg-os napi egyszeri dózisként vizsgálták. Az aktív komparátort (szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepin) napi kétszeri 200 mg-os, 400 mg-os és 600 mg-os dózisban alkalmazták. A betegeket a legalacsonyabb dózissal történő kezelésre randomizálták, és csak abban az esetben tértek át a következő dózisa, ha a betegnél roham fordult elő. A 815, randomizált betegből 401 beteget napi egyszeri eszlikarbazepin-acetáttal kezeltek [271 beteg (67,6%) 800 mg-os, 70 beteg (17,5%) 1200 mg-os, míg 60 beteg (15,0%) 1600 mg-os dózison maradt]. Az elsődleges elemzésben, amelyben a vizsgálatot idő előtt megszakító betegeket nem reagálóknak tekintették, az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 71,1%-át, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt betegek 75,6%-át tekintették rohammentesnek a 26 hetes értékelési periódusban (átlagos kockázat különbség: -4,28%, 95%-os konfidencia-intervallum: [-10,30; 1,74]. Az ebben az időszakban megfigyelt terápiás hatás a rohammentesnek tekintett, eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 64,7%-ánál, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt betegek 70,3%-ánál a kezeléstől számított egy éven keresztül fennmaradt (átlagos kockázat különbség: -5,46%, 95%-os konfidencia-intervallum: [-11,88; 0,97]. A kezelés sikertelenségének (a roham kockázatának) az esemény megjelenéséig eltelt idő alapján végzett elemzésében (Kaplan-Meier analízis és Cox regresszió) a roham kialakulásának Kaplan-Meier-féle kockázatbecslése az értékelési idő végén 0,06 volt a karbamazepinnel, és 0,12 volt az eszlikarbazepinnel kezelt betegeknél, míg az egyéves időszak végén a kockázat 0,11-re nőtt a karbamazepin esetén, és 0,19-re nőtt az eszlikarbazepin-acetát esetén ($p = 0,0002$).

Egy év után annak valószínűsége, hogy a betegek mellékhatások vagy a kezelés hatástalansága miatt idő előtt megszakítsák a vizsgálatot, az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt csoportban 0,26, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt csoportban 0,21 volt.

A monoterápiára való áttéréshez alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát két kettős vak, randomizált, kontrollos vizsgálatban értékelték 365, parciális epilepsziában szenvedő felnőtt betegnél. Az eszlikarbazepin-acetátot 1200 mg-os és 1600 mg-os napi egyszeri dózisokban vizsgálták. A teljes 10 hetes monoterápiás periódusban a rohammentes betegek aránya az egyik vizsgálatban 7,6% (1600 mg), illetve 8,3% (1200 mg), míg a másik vizsgálatban 10,0% (1600 mg), illetve 7,4% (1200 mg) volt.

Idősek

Az eszlikarbazepin-acetát parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére való alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát egy 26 hetes, nem kontrollos vizsgálatban értékelték 72 időskorúnál (65 éves vagy idősebb).

Az adatok azt mutatják, hogy a mellékhatások incidenciája ebben a populációban (65,3%) hasonló az epilepsziában végzett kettős vak klinikai vizsgálatok során az átlagpopulációban megfigyelt arányhoz (66,8%). A kezelés következtében kialakuló leggyakoribb individuális mellékhatások a következők voltak: szédülés (a betegek 12,5%-ánál), aluszékonyság (9,7%), fáradtság, convulsio és hyponatraemia (mindegyik 8,3%-os gyakorisággal), nasopharyngitis (6,9%) és felső légúti fertőzés (5,6%). A vizsgálatot elkezdő 72 beteg közül 50 fejezte be a 26 hetes kezelési időszakot, ami 69,4%-os, a vizsgálatban való bentmaradási aránynak felel meg (lásd 4.2 pont, időskorúaknál való alkalmazásra vonatkozó információk). Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a monoterápia időseknél

történő alkalmazására vonatkozóan. A monoterápiás alkalmazással kapcsolatos vizsgálatban csupán néhány, 65 évnél idősebb beteget (N = 27) kezeltek eszlikarbazepin-acetáttal.

Gyermekek és serdülők

Az eszlikarbazepin-acetát parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére való alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát egy 6-16 éves gyermekeken végzett II. fázisú vizsgálatban (N = 123) és egy 2-18 éves gyermekeken végzett III. fázisú vizsgálatban értékelték (N = 304). Mindkét vizsgálat kettős vak és placebokontrollos volt; a fenntartó fázis 8 hétig (208-as vizsgálat), illetve 12 hétig (305-ös vizsgálat) tartott. A 208-as vizsgálat 2 további kiegészítő hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatot tartalmazott (a II. részben: 1 év és a III. részben: 2 év). A 305-ös vizsgálat 4 további kiegészítő hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálati időszakot tartalmazott (II., III. és IV. részben: 1 év és az V. részben: 2 év). Az eszlikarbazepin-acetátot 20 mg és 30 mg napi egyszeri dózisként vizsgálták napi 1200 mg-os maximális dóziséig terjedően. A céldózis a 208-as vizsgálatban napi 30 mg/ttkg, míg a 305-ös vizsgálatban napi 20 mg/ttkg volt. A dózisok a tolerálhatóság és a kezelésre adott válasz alapján módosíthatók.

A II. fázisú vizsgálat kettős vak időszakában a hatásosság értékelése másodlagos célkitűzés volt. A rohamok standardizált frekvenciájának a kiindulás és a fenntartó periódus közötti átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése jelentősen ($p < 0,001$) magasabb volt az eszlikarbazepin-acetát csoportban (-34,8%), mint a placebo csoportban (-13,8%). Az eszlikarbazepin-acetát csoportban 42 beteg (50,6%) reagált a placebo csoport 10 betegéhez (25,0%) képest (a rohamok standardizált frekvenciájának legalább 50%-os csökkenése), ami szignifikáns különbséget jelent ($p = 0,009$).

A III. fázisú vizsgálat kettős vak időszakában az eszlikarbazepin-acetát kezelés mellett a rohamok standardizált frekvenciájának átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése (-18,1% a kiinduláshoz képest) eltért a placebo csoportban kapottól (-8,6% a kiinduláshoz képest), de statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,2490$). Az eszlikarbazepin-acetát csoportban 41 beteg (30,6%) reagált a placebo csoport 40 betegéhez (31,0%) képest (a rohamok standardizált frekvenciájának legalább 50%-os csökkenése), ami nem szignifikáns különbség ($p = 0,9017$). A III. fázisú vizsgálat esetében *post-hoc* alcsoport elemzéseket végeztek az életkor szerinti és 6 év feletti csoportosítással, illetve dózis szerinti csoportosítással. A 6 évesnél idősebb gyermekeknél az eszlikarbazepin-acetát csoport 36 betege (35,0%) reagált a placebo csoport 29 betegéhez (30,2%) képest ($p = 0,4759$), és a rohamok standardizált frekvenciájának átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése nagyobb volt az eszlikarbazepin-acetát csoportban, mint a placebo csoportban (-24,4%, illetve -10,5%); a 13,9%-os különbség azonban nem volt statisztikailag jelentős ($p = 0,1040$). A 305-ös vizsgálatban a betegek összesen 39%-át a maximális lehetséges dózisa titrálták (30 mg/ttkg/nap). A 6 éves és ennél fiatalabb gyermekek kizárása után az említett betegek közül az eszlikarbazepin-acetát csoportban 14 (48,3%), míg a placebo csoportban 11 (30,6%) beteg reagált ($p = 0,1514$). Bár az említett *post-hoc* alcsoport elemzések megbízhatósága korlátozott, az adatok a hatás nagyságának kor- és dóziszfüggő növekedésére utalnak.

A III. fázisú vizsgálat (a kezelni szándékozott [intention to treat, ITT] halmaz: N = 225) további 1 éves, nyílt elrendezésű kiterjesztésében (II. rész) az összválaszarány 46,7% volt (egyenletesen növekedett 44,9%-ról (1-4. hét) 57,5%-ra (> 40 hét). A medián standardizált teljes rohamgyakoriság 6,1 volt (7,0-ról csökkent (1-4. hét) 4,0-re (> 40 hét), amely így -46,7%-os medián relatív változást eredményezett a kiindulási időszakhoz képest). A medián relatív változás nagyobb volt az előző placebo csoportban (-51,4%), mint az előző eszlikarbazepin (ESL)-csoportban (-40,4%). Az exacerbációt mutató betegek aránya ($\geq 25\%$ -os növekedés) a kiindulási időszakhoz képest 14,2% volt.

A további 3 nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban (ITT halmaz: N = 148), az összválaszarány 26,6% volt a kiindulási III-V. részekhez képest (azaz a II. rész utolsó 4 hete). A medián standardizált teljes rohamgyakoriság 2,4 volt (amely -22,9%-os medián relatív változást eredményezett a kiindulási III-V. részekhez képest). Az I. részben a teljes medián relatív csökkenés nagyobb volt az ESL-lel kezelt betegek csoportjában (-25,8%), mint a placebóval kezelt betegek esetén (-16,4%). Az exacerbációt mutató betegek összaránya ($\geq 25\%$ -os növekedés) a III-V. kiindulási részekhez képest 25,7% volt.

Azon 183 beteg közül, akik befejezték a vizsgálat I. és II. részét 152 beteget vontak be a III. részbe. Ezen bevont betegek közül 65 beteg kapott ESL-t, és 87 beteg kapott placebót a vizsgálat kettős vak részében. 14 beteg (9,2%) fejezte be a nyílt elrendezésű ESL-kezelési időszakot az V. részig. A vizsgálat bármely szakaszában történt kivonás oka leggyakrabban szponzori kérés volt (30 beteg a III. részben [a III. részt megkezdő betegek 19,7%-a], 9 beteg a IV. részben [a IV. részt megkezdő betegek 9,6%-a], és 43 az V. részben [a V. részt megkezdő betegek 64,2%-a]).

A nyílt elrendezésű nem kontrollos vizsgálatok adatainak korlátozottságát figyelembe véve, az eszlikarbazepin-acetátra adott hosszú távú válasz a vizsgálat nyílt elrendezésű részeiben teljesen fennmaradt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Zebinix vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a parciális rohamokban jelentkező epilepszia kezelésére (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az eszlikarbazepin-acetát nagymértékben eszlikarbazepinné alakul. Orális alkalmazás után az eszlikarbazepin-acetát szintje a plazmában általában a mennyiségi meghatározás szintje alatt marad. Az eszlikarbazepin a C_{max} értékét 2-3 órával az adag bevétel után (t_{max}) éri el. A biológiai hasznosulási érték magasnak feltételezhető, mivel a vizeletből kinyerhető anyagcseretermék az eszlikarbazepin-acetát dózis több, mint 90%-ának felel meg.

Biohasznosulása (AUC és C_{max}) az eszlikarbazepinnel összehasonlítható, amennyiben szájon át, összetört tablettá formájában alkalmazzák, amelyet almaszósszal kevertek össze, és vízzel alkalmaztak, az egész tablettá alkalmazásához képest.

Eloszlás

Az eszlikarbazepin viszonylag kevésbé kötődik a plazmafehérjékhez (<40%), és nem koncentrációfüggő módon. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a warfarin, a diazepam, a digoxin, a fenitoin és a tolbutamid jelenléte nem befolyásolta számottevően az eszlikarbazepin kötődését a plazmafehérjékhez. Az eszlikarbazepin jelenléte nem befolyásolta jelentős mértékben a warfarin, a diazepam, a digoxin, a fenitoin és a tolbutamid kötődést.

Biotranszformáció

Az eszlikarbazepin-acetát biotranszformáció útján gyorsan és széles körűen fő aktív metabolitjává, az eszlikarbazepinné alakul át hidrolitikus first-pass metabolizmus útján. A steady state plazmakoncentráció napi egyszeri adagolás mellett 4-5 nap után alakul ki, amely egybevág a tényleges 20-24 órás felezési idővel. Egészséges alanyon és epilepsziás felnőtt betegen végzett vizsgálatok során az eszlikarbazepin látszólagos felezési ideje 10-20 óra, illetve 13-20 óra volt. A plazmában jelenlevő kevésbé jelentős metabolit az R-likarbazepin és az oxkarbazepin, amelyek aktívnak bizonyultak, valamint az eszlikarbazepin-acetátnak, az eszlikarbazepinnek, az R-likarbazepinnek és az oxkarbazepinnek a glükuronsavval képezett konjugátumai.

Az eszlikarbazepin-acetát nem hat a saját metabolizmusára, illetve clearance-ére.

Az eszlikarbazepin a CYP3A4 gyenge induktora és gátló hatást fejt ki a CYP2C19 enzimre (a 4.5 pontban leírtak szerint).

Az eszlikarbazepinnek friss humán hepatocitákon végzett vizsgálatok az UGT1A1-mediált glükuronidáció mérsékelt indukcióját észlelték.

Elimináció

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai főként a vesén keresztül választódnak ki a szisztémás keringésből, változatlan és glükuronid konjugátum formában. Összességében az eszlikarbazepin és glükuronidja az összes vizeletbe kiválasztott metabolit több mint 90%-ának felel meg, körülbelül kétharmada változatlan formában, egyharmada pedig glükuronid konjugátumként.

Linearitás/nem-linearitás

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikája linearitást és dózisarányosságot mutat a 400-1200 mg-os dózistartományban egészséges alanyokban és betegekben egyaránt.

Idősek (65 éves kor felett)

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikai profilja nem érintett azoknál az idősebb betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance >60 ml/perc (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitok főként a vesén keresztül választódnak ki a szisztémás keringésből. Az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a clearance a veseműködéstől függ. Zebinix-kezelés során dózismódosításra van szükség azoknál a betegeknél (felnőttek és 6 évesnél idősebb gyermekek), akiknél a kreatinin-clearance <60 ml/perc (lásd 4.2 pont).

A 2-6 éves gyermekeknél az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása nem javasolt. Ebben az életkorban a kiválasztási folyamat intrinsic aktivitása még nem érte el az érettséget.

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai hemodialízissel távolíthatók el a plazmából.

Májkárosodás

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját és metabolizmusát többszöri, orális dózist követően értékelték egészséges személyeknél és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél. A közepesen súlyos májkárosodás nem befolyásolta az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját. Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodással rendelkező betegnél (lásd 4.2 pont). Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját nem értékelték súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél.

Nem

Egészséges alanyokon és betegeken végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a vizsgált személyek neme nem befolyásolta az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél alkalmazott eszlikarbazepin-acetát, a felnőtteknél megfigyeltékhez hasonlóan, nagymértékben eszlikarbazepinná alakul. Orális alkalmazás után az eszlikarbazepin-acetát szintje a plazmában általában a mennyiségi meghatározás szintje alatt marad. Az eszlikarbazepin a C_{max} értékét 2-3 órával az adag bevétele után (t_{max}) éri el. Kimutatták, hogy a testsúly hatással van a megoszlási térfogatra és a clearance-ra. Ezen kívül nem zárható ki, hogy az életkor – a testsúlytól függetlenül – szerepet játszik az eszlikarbazepin-acetát clearance-ében, főként a legkisebb korcsoportban (2-6 év).

6 éves és ennél fiatalabb gyermekek

A populációs farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a 2-6 éves gyermekek alcsoportjában napi 27,5 mg/ttkg-os, illetve napi 40 mg/ttkg-os dózisokra van szükség olyan expozíció eléréséhez, amely egyenértékű a 6 évesnél idősebb gyermekeknél alkalmazott, napi 20, illetve 30 mg/ttkg-os terápiás dózissal.

6 évesnél idősebb gyermekek

A populációs farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a napi 20, illetve 30 mg/ttkg-os dózissal kezelt, 6 évesnél idősebb gyermekeknél, illetve a naponta egyszer 800 mg-os és 1200 mg-os eszlikarbazepin-acetáttal kezelt felnőtteknél hasonló eszlikarbazepin expozíció figyelhető meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatkísérletekben észlelt mellékhatások a klinikai expozíciós szinthez képest jóval alacsonyabb expozíciós szint esetében fordultak elő az eszlikarbazepin (az eszlikarbazepin-acetát legfőbb és farmakológiai aktív metabolitja) esetében. Az expozíció összehasonlításán alapuló biztonságossági határértékeket így nem állapítottak meg.

Patkányon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatoknál bizonyítható volt a nefrotoxicitás, de ugyanezt nem észlelték egérnél és kutyánál, és egybevégt a spontán krónikus súlyosbodó nephropathia exacerbációjával ennél a fajnál.

A máj centrolobularis hipertrophiája volt megfigyelhető egeren és patkányon végzett ismételt dózisú toxicitási vizsgálatnál és egéren végzett karcinogenitási vizsgálatokban a májdaganatok fokozott előfordulási gyakoriságát figyelték meg; ezek a megfigyelések egybevégt a máj mikroszomális enzimeinek indukciójával, ezt a hatást nem észlelték azoknál a betegeknél, akik eszlikarbazepin-acetátot kaptak.

Fiatal állatokon végzett vizsgálatok

Az ismételt adagokkal, kölyökkutyákon végzett vizsgálatokban a toxicitási profil hasonló volt a kifejlett állatoknál megfigyelthez. A 10 hónapos vizsgálatban a nagy dózissal kezelt nőstényeknél az ágyékcsigolya és/vagy a femur esetében a csontok ásványianyag-tartalma, a csontterület és/vagy a csontsűrűség csökkenését figyelték meg kisebb expozíciós szinteknél, mint a gyermekeknél értékelt klinikai eszlikarbazepin expozíciós szinteknél.

Az eszlikarbazepinnel végzett genotoxicitási vizsgálatok azt mutatják, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A nősténypatkányoknál fertilitás-károsodást figyelték meg; az egereken végzett fertilitási vizsgálatban megfigyelt implantációk és élő embriók számának csökkenése a nőstény fertilitásra kifejtett hatásokra is utalhat; a corpus luteum számot azonban nem értékelték. Az eszlikarbazepin-acetát nem bizonyult teratogénnek patkányoknál vagy nyulaknál, de csontvázrendellenességeket okozott egereknél. Az egereken, patkányokon és nyulakon végzett embriotoxicitási vizsgálatokban az anyára nézve toxikus dózisoknál a csontosodás megkésése, alacsony magzati súly, a kisebb csontvázbeli és viscerális rendellenességek gyakoriságának növekedése volt megfigyelhető. A patkányokon és egereken végzett peri/posztnatalis vizsgálatokban az F1 generáció szexuális fejlődésének megkésését figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

povidon K 29/32
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 vagy 60 db tabletta, alumínium/alumínium vagy PVC /alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

90 db tabletta, polipropilén és gyermekbiztonsági zárókupakkal lezárt HDPE tartályban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/514/007-011

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. április 21

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. január 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 800 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

800 mg eszlikarbazepin-acetátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér, téglalap alakú tabletta, „ESL 800” vésett felirattal az egyik, bemetszéssel a másik oldalon, hossza 19 mm. A tabletta egyenlő adagokra osztható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zebinix:

- szekunder generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális epilepsziás rohamok monoterápiában történő kezelésére javallott újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő felnőtteknél;
- szekunder generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére javallott felnőtteknél, serdülőknél és 6 évesnél idősebb gyermekeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

A Zebinix monoterápiaként vagy már folyamatban lévő antikonvulzív kezelés mellett alkalmazható. Az ajánlott kezdő dózis naponta egyszer 400 mg, amelyet egy vagy két hét után 800 mg napi egyszeri dózissra kell növelni. Az egyéni válaszreakció alapján a dózis napi egyszeri 1200 mg-ig emelhető (lásd 5.1 pont). Néhány monoterápiában kezelt betegnél előnyös lehet a napi egyszeri 1600 mg-os dózis (lásd 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 éves kor felett)

Idős betegek esetén az adag módosítása nem szükséges, ha a veseműködés zavartalan. Ez a dózis nem javasolt ennél a populációnál az 1600 mg-os monoterápia időseknél történő alkalmazására vonatkozó adatok mennyiségének nagymértékű korlátozottsága miatt.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegek és 6 évesnél idősebb gyermekek kezelésénél körültekintően kell eljárni, és a dózist a kreatinin-clearance (CL_{CR}) függvényében az alábbiak szerint kell beállítani:

- $CL_{CR} > 60$ ml/perc: nincs szükség dózismódosításra
- $CL_{CR} 30$ - 60 ml/perc: a kezdő dózis napi egyszeri 200 mg (vagy 5 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél) vagy másnaponként 400 mg (vagy 10 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél) 2 hétig, ezt követően napi egyszeri 400 mg-os adag (vagy 10 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél). A beteg egyéni válaszreakciójától függően azonban az adagot növelni lehet.
- $CL_{CR} < 30$ ml/perc: alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek az adatok elégtelensége miatt.

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont), ennél fogva alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott.

Gyermekek és serdülők

6 évesnél idősebb gyermekek

Az ajánlott kezdő dózis naponta egyszer 10 mg/ttkg. Az egyéni válaszreakció alapján a dózist hetente vagy kéthetente kell növelni 10-30 mg/ttkg-os lépésekben. A maximális dózis napi egyszeri 1200 mg (lásd 5.1 pont).

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekeknek a felnőtteknél alkalmazottal megegyező dózist kell adni.

Az eszlikarbazepin-acetát biztonságosságát és hatásosságát 6 éves vagy ennél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Zebinix bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Azon betegek esetében, akik nem tudják lenyelni az egész tablettát, közvetlenül az alkalmazás előtt a tablettát össze lehet törni és össze lehet keverni vízzel vagy pépes ételekkel, mint pl. almászósszal, és szájon át kell alkalmazni.

Készítmények közötti váltás

A tablettára és a szuszpenzióra vonatkozó összehasonlító biohasznosulási adatok alapján megengedett a betegek egyik gyógyszerformáról a másikra történő átállítása.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb karboxamid-származékkal (például karbamazepin, oxkarbazepin), vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Másod- vagy harmadfokú atrioventricularis (AV) blokk.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok

Számos javallat kapcsán számoltak be öngyilkossági gondolatról és öngyilkos magatartásról epilepszia elleni hatóanyaggal kezelt betegek esetében. Az epilepszia elleni gyógyszereket vizsgáló randomizált, placebokontrollos vizsgálatok metaanalízise szintén az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás kismértékben megnövekedett kockázatát mutatta. E kockázat mechanizmusa ismeretlen, és a rendelkezésre álló adatok az eszlikarbazepin-acetát esetén nem zárják ki az emelkedett kockázat lehetőségét. Ezért a betegeknél monitorozni kell az öngyilkossági gondolatokkal és magatartással kapcsolatos tüneteket, és mérlegelni kell a megfelelő kezelést. A betegeknél (és gondviselőjüknek) javasolni kell, hogy öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelentkezése esetén forduljanak orvoshoz.

Idegrendszeri zavarok

Az eszlikarbazepin-acetáttal kapcsolatba hozható bizonyos központi idegrendszeri mellékhatásokkal, mint például a szédülés és az aluszékonyság, amelyek növelhetik a véletlen sérüléseknek az előfordulását.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A várható epilepsziás rohamok gyakoriságának minimálisra csökkentése érdekében a Zebinix alkalmazásának megszakításakor fokozatos megvonás javasolt.

Bőrreakciók

Az epilepsziás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a Zebinix-szel kezelt betegek összpopulációjának 1,2%-ánál mellékhatásként bőrkiütést tapasztaltak. Urticaria és angioödéma eseteket jelentettek a Zebinix-xel kezelt betegeknél. A túlérzékenységi/anafilaxiás reakciókkal összefüggésben a gégére terjedő angioödéma halálos lehet. Ha túlérzékenységre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, az eszlikarbazepin-acetát kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelést kell kezdeni.

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be, amelyek életveszélyesek vagy halálosak lehetnek. A kezelés felírásakor a betegeket fel kell világosítani a társuló jelekről és tünetekről, és szorosan ellenőrizni kell őket a bőrreakciók kialakulása szempontjából. Ha ezekre utaló jelek vagy tünetek jelennek meg, a Zebinix-kezelést azonnal le kell állítani, és mérlegelni kell alternatív kezelés alkalmazását (adott esetben). Ha a betegeknél ilyen reakciók alakulnak ki, a Zebinix-kezelést később sem szabad újra elkezdeni.

A HLA-B* 1502 allél – a han kínai és thai, valamint a más, ázsiai eredetű populációkban

A han kínai és a thai eredetű alanyoknál a HLA-B* 1502 jelenléte szoros összefüggésben volt a Stevens–Johnson-szindrómának (SJS) nevezett súlyos bőrreakció kialakulásának a kockázatával a karbamazepin-kezelés során. Az eszlikarbazepin-acetát és a karbamazepin szerkezeti hasonlósága alapján elméletileg lehetséges, hogy azoknál a betegeknél, akiknél jelen van a HLA-B* 1502, az eszlikarbazepin-acetát kezelés után a Stevens–Johnson-szindróma (SJS) kialakulásának a kockázata is fennállhat. A HLA-B* 1502 relatív gyakorisága a han kínai és a thai populációk esetében 10% körüli. Amennyiben lehetséges, ezeknél az alanyoknál a karbamazepinnel vagy a kémiaiilag hasonló hatóanyagokkal történő kezelést megelőzően szűrni kell az allél jelenlétét. Ha az ilyen etnikai származású betegeknél a HLA-B* 1502 allél vizsgálat pozitív, az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása abban az esetben mérlegelhető, ha előnyei vélhetően meghaladják a kockázatokat. Mivel ez az allél jelen van más ázsiai populációkban is (pl. 15% fölött a Fülöp-szigeteken és Malajziában), mérlegelhető a veszélyeztetett populációknál a HLA-B* 1502 jelenlétének genetikai vizsgálata.

A HLA-A* 3101 allél az európai származású és a japán populációkban

Bizonyos rendelkezésre álló adatok alapján arra lehet következtetni, hogy az európai származású, valamint a japán betegeknél a HLA-A* 3101 a karbamazepin-indukálta cutan mellékhatások, köztük a Stevens–Johnson-szindróma [SJS], a toxikus epidermalis necrolysis [TEN], az eozinofiliával járó gyógyszer okozta bőrkiütés (DRESS), valamint a kevésbé súlyos akut, generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) és a maculopapularis bőrkiütés fokozott kockázatával jár.

A HLA-A* 3101 allél gyakorisága tág intervallumban változik a különböző etnikai populációkban. A HLA-A* 3101 allél prevalenciája 2 és 5% között van az európai populációkban, viszont 10% körüli a japán populációkban.

A HLA-A* 3101 allél jelenléte növelheti a (többnyire kevésbé súlyos) karbamazepin-indukálta bőrreakciók kialakulásának a kockázatát a teljes populációban mért 5,0%-ról 26,0%-ra az európai származású alanyok esetében, míg hiánya a kockázatot 5,0%-ról 3,8%-ra csökkentheti.

Nincs elegendő adat, ami alátámasztaná azt a javaslatot, hogy a karbamazepinnel vagy a kémiaiilag hasonló vegyületekkel történő kezelés elkezdése előtt a betegeknél szűrni kell a HLA-A* 3101 jelenlétét.

Ha az európai származású vagy japán eredetű beteg ismerten HLA-A* 3101 allél pozitív, a karbamazepin vagy a kémiaiilag hasonló vegyületek alkalmazása akkor mérlegelhető, ha az előnyök vélhetően meghaladják a kockázatokat.

Hyponatraemia

Zebinix-szel kezelt betegek 1,5%-ánál jelentettek mellékhatásként hyponatraemiát. A hyponatraemia a legtöbb esetben tünetmentes, azonban olyan klinikai tünetek kísérhetik, mint például a rohamok súlyosbodása, a zavartság és a csökkent tudatállapot. A hyponatraemia gyakorisága megnőtt az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésével. Hyponatraemiát okozó, már meglevő vesebetegségben szenvedő betegeknél vagy önmagában hyponatraemiát okozó gyógyszerekkel (pl. vízhajtók, dezmozepresszin, karbamazepin) egyidejűleg kezelt betegeknél az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés alatt, illetve azt megelőzően ellenőrizni kell a szérumnátriumszintet. A szérumnátriumszintet a hyponatraemiára utaló klinikai tünetek megjelenése esetén is meg kell határozni. Ettől eltekintve, a nátriumszintet rutin laboratóriumi vizsgálat során is meg kell állapítani. Ha klinikailag jelentős hyponatraemia alakul ki, az eszlikarbazepin-acetát kezelést abba kell hagyni.

PR-távolság

Eszlikarbazepin-acetáttal végzett klinikai vizsgálatok során a PR-távolság meghosszabbodását észlelték.

A PR-távolság meghosszabbodásával járó betegségben (pl. alacsony tiroxinszint, szívingerületvezetési rendellenességek) szenvedő betegeknél, vagy egyidejűleg alkalmazott, a PR-távolság meghosszabbodásával járó gyógyszeres kezelés esetén körültekintően kell eljárni.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésénél körültekintően kell eljárni, és a dózist a kreatinin-clearance alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akik esetében a CL_{CR} <30 ml/perc, az adatok elégtelensége miatt a készítmény alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Mivel a klinikai adatok az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozottak, a súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan pedig hiányoznak a farmakokinetikai és klinikai adatok, az eszlikarbazepin-acetát alkalmazásakor körültekintően kell eljárni az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, illetve alkalmazása nem javasolt a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az eszlikarbazepin-acetát nagymértékben eszlikarbazepinné alakul, amely főleg glükuronidáció útján ürül. *In vitro* körülmények között az eszlikarbazepin a CYP3A4 és az UDP-glükuronil-transzferáz gyenge induktora. *In vivo* az eszlikarbazepin indukáló hatást mutatott azoknak a gyógyszereknek a metabolizmusára, amelyek főként CYP3A4 metabolizmuson keresztül ürülnek (pl. szimvasztatin). Így, az eszlikarbazepin-acetáttal való együttadás esetén a dózis növelésére lehet szükség az olyan gyógyszerek esetében, amelyek főként a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak. *In vivo* az eszlikarbazepin indukáló hatással lehet azoknak a gyógyszereknek a metabolizmusára, amelyek az UDP-glükuronil-transzferázok által végzett konjugációval ürülnek. A Zebinix-kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor, vagy az adag megváltoztatásakor 2-3 hétbe telhet, amíg az enzimaktivitás beáll az új szintre. Ezt a késleltetést figyelembe kell venni abban az esetben, ha a Zebinix alkalmazása közvetlenül azelőtt, vagy egyidejűleg történt olyan gyógyszerkészítményekkel, amelyek esetében a

Zebinix készítménnyel való együttes adáskor dózismódosításra van szükség. Az eszlikarbazepin gátolja a CYP2C19 hatását. Ennélfogva gyógyszerkölsönhatás fordulhat elő a magas dózisú eszlikarbazepin-acetátnak olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazása esetén, amelyek főleg a CYP2C19 segítségével metabolizálódnak (pl. fenitoin).

Kölsönhatás egyéb epilepszia elleni gyógyszerrel

Karbamazepin

Egy egészséges alanyokkal végzett vizsgálatban, napi egyszeri 800 mg eszlikarbazepin-acetát és napi kétszer 400 mg karbamazepin együttdása eredményeként átlagosan 32%-kal csökkent az aktív metabolit, az eszlikarbazepin expozíciója, valószínűleg a glükuronidáció indukciója következtében. A karbamazepin vagy aktív metabolitja, a karbamazepin-epoxid expozíció változását nem észlelték. Az egyéni válaszreakciótól függően a karbamazepinnel való együttdás esetén az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésére lehet szükség. A betegeken végzett vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy az együttes kezelés megnövelte a következő mellékhatások kockázatát: diplopia, koordinációs zavarás szédülés. Nem zárható ki a karbamazepin és az eszlikarbazepin-acetát együttes adása által okozott specifikus mellékhatások kockázatának a növekedése.

Fenitoin

Egészségeseken végzett vizsgálatban, napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát és fenitoin együttdása eredményeként, valószínűleg a glükuronidáció indukciója következtében, átlagosan 31-33%-kal csökkent az aktív metabolit, az eszlikarbazepin expozíciója, valamint átlagosan 31-35%-kal nőtt a fenitoiné, amely valószínűleg a CYP2C19 gátlásának tudható be. Az egyéni válaszreakciótól függően az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésére, míg a fenitoin dózisának csökkentésére lehet szükség.

Lamotrigin

Az eszlikarbazepin és a lamotrigin számára egyaránt a legjelentősebb metabolizációs út a glükuronidáció, ennélfogva interakció kialakulása várható. Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban azonban a napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása kisebb átlagos farmakokinetikai interakciót mutatott (a lamotrigin expozíciója 15%-kal csökkent) az eszlikarbazepin és a lamotrigin között, következésképpen dózismódosításra nincs szükség. Az egyének közötti variabilitás miatt azonban a hatás klinikai szempontból fontos lehet néhány alanyánál.

Topiramát

Egészséges alanyokon végzett vizsgálatban napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetátot topiramáttal együttesen alkalmazva az eszlikarbazepin expozíciója nem változott jelentősen, míg a topiramát expozíciója 18%-kal csökkent, valószínűleg a topiramát csökkent biohasznosulásának következtében. Dózismódosítás nem szükséges.

Valproát és levetiracetám

Felnőtt epilepsziás betegeken végzett III. fázisú vizsgálatok populációs farmakokinetikai analízise során azt mutatták ki, hogy a valproáttal vagy levetiracetámmal való együttes adás nem befolyásolta az eszlikarbazepin expozícióját, de ezt hagyományos gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokkal nem ellenőrizték.

Oxkarbazepin

Az eszlikarbazepin-acetát együttdása oxkarbazepinnel nem javasolt, mivel ez az aktív metabolitokkal szembeni túlzott expozíciót eredményezhet.

Egyéb gyógyszerek

Orális fogamzásgátlók

Kombinált orális fogamzásgátlót szedő nőknél napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a levonorgesztrel és etinilösztadiol szisztémás expozíciója 37%-kal, illetve 42%-kal csökkent, amelyet valószínűleg a CYP3A4-indukció okozott. Ezért a fogamzóképes nőknek hatékony

fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zebinix-kezelés alatt, és a kezelés abbahagyását követően a folyamatban levő menstruációs ciklus végéig (lásd 4.6 pont).

Szimvasztatin

Egy egészséges alanyokkal végzett vizsgálat a napi egyszeri, 800 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a szimvasztatin szisztémás expozíciójának átlagosan 50%-os csökkenését mutatta, amelyet valószínűleg a CYP3A4-indukciója okozott. Az eszlikarbazepin-acetáttal való együttadás esetén a szimvasztatin dózis növelésére lehet szükség.

Rozuvasztatin

Napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a rozuvasztatin szisztémás expozíciója átlagosan 36-39%-kal csökkent. A csökkenés mechanizmusa nem ismert, de önmagában a rozuvasztatin transzporter aktivitása interferenciájának vagy kombinációban a saját anyagcseréje indukálásának lehet tulajdonítható. Mivel az expozíció és a gyógyszer hatása közötti összefüggés nem tisztázott, ajánlott monitorozni a kezelésre adott választ (pl. koleszterinszint).

Warfarin

Warfarinnal történő napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát együttes adása kismértékű (23%), de statisztikailag szignifikáns S-warfarin expozícióbeli csökkenést mutatott. Az R-warfarin farmakokinetikájára vagy a véralvadásra nem volt hatással. A kölcsönhatásokban mutatkozó egyénenkénti variabilitás miatt azonban különös figyelmet kell fordítani az INR-monitorozásra, az együttesen alkalmazott warfarin és eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés bevezetésének és befejezésének első heteiben.

Digoxin

Egészséges alanyokon végzett vizsgálatban a napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetátnak nem volt hatása a digoxin farmakokinetikájára, amely azt sugallja, hogy az eszlikarbazepinnek nincs hatása a P-glikoprotein transzporterre.

Monoamino-oxidáz gátlók (MAOI)

Az eszlikarbazepin-acetát és a triciklusos antidepresszánsok szerkezeti hasonlósága alapján elméletileg lehetséges az eszlikarbazepin és a monoamino-oxidáz gátlók közötti interakció.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az epilepsziával és az epilepszia elleni gyógyszerrel általában összefüggő kockázat

Kimutatták, hogy epilepsziában szenvedő, antiepileptikus kezelést alkalmazó nőbeteg utódjánál a születési rendellenesség gyakorisága kétszer-háromszor nagyobb volt, mint az átlagpopuláció megközelítően 3%-os aránya. Leggyakrabban nyúlajakról, cardiovascularis és idegcsőzáródási rendellenességekről számoltak be. Minden olyan fogamzóképes nőbeteg, aki antiepileptikus kezelésben részesül, különösen azokat, akiknek szándékukban áll teherbe esni, illetve akik terhesek, szakorvosi tanáccsal kell ellátni a rohamok és az antiepileptikus kezelés magzatra irányuló lehetséges kockázatáról. Az antiepileptikus gyógyszeres (AED) kezelés hirtelen abbahagyása kerülendő, mivel ez olyan rohamokhoz vezethet, amelyek komoly következményekkel járhatnak a nőbetegre és a születendő gyermekre nézve.

Az epilepszia kezelésére terhesség ideje alatt lehetőleg monoterápia preferált, mert több AED-vel végzett terápiánál, az asszociált AED-ktől függően, magasabb lehet a magzati fejlődési rendellenességek kockázata, mint monoterápiánál.

Antiepileptikus kezelést alkalmazó epilepsziás anyák gyermekeinél megfigyeltek idegrendszeri fejlődési rendellenességeket. Erről a kockázatról az eszlikarbazepin-acetát vonatkozásában nem állnak rendelkezésre adatok.

Fogamzóképes nőbetegek/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőbetegeknek az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés ideje alatt megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Az eszlikarbazepin-acetát az orális fogamzásgátlók hatékonyságát hátrányosan befolyásolja. Ezért a kezelés ideje alatt és a kezelés megszüntetését követően a folyamatban levő menstruációs ciklus végéig más alternatív, hatásos és biztonságos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni. Fogamzóképes nőbetegek esetében tanácsadást kell nyújtani egyéb megbízható fogamzásgátló módszerek alkalmazását illetően. Legalább egy megbízható fogamzásgátlási módszer (például méhen belüli fogamzásgátló eszköz) vagy két egymást kiegészítő fogamzásgátlási módszer – ideértve a barriermódszert – alkalmazandó. Minden egyes esetben mérlegelni kell az egyéni körülményeket, bevonva a beteget a beszélgetésbe, amikor a fogamzásgátló módszert megválasztják.

Az eszlikarbazepin-acetáthoz kapcsolódó kockázatok

Terhes nőknél történő alkalmazásra kevés az adat az eszlikarbazepin-acetát tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd Termékenység, 5.3 pont). Emberek esetében a kockázat (ideértve a jelentős magzati fejlődési rendellenességek, az idegrendszeri fejlődési rendellenességek és egyéb termékenységi toxikus hatások kockázatát) ismeretlen.

Az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása terhesség ideje alatt mellőzendő; kivéve, ha – az alkalmas alternatív kezelési lehetőségek alapos számbavételét követően – úgy ítélik meg, hogy az abból származó előny meghaladja az abban rejlő kockázatokat.

Olyan eszlikarbazepin-acetátot szedő nőknél, akik terhesek, vagy szándékukban áll teherbe esni, a Zebinix alkalmazását körültekintően újra kell értékelni. Minimális effektív dózist kell alkalmazni és, amennyiben lehetséges, legalább a terhesség első három hónapjában a monoterápiát kell előnyben részesíteni. A betegeket tájékoztatni kell a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatának lehetőségéről, és lehetővé kell tenni számukra a születés előtti vizsgálatot.

Megfigyelés és megelőzés

Az epilepszia elleni gyógyszerek hozzájárulhatnak a folsavhiányhoz, amely a foetus fejlődési rendellenesség egyik lehetséges oka. A terhesség alatt és azt megelőzően folsavpótlás javasolt. Mivel a pótlás hatásossága nem bizonyított, különleges, születést megelőző vizsgálat ajánlható még a folsavpótlással kezelt nőbetegeknek is.

Újszülöttnél

Újszülöttnél epilepszia elleni gyógyszerek által okozott véralvadási zavarokról számoltak be. Elővigyázatosságból preventív intézkedésként a terhesség utolsó néhány hetében és az újszülöttnél K₁-vitamint kell adni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eszlikarbazepin-acetát / az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek kimutatták, hogy az eszlikarbazepin kiválasztódott az anyatejbe. Mivel nem zárható ki, hogy az eszlikarbazepin-acetát veszélyes az anyatejjel táplált gyermekekre nézve, az eszlikarbazepin-acetát kezelés alatt nem szabad szoptatni.

Termékenység

Nincsenek adatok az eszlikarbazepin-acetát humán termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan. Az állatokon végzett vizsgálatok fertilitás-károsodást mutattak ki az eszlikarbazepin-acetát kezelést követően (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zebinix kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Egyes betegek szédülést, aluszékonyságot vagy látászavart tapasztalhatnak, különösen a kezelés megkezdésekor. Ezért tájékoztatni kell a betegeket, hogy a gépek kezeléséhez vagy járművek vezetéséhez szükséges fizikai és/vagy szellemi képességeik romolhatnak, és azt kell javasolni, hogy addig ne végezzenek ilyen tevékenységet, amíg ki nem derül, hogy e képességeik érintettek-e.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban (adjuváns kezelés és monoterápia) 2434, parciális epilepsziás rohamban szenvedő beteget (1983 felnőtt és 451 gyermek) kezeltek eszlikarbazepin-acetáttal, és ezeknek a betegeknek az 51%-ánál tapasztaltak mellékhatást.

A mellékhatások intenzitása általában enyhe és közepesen súlyos volt, és túlnyomórészt az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés első heteiben jelentkezett.

A Zebinix esetében azonosított kockázatok főként a gyógyszerosztállyal kapcsolatos, dózisfüggő nemkívánatos hatások. A placebokontrollos, adjuváns kezelést alkalmazó, felnőtt epilepsziás betegekkel végzett vizsgálatokban, illetve egy, az eszlikarbazepin-acetátot és a szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepint összehasonlító, aktív kontrollos, monoterápiát alkalmazó vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: szédülés, aluszékonyság, fejfájás és hányinger. A mellékhatások többségét mindkét csoportban a betegek kevesebb mint 3%-ánál jelentették.

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

A klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni surveillance során az eszlikarbazepin-acetáttal tapasztalt mellékhatásokat az alábbi táblázat ismerteti.

A mellékhatásokat a következők megállapodás szerint osztályozták: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerültek megadásra.

1. táblázat: A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni követés során a Zebinix-kezeléssel összefüggő mellékhatások

Szervrendszerenkénti osztályozás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Anaemia	Thrombocytopenia, leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Hiperszenzitivitás	
Endokrin betegségek és tünetek			Hypothyreosis	

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hyponatraemia, csökkent étvágy	Elektrolit egyensúlyhiány, dehidratáció, hypochloraemia	Nem megfelelő ADH-szekrécióra jellemző tünetegyüttes a következő jelekkel és tünetekkel: levertség, hányinger, szédülés, a szérum (vér) ozmolalitásának csökkenése, hányás, fejfájás, zavartság vagy egyéb neurológiai jelek és tünetek.
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	Pszichotikus zavar, apathia, depressio, idegesség, agitatio, ingerlékenység, figyelem hiány/hiperaktivitás, zavarodottság, hangulatingadozás, sírás, pszichomotoros retardáció, szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés, aluszékony-ság	Fejfájás, figyelem-zavar, tremor, ataxia, egyensúlyzavar	Koordinációs zavar, memóriazavar, amnesia, hypersomnia, szédáltság, aphasia, dysaesthesia, dystonia, letargia, parosmia, cerebellaris syndroma, convulsio, perifériás neuropathia, nystagmus, beszédzavar, dysarthria, égető érzés, paraesthesia, migrén	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia, homályos látás	Látásromlás, oscillopsia, binokuláris szemmozgászavar, oculáris hyperaemia	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo	Hypacusis, tinnitus	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Palpitatio, bradycardia	

Érbetegségek és tünetek			Hypertensio (beleértve a hypertoniás krízist is), hypotensio, ortosztatikus hypotensio, kipirulás, peripheriás hűvösség	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Epistaxis, mellkasi fájdalom	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger, hányás, hasmenés	Székrekedés, dyspepsia, gastritis, hasfájás, szájszárazság, hasi diszkomfort, haspuffadás, gingivitis, melaena, fogfájás	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Májbetegség, illetve tünet	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés	Alopecia, bőrszárazság, hyperhidrosis, erythema, bőrrendellenesség, viszketés, allergiás dermatitis	Toxikus epidermális nekrolízis, Stevens–Johnson-szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakció (DRESS), angioödéma, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Myalgia, csontanyagcsere zavar, izomgyengeség, végtagfájdalom	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Húgyúti fertőzés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság, járászavar, asthenia	Rossz közérzet, hidegrázás, peripheriális oedema	

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-növekedés	Vérnyomáscsökkenés, testsúlycsökkenés, vérnyomás-emelkedés, csökkent vérnátriumszint, a vér klorid szintjének csökkenése, osteocalcin szint emelkedés, hematokrit-csökkenés, hemoglobin-csökkenés, emelkedett májenzimszintek	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Gyógyszertoxicitás, elesés, termikus égés	

Kiemelt mellékhatások leírása

Szembetegségek és idegrendszeri betegségek és tünetek

Placebokontrollos vizsgálatokban karbamazepinnel és eszlikarbazepin-acetáttal egyszerre kezelt betegeknél a következő mellékhatásokat figyelték meg: diplopia (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 11,4%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 2,4% volt az előfordulás), koordinációs zavar (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 6,7%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 2,7% volt az előfordulás) és szédülés (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 30%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 11,5% volt az előfordulás), lásd 4.5 pont.

PR-távolság

Az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása a PR-távolság megnövekedésével jár. A PR-távolság meghosszabodásával járó mellékhatás (pl. AV-blokk, syncope, bradycardia) fordulhat elő.

Gyógyszerostályal összefüggő mellékhatások

Az eszlikarbazepin-acetát epilepszia program keretében végzett placebokontrollos vizsgálatokban nem fordult elő olyan ritka mellékhatás, mint pl. a csontvelősejtek csökkenése, az anafilaxiás reakció, a szisztémás lupus erythematosus vagy az arrhythmia. Oxkarbazepin alkalmazásakor azonban előfordultak ezek a mellékhatások. Előfordulásuk ennél fogva az eszlikarbazepin-acetát kezelést követően nem zárható ki.

Vannak a csontok csökkent ásványi anyag tartalmáról, osteopeniáról, osteoporosisról és csonttörésekről szóló jelentések olyan betegeknél, akik hosszú ideig szerkezetileg hasonló antiepileptikus szert szedtek, például karbamazepint vagy oxkarbamazepint. A csont metabolizmusára kifejtett hatás mechanizmusa még nem tisztázott.

Gyermekek és serdülők

A 2-18 éves, parciális epilepsziás rohamban szenvedő betegeken végzett placebokontrollos vizsgálatokban (238 eszlikarbazepin-acetáttal kezelt beteg, illetve 189 placebóval kezelt beteg) az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 35,7%-a, míg a placebóval kezelt betegek 19%-a tapasztalt mellékhatást. Az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt csoportban a leggyakoribb mellékhatások közé tartozott a diplopia (5,0%), az aluszékonyság (8,0%) és a hányás (4,6%).

Az eszlikarbazepin-acetát mellékhatás-profilja általában hasonló a különböző korcsoportokban. A 6-11 éves korcsoportban a több mint két eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegnél előforduló,

leggyakoribb mellékhatások közé tartoztak a diplopia (9,5%), az aluszékonyság (7,4%), a szédülés (6,3%), a convulsio (6,3%) és a hányinger (3,2%); a 12-18 éves korcsoportban az aluszékonyság (7,4%), a hányás (4,2%), a diplopia (3,2%) és a fáradtság volt (3,2%). A Zebinix biztonságosságát 6 éves és ennél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Az eszlikarbazepin-acetát biztonságossági profilja általában hasonló volt felnőtteknél és gyermekeknél, kivéve az agitációt (gyakori, 1,3%) és a hasi fájdalmat (gyakori, 2,1%), amelyek gyakoribbak voltak gyermekeknél, mint felnőtteknél. A szédülés, aluszékonyság, vertigo, asthenia, járászavar, tremor, ataxia, egyensúlyzavar, homályos látás, hasmenés, bőrkiütés és hyponatraemia ritkábban fordultak elő gyermekeknél, mint felnőtteknél. Allergiás dermatitis (nem gyakori, 0,8%) kizárólag gyermekgyógyászati betegeknél fordult elő.

A III. fázisú vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálataiban a gyermekgyógyászati populációra vonatkozó hosszú távú biztonságossági adatok megfeleltek a gyógyszer ismert biztonságossági profiljával, új, aggodalomra okot adó megállapítások nélkül.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Eszlikarbazepin-acetát túlادagolást követően elsősorban központi idegrendszerrel összefüggő tüneteket (mint például görcsrohamok valamennyi típusát, status epilepticust), és szívbetegeket (pl. cardialis arrhythmiát) figyeltek meg. Nincs ismert specifikus ellenszere. Szükség szerint megfelelő tüneti és supportív kezelést kell alkalmazni. Szükség esetén az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai hemodialízissel hatékonyan eltávolíthatók (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antiepileptikumok, karboxamid származékok ATC-kód: N03AF04

Hatásmechanizmus

Az eszlikarbazepin-acetát pontos hatásmechanizmusa ismeretlen. Az *in vitro* elektrofiziológiai vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy az eszlikarbazepin-acetát és metabolitjai egyaránt stabilizálják a feszültségfüggő nátriumcsatornák inaktivált állapotát, megelőzve, hogy ismét aktivált állapotba kerüljenek, és ennek következtében megakadályozzák a neuronok ismétlődő kisülését.

Farmakodinámiás hatások

Embernél az antikonvulzív hatásosságot előrejelző nem-klinikai modellben az eszlikarbazepin-acetát és aktív metabolitjai megakadályozták a rohamok kialakulását. Az eszlikarbazepin-acetát farmakológiai aktivitását emberben elsősorban az eszlikarbazepin aktív metabolitján keresztül fejt ki.

Klinikai hatásosság

Felnőttek

Az adjuváns terápiaként alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát négy, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat bizonyítja, amelybe 1703 felnőtt beteget randomizáltak, akiknek a parciális epilepsziája nem reagált az 1-3 féle, egyidejűleg alkalmazott antiepileptikus kezelésre. Az

oxkarbazepint és a felbamátot tilos volt együttesen alkalmazott gyógyszerkészítményként alkalmazni ezekben a vizsgálatokban. Az eszlikarbazepin-acetátot 400 mg (csak a 301-es és 302-es vizsgálatokban), 800 mg és 1200 mg napi egyszeri dózisként vizsgálták. A napi egyszeri 800 mg és 1200 mg eszlikarbazepin-acetát szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a placebo a rohamgyakoriság csökkentése vonatkozásában 12 hetes fenntartó kezelési periódus alatt. A III. fázisú vizsgálat során, azoknak az alanyoknak az aránya, akiknél a rohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent (1581 elemzett adat), 19,3% volt a placebokontrollos, 20,8% volt a napi 400 mg eszlikarbazepin-acetát adagot, 30,5% volt a napi 800 mg eszlikarbazepin-acetát adagot, és 35,3% volt a napi eszlikarbazepin-acetát 1200 mg adagot kapó alanyok esetében.

A monoterápiaként alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát egy kettős vak, aktív kontrollos (szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepin) vizsgálat bizonyítja, amelybe 815, újonnan diagnosztizált parciális epilepsziában szenvedő felnőtt beteget randomizáltak. Az eszlikarbazepin-acetátot 800 mg-os, 1200 mg-os és 1600 mg-os napi egyszeri dózisként vizsgálták. Az aktív komparátort (szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepin) napi kétszeri 200 mg-os, 400 mg-os és 600 mg-os dózisban alkalmazták. A betegeket a legalacsonyabb dózissal történő kezelésre randomizálták, és csak abban az esetben tértek át a következő dózisa, ha a betegnél roham fordult elő. A 815, randomizált betegből 401 beteget napi egyszeri eszlikarbazepin-acetáttal kezeltek [271 beteg (67,6%) 800 mg-os, 70 beteg (17,5%) 1200 mg-os, míg 60 beteg (15,0%) 1600 mg-os dózison maradt]. Az elsődleges elemzésben, amelyben a vizsgálatot idő előtt megszakító betegeket nem reagálóknak tekintették, az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 71,1%-át, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt betegek 75,6%-át tekintették rohammentesnek a 26 hetes értékelési periódusban (átlagos kockázat különbség: -4,28%, 95%-os konfidencia-intervallum: [-10,30; 1,74]. Az ebben az időszakban megfigyelt terápiás hatás a rohammentesnek tekintett, eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 64,7%-ánál, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt betegek 70,3%-ánál a kezeléstől számított egy éven keresztül fennmaradt (átlagos kockázat különbség: -5,46%, 95%-os konfidencia-intervallum: [-11,88; 0,97]. A kezelés sikertelenségének (a roham kockázatának) az esemény megjelenéséig eltelt idő alapján végzett elemzésében (Kaplan-Meier analízis és Cox regresszió) a roham kialakulásának Kaplan-Meier-féle kockázatbecslése az értékelési idő végén 0,06 volt a karbamazepinnel, és 0,12 volt az eszlikarbazepinnel kezelt betegeknél, míg az egyéves időszak végén a kockázat 0,11-re nőtt a karbamazepin esetén, és 0,19-re nőtt az eszlikarbazepin-acetát esetén ($p = 0,0002$).

Egy év után annak valószínűsége, hogy a betegek mellékhatások vagy a kezelés hatástalansága miatt idő előtt megszakítsák a vizsgálatot, az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt csoportban 0,26, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt csoportban 0,21 volt.

A monoterápiára való áttéréshez alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát két kettős vak, randomizált, kontrollos vizsgálatban értékelték 365, parciális epilepsziában szenvedő felnőtt betegnél. Az eszlikarbazepin-acetátot 1200 mg-os és 1600 mg-os napi egyszeri dózisokban vizsgálták. A teljes 10 hetes monoterápiás periódusban a rohammentes betegek aránya az egyik vizsgálatban 7,6% (1600 mg), illetve 8,3% (1200 mg), míg a másik vizsgálatban 10,0% (1600 mg), illetve 7,4% (1200 mg) volt.

Idősek

Az eszlikarbazepin-acetát parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére való alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát egy 26 hetes, nem kontrollos vizsgálatban értékelték 72 időskorúnál (65 éves vagy idősebb).

Az adatok azt mutatják, hogy a mellékhatások incidenciája ebben a populációban (65,3%) hasonló az epilepsziában végzett kettős vak klinikai vizsgálatok során az átlagpopulációban megfigyelt arányhoz (66,8%). A kezelés következtében kialakuló leggyakoribb individuális mellékhatások a következők voltak: szédülés (a betegek 12,5%-ánál), aluszékonyság (9,7%), fáradtság, convulsio és hyponatraemia (mindegyik 8,3%-os gyakorisággal), nasopharyngitis (6,9%) és felső légúti fertőzés (5,6%). A vizsgálatot elkezdő 72 beteg közül 50 fejezte be a 26 hetes kezelési időszakot, ami 69,4%-os, a vizsgálatban való bentmaradási aránynak felel meg (lásd 4.2 pont, időskorúaknál való alkalmazásra vonatkozó információk). Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a monoterápia időseknél

történő alkalmazására vonatkozóan. A monoterápiás alkalmazással kapcsolatos vizsgálatban csupán néhány, 65 évnél idősebb beteget (N = 27) kezeltek eszlikarbazepin-acetáttal.

Gyermekek és serdülők

Az eszlikarbazepin-acetát parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére való alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát egy 6-16 éves gyermekeken végzett II. fázisú vizsgálatban (N = 123) és egy 2-18 éves gyermekeken végzett III. fázisú vizsgálatban értékelték (N = 304). Mindkét vizsgálat kettős vak és placebokontrollos volt; a fenntartó fázis 8 hétig (208-as vizsgálat), illetve 12 hétig (305-ös vizsgálat) tartott. A 208-as vizsgálat 2 további kiegészítő hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatot tartalmazott (a II. részben: 1 év és a III. részben: 2 év). A 305-ös vizsgálat 4 további kiegészítő hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálati időszakot tartalmazott (II., III. és IV. részben: 1 év és az V. részben: 2 év). Az eszlikarbazepin-acetátot 20 mg és 30 mg napi egyszeri dózisként vizsgálták napi 1200 mg-os maximális dóziséig terjedően. A céldózis a 208-as vizsgálatban napi 30 mg/ttkg, míg a 305-ös vizsgálatban napi 20 mg/ttkg volt. A dózisok a tolerálhatóság és a kezelésre adott válasz alapján módosíthatók.

A II. fázisú vizsgálat kettős vak időszakában a hatásosság értékelése másodlagos célkitűzés volt. A rohamok standardizált frekvenciájának a kiindulás és a fenntartó periódus közötti átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése jelentősen ($p < 0,001$) magasabb volt az eszlikarbazepin-acetát csoportban (-34,8%), mint a placebo csoportban (-13,8%). Az eszlikarbazepin-acetát csoportban 42 beteg (50,6%) reagált a placebo csoport 10 betegéhez (25,0%) képest (a rohamok standardizált frekvenciájának legalább 50%-os csökkenése), ami szignifikáns különbséget jelent ($p = 0,009$).

A III. fázisú vizsgálat kettős vak időszakában az eszlikarbazepin-acetát kezelés mellett a rohamok standardizált frekvenciájának átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése (-18,1% a kiinduláshoz képest) eltért a placebo csoportban kapottól (-8,6% a kiinduláshoz képest), de statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,2490$). Az eszlikarbazepin-acetát csoportban 41 beteg (30,6%) reagált a placebo csoport 40 betegéhez (31,0%) képest (a rohamok standardizált frekvenciájának legalább 50%-os csökkenése), ami nem szignifikáns különbség ($p = 0,9017$). A III. fázisú vizsgálat esetében *post-hoc* alcsoport elemzéseket végeztek az életkor szerinti és 6 év feletti csoportosítással, illetve dózis szerinti csoportosítással. A 6 évesnél idősebb gyermekeknél az eszlikarbazepin-acetát csoport 36 betege (35,0%) reagált a placebo csoport 29 betegéhez (30,2%) képest ($p = 0,4759$), és a rohamok standardizált frekvenciájának átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése nagyobb volt az eszlikarbazepin-acetát csoportban, mint a placebo csoportban (-24,4%, illetve -10,5%); a 13,9%-os különbség azonban nem volt statisztikailag jelentős ($p = 0,1040$). A 305-ös vizsgálatban a betegek összesen 39%-át a maximális lehetséges dózisa titrálták (30 mg/ttkg/nap). A 6 éves és ennél fiatalabb gyermekek kizárása után az említett betegek közül az eszlikarbazepin-acetát csoportban 14 (48,3%), míg a placebo csoportban 11 (30,6%) beteg reagált ($p = 0,1514$). Bár az említett *post-hoc* alcsoport elemzések megbízhatósága korlátozott, az adatok a hatás nagyságának kor- és dóziszfüggő növekedésére utalnak.

A III. fázisú vizsgálat (a kezelni szándékozott [intention to treat, ITT] halmaz: N = 225) további 1 éves, nyílt elrendezésű kiterjesztésében (II. rész) az összválaszarány 46,7% volt (egyenletesen növekedett 44,9%-ról (1-4. hét) 57,5%-ra (> 40 hét). A medián standardizált teljes rohamgyakoriság 6,1 volt (7,0-ről csökkent (1-4. hét) 4,0-re (> 40 hét), amely így -46,7%-os medián relatív változást eredményezett a kiindulási időszakhoz képest). A medián relatív változás nagyobb volt az előző placebo csoportban (-51,4%), mint az előző eszlikarbazepin (ESL)-csoportban (-40,4%). Az exacerbációt mutató betegek aránya ($\geq 25\%$ -os növekedés) a kiindulási időszakhoz képest 14,2% volt.

A további 3 nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban (ITT halmaz: N = 148), az összválaszarány 26,6% volt a kiindulási III-V. részekhez képest (azaz a II. rész utolsó 4 hete). A medián standardizált teljes rohamgyakoriság 2,4 volt (amely -22,9%-os medián relatív változást eredményezett a kiindulási III-V. részekhez képest). Az I. részben a teljes medián relatív csökkenés nagyobb volt az ESL-lel kezelt betegek csoportjában (-25,8%), mint a placebóval kezelt betegek esetén (-16,4%). Az exacerbációt mutató betegek összaránya ($\geq 25\%$ -os növekedés) a III-V. kiindulási részekhez képest 25,7% volt.

Azon 183 beteg közül, akik befejezték a vizsgálat I. és II. részét, 152 beteget vontak be a III. részbe. Ezen bevont betegek közül 65 beteg kapott ESL-t, és 87 beteg kapott placebót a vizsgálat kettős vak részében. 14 beteg (9,2%) fejezte be a nyílt elrendezésű ESL-kezelési időszakot az V. részig. A vizsgálat bármely szakaszában történt kivonás oka leggyakrabban szponzori kérés volt (30 beteg a III. részben [a III. részt megkezdő betegek 19,7%-a], 9 beteg a IV. részben [a IV. részt megkezdő betegek 9,6%-a], és 43 az V. részben [a V. részt megkezdő betegek 64,2%-a]).

A nyílt elrendezésű nem kontrollos vizsgálatok adatainak korlátozottságát figyelembe véve, az eszlikarbazepin-acetátra adott hosszú távú válasz a vizsgálat nyílt elrendezésű részeiben teljesen fennmaradt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Zebinix vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a parciális rohamokban jelentkező epilepszia kezelésére (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az eszlikarbazepin-acetát nagymértékben eszlikarbazepinné alakul. Orális alkalmazás után az eszlikarbazepin-acetát szintje a plazmában általában a mennyiségi meghatározás szintje alatt marad. Az eszlikarbazepin a C_{max} értékét 2-3 órával az adag bevétel után (t_{max}) éri el. A biológiai hasznosulási érték magasnak feltételezhető, mivel a vizeletből kinyerhető anyagcseretermék az eszlikarbazepin-acetát dózis több, mint 90%-ának felel meg.

Biohasznosulása (AUC és C_{max}) az eszlikarbazepinnel összehasonlítható, amennyiben szájon át, összetört tablettá formájában alkalmazzák, amelyet almaszósszal kevertek össze, és vízzel alkalmaztak, az egész tablettá alkalmazásához képest.

Eloszlás

Az eszlikarbazepin viszonylag kevésbé kötődik a plazmafehérjékhez (<40%), és nem koncentrációfüggő módon. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a warfarin, a diazepam, a digoxin, a fenitoin és a tolbutamid jelenléte nem befolyásolta számottevően az eszlikarbazepin kötődését a plazmafehérjékhez. Az eszlikarbazepin jelenléte nem befolyásolta jelentős mértékben a warfarin, a diazepam, a digoxin, a fenitoin és a tolbutamid kötődést.

Biotranszformáció

Az eszlikarbazepin-acetát biotranszformáció útján gyorsan és széles körűen fő aktív metabolitjává, az eszlikarbazepinné alakul át hidrolitikus first-pass metabolizmus útján. A steady state plazmakoncentráció napi egyszeri adagolás mellett 4-5 nap után alakul ki, amely egybevág a tényleges 20-24 órás felezési idővel. Egészséges alanyon és epilepsziás felnőtt betegen végzett vizsgálatok során az eszlikarbazepin látszólagos felezési ideje 10-20 óra, illetve 13-20 óra volt. A plazmában jelenlevő kevésbé jelentős metabolit az R-likarbazepin és az oxkarbazepin, amelyek aktívnak bizonyultak, valamint az eszlikarbazepin-acetátnak, az eszlikarbazepinnek, az R-likarbazepinnek és az oxkarbazepinnek a glükuronsavval képezett konjugátumai.

Az eszlikarbazepin-acetát nem hat a saját metabolizmusára, illetve clearance-ére.

Az eszlikarbazepin a CYP3A4 gyenge induktora és gátló hatást fejt ki a CYP2C19 enzimre (a 4.5 pontban leírtak szerint).

Az eszlikarbazepinnek friss humán hepatocitákon végzett vizsgálatok az UGT1A1-mediált glükuronidáció mérsékelt indukcióját észlelték.

Elimináció

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai főként a vesén keresztül választódnak ki a szisztémás keringésből, változatlan és glükuronid konjugátum formában. Összességében az eszlikarbazepin és glükuronidja az összes vizeletbe kiválasztott metabolit több mint 90%-ának felel meg, körülbelül kétharmada változatlan formában, egyharmada pedig glükuronid konjugátumként.

Linearitás/nem-linearitás

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikája linearitást és dózisarányosságot mutat a 400-1200 mg-os dózistartományban egészséges alanyokban és betegekben egyaránt.

Idősek (65 éves kor felett)

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikai profilja nem érintett azoknál az idősebb betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance >60 ml/perc (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitok főként a vesén keresztül választódnak ki a szisztémás keringésből. Az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a clearance a veseműködéstől függ. Zebinix-kezelés során dózismódosításra van szükség azoknál a betegeknél (felnőttek és 6 évesnél idősebb gyermekek), akiknél a kreatinin-clearance <60 ml/perc (lásd 4.2 pont).

A 2-6 éves gyermekeknél az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása nem javasolt. Ebben az életkorban a kiválasztási folyamat intrinsic aktivitása még nem érte el az érettséget.

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai hemodialízissel távolíthatók el a plazmából.

Májkárosodás

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját és metabolizmusát többszöri, orális dózist követően értékelték egészséges személyeknél és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél. A közepesen súlyos májkárosodás nem befolyásolta az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját. Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodással rendelkező betegnél (lásd 4.2 pont). Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját nem értékelték súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél.

Nem

Egészséges alanyokon és betegeken végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a vizsgált személyek neme nem befolyásolta az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél alkalmazott eszlikarbazepin-acetát, a felnőtteknél megfigyeltékhez hasonlóan, nagymértékben eszlikarbazepinná alakul. Orális alkalmazás után az eszlikarbazepin-acetát szintje a plazmában általában a mennyiségi meghatározás szintje alatt marad. Az eszlikarbazepin a C_{max} értékét 2-3 órával az adag bevétele után (t_{max}) éri el. Kimutatták, hogy a testsúly hatással van a megoszlási térfogatra és a clearance-ra. Ezen kívül nem zárható ki, hogy az életkor – a testsúlytól függetlenül – szerepet játszik az eszlikarbazepin-acetát clearance-ében, főként a legkisebb korcsoportban (2-6 év).

6 éves és ennél fiatalabb gyermekek

A populációs farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a 2-6 éves gyermekek alcsoportjában napi 27,5 mg/ttkg-os, illetve napi 40 mg/ttkg-os dózisokra van szükség olyan expozíció eléréséhez, amely

egyenértékű a 6 évesnél idősebb gyermekeknek alkalmazott, napi 20, illetve 30 mg/ttkg-os terápiás dózissal.

6 évesnél idősebb gyermekek

A populációs farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a napi 20, illetve 30 mg/ttkg-os dózissal kezelt, 6 évesnél idősebb gyermekeknek, illetve a naponta egyszer 800 mg-os és 1200 mg-os eszlikarbazepin-acetáttal kezelt felnőtteknek hasonló eszlikarbazepin expozíció figyelhető meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatkísérletekben észlelt mellékhatások a klinikai expozíciós szinthez képest jóval alacsonyabb expozíciós szint esetében fordultak elő az eszlikarbazepin (az eszlikarbazepin-acetát legfőbb és farmakológiailag aktív metabolitja) esetében. Az expozíció összehasonlításán alapuló biztonságossági határértékeket így nem állapítottak meg.

Patkányon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatoknál bizonyítható volt a nefrotoxicitás, de ugyanezt nem észlelték egérnél és kutyánál, és egybevág a spontán krónikus súlyosbodó nephropathia exacerbációjával ennél a fajnál.

A máj centrolobularis hipertrophiája volt megfigyelhető egeren és patkányon végzett ismételt dózisú toxicitási vizsgálatnál és egéren végzett karcinogenitási vizsgálatokban a májdaganatok fokozott előfordulási gyakoriságát figyelték meg; ezek a megfigyelések egybevágóak a máj mikroszomális enzimeinek indukciójával, ezt a hatást nem észlelték azoknál a betegeknél, akik eszlikarbazepin-acetátot kaptak.

Fiatal állatokon végzett vizsgálatok

Az ismételt adagokkal, kölyökkutyákon végzett vizsgálatokban a toxicitási profil hasonló volt a kifejlett állatoknál megfigyelthez. A 10 hónapos vizsgálatban a nagy dózissal kezelt nőtényeknek az ágyékcsigolya és/vagy a femur esetében a csontok ásványianyag-tartalma, a csontterület és/vagy a csontsűrűség csökkenését figyelték meg kisebb expozíciós szinteknél, mint a gyermekeknek értékelt klinikai eszlikarbazepin expozíciós szinteknél.

Az eszlikarbazepinnel végzett genotoxicitási vizsgálatok azt mutatják, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A nőténypatkányoknál fertilitás-károsodást figyeltek meg; az egereken végzett fertilitási vizsgálatban megfigyelt implantációk és élő embriók számának csökkenése a nőtény fertilitásra kifejtett hatásokra is utalhat; a corpus luteum számot azonban nem értékelték. Az eszlikarbazepin-acetát nem bizonyult teratogénnek patkányoknál vagy nyulaknál, de csontvázrendellenességeket okozott egereknél. Az egereken, patkányokon és nyulakon végzett embriotoxicitás vizsgálatokban az anyára nézve toxikus dózisoknál a csontosodás megkésése, alacsony magzati súly, a kisebb csontvázbeli és vizsцерális rendellenességek gyakoriságának növekedése volt megfigyelhető. A patkányokon és egereken végzett peri/posztnatalis vizsgálatokban az F1 generáció szexuális fejlődésének megkésését figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

povidon K 29/32
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20, 30, 60 db tabletta Alumínium/Alumínium vagy PVC/Alumínium buboréksomagolásban dobozban és 180 db tabletta (2 darab 90 tablettás csomagolás) csomagonként, gyűjtőcsomagolásban.

90 db tabletta, polipropilén és gyermekbiztonsági zárókupakkal lezárt HDPE tartályban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. április 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. január 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 50 mg/ml belsőleges szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges szuszpenzió 50 mg eszlikarbazepin-acetátot tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok:

A belsőleges szuszpenzió 2,0 metil-parahidroxibenzoátot (E218) és körülbelül 0,00001 mg szulfitokat tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges szuszpenzió.

Piszkosfehér vagy fehér szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zebinix:

- szekunder generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális epilepsziás rohamok monoterápiában történő kezelésére javallott újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő felnőtteknél;
- szekunder generalizációval járó vagy anélkül fellépő parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére javallott felnőtteknél, serdülőknél és 6 évesnél idősebb gyermekeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

A Zebinix monoterápiaként vagy már folyamatban lévő antikonvulzív kezelés mellett alkalmazható. Az ajánlott kezdő dózis naponta egyszer 400 mg, amelyet egy vagy két hét után 800 mg napi egyszeri dózissra kell növelni. Az egyéni válaszreakció alapján a dózis napi egyszeri 1200 mg-ig emelhető (lásd 5.1 pont). Néhány monoterápiában kezelt betegnél előnyös lehet a napi egyszeri 1600 mg-os dózis (lásd 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 éves kor felett)

Idős betegek esetén az adag módosítása nem szükséges, ha a veseműködés zavartalan. Ez a dózis nem javasolt ennél a populációnál az 1600 mg-os monoterápia időseknél történő alkalmazására vonatkozó adatok mennyiségének nagymértékű korlátozottsága miatt.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegek és 6 évesnél idősebb gyermekek kezelésénél körültekintően kell eljárni, és a dózist a kreatinin-clearance (CL_{CR}) függvényében az alábbiak szerint kell beállítani:

- $CL_{CR} > 60$ ml/perc: nincs szükség dózismódosításra
- $CL_{CR} 30-60$ ml/perc: a kezdő dózis napi egyszeri 200 mg (vagy 5 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél) vagy másnaponként 400 mg (vagy 10 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél) 2 hétig, ezt követően napi egyszeri 400 mg-os adag (vagy 10 mg/ttkg 6 évesnél idősebb gyermekeknél). A beteg egyéni válaszreakciójától függően azonban az adagot növelni lehet.

- $CL_{CR} < 30$ ml/perc: alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adatok elégtelensége miatt.

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont), ennél fogva alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott.

Gyermekek és serdülők

6 évesnél idősebb gyermekek

Az ajánlott kezdő dózis naponta egyszer 10 mg/ttkg. Az egyéni válaszreakció alapján a dózist hetente vagy kéthetente kell növelni 10-30 mg/ttkg-os lépésekben. A maximális dózis napi egyszeri 1200 mg (lásd 5.1 pont).

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekeknek a felnőtteknél alkalmazottal megegyező dózist kell adni.

Az eszlikarbazepin-acetát biztonságosságát és hatásosságát 6 éves vagy ennél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Zebinix bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Készítmények közötti váltás

A tablettára és a szuszpenzióra vonatkozó összehasonlító biohasznosulási adatok alapján megengedett a betegek egyik gyógyszerformáról a másikra történő átállítása.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb karboxamid-származékkal (például karbamazepin, oxkarbazepin), vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Másod- vagy harmadfokú atrioventricularis (AV) blokk.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok

Számos javallat kapcsán számoltak be öngyilkossági gondolatokról és öngyilkos magatartásról epilepszia elleni hatóanyaggal kezelt betegek esetében. Az epilepszia elleni gyógyszereket vizsgáló randomizált, placebokontrollos vizsgálatok metaanalízise szintén az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás kismértékben megnövekedett kockázatát mutatta. E kockázat mechanizmusa ismeretlen, és a rendelkezésre álló adatok az eszlikarbazepin-acetát esetén nem zárják ki az emelkedett kockázat lehetőségét. Ezért a betegeknél monitorozni kell az öngyilkossági gondolatokkal és magatartással kapcsolatos tüneteket, és mérlegelni kell a megfelelő kezelést. A betegeknél (és gondviselőjüknek) javasolni kell, hogy öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás jelentkezése esetén forduljanak orvoshoz.

Idegrendszeri zavarok

Az eszlikarbazepin-acetáttal kapcsolatba hozható bizonyos központi idegrendszeri mellékhatásokkal, mint például a szédülés és az aluszékonyság, amelyek növelhetik a véletlen sérüléseknek az előfordulását.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A várható epilepsziás rohamok gyakoriságának minimálisra csökkentése érdekében a Zebinix alkalmazásának megszakításakor fokozatos megvonás javasolt.

Bőrreakciók

Az epilepsziás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a Zebinix-szel kezelt betegek összpopulációjának 1,2%-ánál mellékhatásként bőrkiütést tapasztaltak. Urticaria és angioödéma eseteket jelentettek a Zebinix-szel kezelt betegeknél. A túlérzékenységi/anafilaxiás reakciókkal összefüggésben a gégére terjedő angioödéma halálos lehet. Ha túlérzékenységre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, az eszlikarbazepin-acetát kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelést kell kezdeni.

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be, amelyek életveszélyesek vagy halálosak lehetnek. A kezelés felírásakor a betegeket fel kell világosítani a társuló jelekről és tünetekről, és szorosan ellenőrizni kell őket a bőrreakciók kialakulása szempontjából. Ha ezekre utaló jelek vagy tünetek jelennek meg, a Zebinix-kezelést azonnal le kell állítani, és mérlegelni kell alternatív kezelés alkalmazását (adott esetben). Ha a betegeknél ilyen reakciók alakulnak ki, a Zebinix-kezelést később sem szabad újra elkezdeni.

A HLA-B* 1502 allél – a han kínai és thai, valamint a más, ázsiai eredetű populációkban

A han kínai és a thai eredetű alanyoknál a HLA-B* 1502 jelenléte szoros összefüggésben volt a Stevens–Johnson-szindrómának (SJS) nevezett súlyos bőrreakció kialakulásának a kockázatával a karbamazepin-kezelés során. Az eszlikarbazepin-acetát és a karbamazepin szerkezeti hasonlósága alapján elméletileg lehetséges, hogy azoknál a betegeknél, akiknél jelen van a HLA-B* 1502, az eszlikarbazepin-acetát kezelés után a Stevens–Johnson-szindróma (SJS) kialakulásának a kockázata is fennállhat. A HLA-B* 1502 relatív gyakorisága a han kínai és a thai populációk esetében 10% körüli. Amennyiben lehetséges, ezeknél az alanyoknál a karbamazepinnel vagy a kémiaiilag hasonló hatóanyagokkal történő kezelést megelőzően szűrni kell az allél jelenlétét. Ha az ilyen etnikai származású betegeknél a HLA-B* 1502 allél vizsgálat pozitív, az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása abban az esetben mérlegelhető, ha előnyei vélhetően meghaladják a kockázatokat. Mivel ez az allél jelen van más ázsiai populációkban is (pl. 15% fölött a Fülöp-szigeteken és Malajziában), mérlegelhető a veszélyeztetett populációknál a HLA-B* 1502 jelenlétének genetikai vizsgálata.

A HLA-A* 3101 allé - 1 az európai származású és a japán populációkban

Bizonyos rendelkezésre álló adatok alapján arra lehet következtetni, hogy az európai származású, valamint a japán betegeknél a HLA-A* 3101 a karbamazepin-indukálta cutan mellékhatások, köztük a Stevens–Johnson-szindróma [SJS], a toxikus epidermalis necrolysis [TEN], az eozinofíliával járó gyógyszer okozta bőrkiütés (DRESS), valamint a kevésbé súlyos akut, generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) és a maculopapularis bőrkiütés fokozott kockázatával jár.

A HLA-A* 3101 allél gyakorisága tág intervallumban változik a különböző etnikai populációkban. A HLA-A* 3101 allél prevalenciája 2 és 5% között van az európai populációkban, viszont 10% körüli a japán populációkban.

A HLA-A* 3101 allél jelenléte növelheti a (többnyire kevésbé súlyos) karbamazepin-indukálta bőrreakciók kialakulásának a kockázatát a teljes populációban mért 5,0%-ról 26,0%-ra az európai származású alanyok esetében, míg hiánya a kockázatot 5,0%-ról 3,8%-ra csökkentheti.

Nincs elegendő adat, ami alátámasztaná azt a javaslatot, hogy a karbamazepinnel vagy a kémiaiilag hasonló vegyületekkel történő kezelés elkezdése előtt a betegeknél szűrni kell a HLA-A* 3101 jelenlétét.

Ha az európai származású vagy japán eredetű beteg ismerten HLA-A* 3101 allél pozitív, a karbamazepin vagy a kémiaiilag hasonló vegyületek alkalmazása akkor mérlegelhető, ha az előnyök vélhetően meghaladják a kockázatokat.

Hyponatraemia

Zebinix-szel kezelt betegek 1,5%-ánál jelentettek mellékhatásként hyponatraemiát. A hyponatraemia a legtöbb esetben tünetmentes, azonban olyan klinikai tünetek kísérhetik, mint például a rohamok súlyosbodása, a zavartság és a csökkent tudatállapot. A hyponatraemia gyakorisága megnőtt az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésével. Hyponatraemiát okozó, már meglévő vesebetegségben szenvedő betegeknél vagy önmagában hyponatraemiát okozó gyógyszerekkel (pl. vízhajtók, dezmozpresszin, karbamazepin) egyidejűleg kezelt betegeknél az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés alatt, illetve azt megelőzően ellenőrizni kell a szérumnátriumszintet. A szérumnátriumszintet a hyponatraemiára utaló klinikai tünetek megjelenése esetén is meg kell határozni. Ettől eltekintve, a nátriumszintet rutin laboratóriumi vizsgálat során is meg kell állapítani. Ha klinikailag jelentős hyponatraemia alakul ki, az eszlikarbazepin-acetát kezelést abba kell hagyni.

PR-távolság

Eszlikarbazepin-acetáttal végzett klinikai vizsgálatok során a PR-távolság meghosszabbodását észlelték.

A PR-távolság meghosszabbodásával járó betegségben (pl. alacsony tiroxinszint, szívingerületvezetési rendellenességek) szenvedő betegeknél, vagy egyidejűleg alkalmazott, a PR-távolság meghosszabbodásával járó gyógyszeres kezelés esetén körültekintően kell eljárni.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésénél körültekintően kell eljárni, és a dózist a kreatinin-clearance alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akik esetében a $CL_{CR} < 30$ ml/perc, az adatok elégtelensége miatt a készítmény alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Mivel a klinikai adatok az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozottak, a súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan pedig hiányoznak a farmakokinetikai és klinikai adatok, az eszlikarbazepin-acetát alkalmazásakor körültekintően kell eljárni az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, illetve alkalmazása nem javasolt a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A Zebinix belsőleges szuszpenzió metal-parahidroxibenzoátot (E218) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat (késői reakciók is lehetnek); ugyanakkor szulfitokat is tartalmaz, amelyek ritkán súlyos túlérzékenységi reakciókat és bronchospazmust okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az eszlikarbazepin-acetát nagymértékben eszlikarbazepinné alakul, amely főleg glükuronidáció útján ürül. *In vitro* körülmények között az eszlikarbazepin a CYP3A4 és az UDP-glükuronil-transzferáz gyenge induktora. *In vivo* az eszlikarbazepin indukáló hatást mutatott azoknak a gyógyszereknek a metabolizmusára, amelyek főként CYP3A4 metabolizmuson keresztül ürülnek (pl. szimvasztatin). Így, az eszlikarbazepin-acetáttal való együttadás esetén a dózis növelésére lehet szükség az olyan gyógyszerek esetében, amelyek főként a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak. *In vivo* az eszlikarbazepin indukáló hatással lehet azoknak a gyógyszereknek a metabolizmusára, amelyek az

UDP-glükuronil-transzferázok által végzett konjugációval ürülnek. A Zebinix-kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor, vagy az adag megváltoztatásakor 2-3 hétbe telhet, amíg az enzimaktivitás beáll az új szintre. Ezt a késleltetést figyelembe kell venni abban az esetben, ha a Zebinix alkalmazása közvetlenül azelőtt, vagy egyidejűleg történt olyan gyógyszerkészítményekkel, amelyek esetében a Zebinix készítménnyel való együttes adáskor dózismódosításra van szükség. Az eszlikarbazepin gátolja a CYP2C19 hatását. Ennélfogva gyógyszerkölsönhatás fordulhat elő a magas dózisú eszlikarbazepin-acetátnak olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazása esetén, amelyek főleg a CYP2C19 segítségével metabolizálódnak (pl. fenitoin).

Kölsönhatás egyéb epilepszia elleni gyógyszerrel

Karbamazepin

Egy egészséges alanyokkal végzett vizsgálatban, napi egyszeri 800 mg eszlikarbazepin-acetát és napi kétszer 400 mg karbamazepin együttese eredményeként átlagosan 32%-kal csökkent az aktív metabolit, az eszlikarbazepin expozíciója, valószínűleg a glükuronidáció indukciója következtében. A karbamazepin vagy aktív metabolitja, a karbamazepin-epoxid expozíció változását nem észlelték. Az egyéni válaszreakciótól függően a karbamazepinnel való együttes adás esetén a eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésére lehet szükség. A betegekben végzett vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy az együttes kezelés megnövelte a következő mellékhatások kockázatát: diplopia, koordinációs zavar és szédülés. Nem zárható ki a karbamazepin és az eszlikarbazepin-acetát együttes adása által okozott specifikus mellékhatások kockázatának növekedése.

Fenitoin

Egészségeseken végzett vizsgálatban, napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát és fenitoin együttese eredményeként, valószínűleg a glükuronidáció indukciója következtében, átlagosan 31-33%-kal csökkent az aktív metabolit, az eszlikarbazepin expozíciója, valamint átlagosan 31-35%-kal nőtt a fenitoiné, amely valószínűleg a CYP2C19 gátlásának tudható be. Az egyéni válaszreakciótól függően az eszlikarbazepin-acetát dózisának növelésére, míg a fenitoin dózisának csökkentésére lehet szükség.

Lamotrigin

Az eszlikarbazepin és a lamotrigin számára egyaránt a legjelentősebb metabolizációs út a glükuronidáció, ennélfogva interakció kialakulása várható. Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban azonban a napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása kisebb átlagos farmakokinetikai interakciót mutatott (a lamotrigin expozíciója 15%-kal csökkent) az eszlikarbazepin és a lamotrigin között, következésképpen dózismódosításra nincs szükség. Az egyének közötti variabilitás miatt azonban a hatás klinikai szempontból fontos lehet néhány alanyánál.

Topiramát

Egészséges alanyokon végzett vizsgálatban napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetátot topiramáttal együttesen alkalmazva az eszlikarbazepin expozíciója nem változott jelentősen, míg a topiramát expozíciója 18%-kal csökkent, valószínűleg a topiramát csökkent biohasznosulásának következtében. Dózismódosítás nem szükséges.

Valproát és levetiracetám

Felnőtt epilepsziás betegekben végzett III. fázisú vizsgálatok populációs farmakokinetikai analízise során azt mutatták ki, hogy a valproáttal vagy levetiracetámmal való együttes adás nem befolyásolta az eszlikarbazepin expozícióját, de ezt hagyományos gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokkal nem ellenőrizték.

Oxkarbazepin

Az eszlikarbazepin-acetát együttese oxkarbazepinnel nem javasolt, mivel ez az aktív metabolitokkal szembeni túlzott expozíciót eredményezhet.

Egyéb gyógyszerek

Orális fogamzásgátlók

Kombinált orális fogamzásgátlót szedő nőknél napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a levonorgesztrel és etinilösztadiol szisztémás expozíciója 37%-kal, illetve 42%-kal csökkent, amelyet valószínűleg a CYP3A4-indukció okozott. Ezért a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zebinix-kezelés alatt, és a kezelés abbahagyását követően a folyamatban levő menstruációs ciklus végéig (lásd 4.6 pont).

Szimvasztatin

Egy egészséges alanyokkal végzett vizsgálat a napi egyszeri, 800 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a szimvasztatin szisztémás expozíciójának átlagosan 50%-os csökkenését mutatta, amelyet valószínűleg a CYP3A4-indukció okozott. Az eszlikarbazepin-acetáttal való együttadás esetén a szimvasztatin dózis növelésére lehet szükség.

Rozuvasztatin

Napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát adása mellett a rozuvasztatin szisztémás expozíciója átlagosan 36-39%-kal csökkent. A csökkenés mechanizmusa nem ismert, de önmagában a rozuvasztatin transzporter aktivitása interferenciájának vagy kombinációban a saját anyagcseréje indukálásának lehet tulajdonítható. Mivel az expozíció és a gyógyszer hatása közötti összefüggés nem tisztázott, ajánlott monitorozni a kezelésre adott választ (pl. koleszterinszint).

Warfarin

Warfarinnal történő napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetát együttes adása kismértékű (23%), de statisztikailag szignifikáns S-warfarin expozícióbeli csökkenést mutatott. Az R-warfarin farmakokinetikájára vagy a véralvadásra nem volt hatással. A kölcsönhatásokban mutatkozó egyénenkénti variabilitás miatt azonban különös figyelmet kell fordítani az INR-monitorozásra, az együttesen alkalmazott warfarin és eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés bevezetésének és befejezésének első heteiben.

Digoxin

Egészséges alanyokon végzett vizsgálatban a napi egyszeri 1200 mg eszlikarbazepin-acetátnak nem volt hatása a digoxin farmakokinetikájára, amely azt sugallja, hogy az eszlikarbazepinnek nincs hatása a P-glikoprotein transzporterre.

Monoamino-oxidáz gátlók (MAOI)

Az eszlikarbazepin-acetát és a triciklusos antidepresszánsok szerkezeti hasonlósága alapján elméletileg lehetséges az eszlikarbazepin és a monoamino-oxidáz gátlók közötti interakció.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az epilepsziával és az epilepszia elleni gyógyszerrel általában összefüggő kockázat

Kimutatták, hogy epilepsziában szenvedő, antiepileptikus kezelést alkalmazó nőbeteg utódjánál a születési rendellenesség gyakorisága kétszer-háromszor nagyobb volt, mint az átlagpopuláció megközelítően 3%-os aránya. Leggyakrabban nyúlajakról, cardiovascularis és idegcsőzáródási rendellenességekről számoltak be. Minden olyan fogamzóképes nőt, aki antiepileptikus kezelésben részesül, különösen azokat, akiknek szándékukban áll teherbe esni, illetve akik terhesek, szakorvosi tanácsal kell ellátni a rohamok és az antiepileptikus kezelés magzatra irányuló lehetséges kockázatáról. Az antiepileptikus gyógyszeres (AED) kezelés hirtelen abbahagyása kerülendő, mivel ez olyan rohamokhoz vezethet, amelyek komoly következményekkel járhatnak a nőbetegre és a születendő gyermekre nézve.

Az epilepszia kezelésére terhesség ideje alatt lehetőleg monoterápia preferált, mert több AED-vel végzett terápiánál, az asszociált AED-ktől függően, magasabb lehet a magzati fejlődési rendellenességek kockázata, mint monoterápiánál.

Antiepileptikus kezelést alkalmazó epilepsziás anyák gyermekeinél megfigyeltek idegrendszeri fejlődési rendellenességeket. Erről a kockázatról az eszlikarbazepin-acetát vonatkozásában nem állnak rendelkezésre adatok.

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőbetegeknek az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés ideje alatt megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Az eszlikarbazepin-acetát az orális fogamzásgátlók hatékonyságát hátrányosan befolyásolja. Ezért a kezelés ideje alatt és a kezelés megszüntetését követően a folyamatban levő menstruációs ciklus végéig más alternatív, hatásos és biztonságos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni. Fogamzóképes nők esetében tanácsadást kell nyújtani egyéb megbízható fogamzásgátló módszerek alkalmazását illetően. Legalább egy megbízható fogamzásgátlási módszer (például méhen belüli fogamzásgátló eszköz) vagy két egymást kiegészítő fogamzásgátlási módszer – ideértve a barriermódszert – alkalmazandó. Minden egyes esetben mérlegelni kell az egyéni körülményeket, bevonva a beteget a beszélgetésbe, amikor a fogamzásgátló módszert megválasztják.

Az eszlikarbazepin-acetáthoz kapcsolódó kockázatok

Terhes nőknél történő alkalmazásra kevés az adat az eszlikarbazepin-acetát tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd Termékenység, 5.3 pont). Emberek esetében a kockázat (ideértve a jelentős magzati fejlődési rendellenességek, az idegrendszeri fejlődési rendellenességek és egyéb termékenységi toxikus hatások kockázatát) ismeretlen.

Az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása terhesség ideje alatt mellőzendő; kivéve, ha – az alkalmas alternatív kezelési lehetőségek alapos számbavételét követően – úgy ítélik meg, hogy az abból származó előny meghaladja az abban rejlő kockázatokat.

Olyan eszlikarbazepin-acetátot szedő nőknél, akik terhesek, vagy szándékukban áll teherbe esni, a Zebinix alkalmazását körültekintően újra kell értékelni. Minimális effektív dózist kell alkalmazni és, amennyiben lehetséges, legalább a terhesség első három hónapjában a monoterápiát kell előnyben részesíteni. A betegeket tájékoztatni kell a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatának lehetőségéről, és lehetővé kell tenni számukra a születés előtti vizsgálatot.

Megfigyelés és megelőzés

Az epilepszia elleni gyógyszerek hozzájárulhatnak a folsavhiányhoz, amely a foetus fejlődési rendellenesség egyik lehetséges oka. A terhesség alatt és azt megelőzően folsavpótlás javasolt. Mivel a pótlás hatásossága nem bizonyított, különleges, születést megelőző vizsgálat ajánlható még a folsavpótlással kezelt nőbetegeknek is.

Újszülöttnél

Újszülöttnél epilepszia elleni gyógyszerek által okozott véralvadási zavarokról számoltak be. Elővigyázatosságból preventív intézkedésként a terhesség utolsó néhány hetében és az újszülöttnél K₁-vitamint kell adni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eszlikarbazepin-acetát / az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek kimutatták, hogy az eszlikarbazepin kiválasztódott az anyatejbe. Mivel nem zárható ki, hogy az eszlikarbazepin-acetát veszélyes az anyatejjel táplált gyermekre nézve, az eszlikarbazepin-acetát-kezelés alatt nem szabad szoptatni.

Termékenység

Nincsenek adatok az eszlikarbazepin-acetát humán termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan. Az állatokon végzett vizsgálatok fertilitás-károsodást mutattak ki az eszlikarbazepin-acetát kezelést követően (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zebinix kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Egyes betegek szédülést, aluszékonyságot vagy látászavart tapasztalhatnak, különösen a kezelés megkezdésekor. Ezért tájékoztatni kell a betegeket, hogy a gépek kezeléséhez vagy járművek vezetéséhez szükséges fizikai és/vagy szellemi képességeik romolhatnak, és azt kell javasolni, hogy addig ne végezzenek ilyen tevékenységet, amíg ki nem derül, hogy e képességeik érintettek-e.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban (adjuváns kezelés és monoterápia) 2434, parciális epilepsziás rohamban szenvedő beteget (1983 felnőtt és 451 gyermek) kezeltek eszlikarbazepin-acetáttal, és ezeknek a betegeknek az 51%-ánál tapasztaltak mellékhatást.

A mellékhatások intenzitása általában enyhe és közepesen súlyos volt, és túlnyomórészt az eszlikarbazepin-acetáttal történő kezelés első heteiben jelentkezett.

A Zebinix esetében azonosított kockázatok főként a gyógyszerosztállyal kapcsolatos, dóziszfüggő nemkívánatos hatások. A placebokontrollos, adjuváns kezelést alkalmazó, felnőtt epilepsziás betegekkel végzett vizsgálatokban, illetve egy, az eszlikarbazepin-acetátot és a szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepint összehasonlító, aktív kontrollos, monoterápiát alkalmazó vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: szédülés, aluszékonyság, fejfájás és hányinger. A mellékhatások többségét mindkét csoportban a betegek kevesebb mint 3%-ánál jelentették.

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

A klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni surveillance során az eszlikarbazepin-acetáttal tapasztalt mellékhatásokat az alábbi táblázat ismerteti.

A mellékhatásokat a következők megállapodás szerint osztályozták: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerültek megadásra.

1. táblázat: A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni követés során a Zebinix-kezeléssel összefüggő mellékhatások

Szervrendszerenkénti osztályozás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Anaemia	Thrombocytopenia, leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Hiperszenzitivitás	
Endokrin betegségek és tünetek			Hypothyreosis	

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hyponatraemia, csökkent étvágy	Elektrolit egyensúlyhiány, dehidratáció, hypochloraemia	Nem megfelelő ADH-szekrécióra jellemző tünetegyüttes a következő jelekkel és tünetekkel: levertség, hányinger, szédülés, a szérum (vér) ozmolalitásának csökkenése, hányás, fejfájás, zavartság vagy egyéb neurológiai jelek és tünetek.
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	Pszichotikus zavar, apathia, depressio, idegesség, agitatio, ingerlékenység, figyelem hiány/hiperaktivitás, zavarodottság, hangulatingadozás, sírás, pszichomotoros retardáció, szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés, aluszékony-ság	Fejfájás, figyelem-zavar, tremor, ataxia, egyensúlyzavar	Koordinációs zavar, memóriazavar, amnesia, hypersomnia, szedáltság, aphasia, dysaesthesia, dystonia, letargia, parosmia, cerebellaris syndroma, convulsio, perifériás neuropathia, nystagmus, beszédzavar, dysarthria, égető érzés, paraesthesia, migrén	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diplopia, homályos látás	Látásromlás, oscillopsia, binokuláris szemmozgászavar, oculáris hyperaemia	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo	Hypacusis, tinnitus	

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Palpitatio, bradycardia	
Érbetegségek és tünetek			Hypertensio (beleértve a hypertoniás krízist is), hypotensio, ortosztatikus hypotensio, kipurulás, peripheriás hűvösség	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Epistaxis, mellkasi fájdalom	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger, hányás, hasmenés	Székrekedés, dyspepsia, gastritis, hasfájás, szájszárazság, hasi diszkomfort, haspuffadás, gingivitis, melaena, fogfájás	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Májbetegség, illetve tünet	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés	Alopecia, bőrszárazság, hyperhidrosis, erythema, bőrrendellenesség, viszketés, allergiás dermatitis	Toxikus epidermális nekrolízis, Stevens–Johnson-szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakció (DRESS), angioödéma, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Myalgia, csontanyagcsere zavar, izomgyengeség, végtagfájdalom	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Húgyúti fertőzés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság, járászavar, asthenia	Rossz közérzet, hidegrázás, peripheriális oedema	

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-növekedés	Vérnyomáscsökkenés, testsúlycsökkenés, vérnyomás-emelkedés, csökkent vérnátriumszint, a vér kloridszintjének csökkenése, osteocalcinszint emelkedés, hematokrit-csökkenés, hemoglobinszint-csökkenés, emelkedett májenzimszintek	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Gyógyszertoxicitás, elesés, termikus égés	

Kiemelt mellékhatások leírása

Szembetegségek és idegrendszeri betegségek és tünetek

Placebokontrollos vizsgálatokban karbamazepinnel és eszlikarbazepin-acetáttal egyszerre kezelt betegeknél a következő mellékhatásokat figyelték meg: diplopia (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 11,4%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 2,4% volt az előfordulás), koordinációs zavar (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 6,7%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 2,7% volt az előfordulás) és szédülés (az egyidejűleg karbamazepint is szedő betegek 30%-ánál fordult elő, míg a karbamazepint nem szedő betegeknél 11,5% volt az előfordulás), lásd 4.5 pont.

PR-távolság

Az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása a PR-távolság megnövekedésével jár. A PR-távolság meghosszabodásával járó mellékhatás (pl. AV-blokk, syncope, bradycardia) fordulhat elő.

Gyógyszerosztállyal összefüggő mellékhatások

Az eszlikarbazepin-acetát epilepszia program keretében végzett placebokontrollos vizsgálatokban nem fordult elő olyan ritka mellékhatás, mint pl. a csontvelősejtek csökkenése, az anafilaxiás reakció, a szisztémás lupus erythematosus vagy az arrhythmia. Oxkarbazepin alkalmazásakor azonban előfordultak ezek a mellékhatások. Előfordulásuk ennél fogva az eszlikarbazepin-acetát kezelést követően nem zárható ki.

Vannak a csontok csökkent ásványianyag tartalmáról, osteopeniáról, osteoporosisról és csonttörésekről szóló jelentések olyan betegeknél, akik hosszú ideig szerkezetileg hasonló antiepileptikus szert szedtek, például karbamazepint vagy oxkarbazepint. A csont metabolizmusára kifejtett hatás mechanizmusa még nem tisztázott.

Gyermekek és serdülők

A 2-18 éves, parciális epilepsziás rohamban szenvedő betegeken végzett placebokontrollos vizsgálatokban (238 eszlikarbazepin-acetáttal kezelt beteg, illetve 189 placebóval kezelt beteg) az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 35,7%-a, míg a placebóval kezelt betegek 19%-a tapasztalt mellékhatást. Az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt csoportban a leggyakoribb mellékhatások közé tartozott a diplopia (5,0%), az aluszékonyság (8,0%) és a hányás (4,6%).

Az eszlikarbazepin-acetát mellékhatás-profilja általában hasonló a különböző korcsoportokban. A 6-11 éves korcsoportban a több mint két eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegnél előforduló, leggyakoribb mellékhatások közé tartoztak a diplopia (9,5%), az aluszékonyság (7,4%), a szédülés (6,3%), a convulsio (6,3%) és a hányinger (3,2%); a 12-18 éves korcsoportban az aluszékonyság (7,4%), a hányás (4,2%), a diplopia (3,2%) és a fáradtság volt (3,2%). A Zebinix biztonságosságát 6 éves és ennél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Az eszlikarbazepin-acetát biztonságossági profilja általában hasonló volt felnőtteknél és gyermekeknél, kivéve az agitációt (gyakori, 1,3%) és a hasi fájdalmat (gyakori, 2,1%), amelyek gyakoribbak voltak gyermekeknél, mint felnőtteknél. A szédülés, aluszékonyság, vertigo, asthenia, járászavar, tremor, ataxia, egyensúlyzavar, homályos látás, hasmenés, bőrkkiütés és hyponatraemia ritkábban fordultak elő gyermekeknél, mint felnőtteknél. Allergiás dermatitis (nem gyakori, 0,8%) kizárólag gyermekgyógyászati betegeknél fordult elő.

A III. fázisú vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálataiban a gyermekgyógyászati populációra vonatkozó hosszú távú biztonságossági adatok megfeleltek a gyógyszer ismert biztonságossági profiljával, új, aggodalomra okot adó megállapítások nélkül.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Eszlikarbazepin-acetát túlادagolást követően elsősorban központi idegrendszerrel összefüggő tüneteket (mint például görcsrohamok valamennyi típusát, status epilepticust), és szívbetegségeket (pl. cardialis arrhythmiát) figyeltek meg. Nincs ismert specifikus ellenszere. Szükség szerint megfelelő tüneti és supportív kezelést kell alkalmazni. Szükség esetén az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai hemodialízissel hatékonyan eltávolíthatók (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antiepileptikumok, karboxamid származékok ATC-kód: N03AF04

Hatásmechanizmus

Az eszlikarbazepin-acetát pontos hatásmechanizmusa ismeretlen. Az *in vitro* elektrofiziológiai vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy az eszlikarbazepin-acetát és metabolitjai egyaránt stabilizálják a feszültségfüggő nátriumcsatornák inaktivált állapotát, megelőzve, hogy ismét aktivált állapotba kerüljenek, és ennek következtében megakadályozzák a neuronok ismétlődő kisülését.

Farmakodinámiás hatások

Embernél az antikonvulzív hatásosságot előrejelző nem-klinikai modellben az eszlikarbazepin-acetát és aktív metabolitjai megakadályozták a rohamok kialakulását. Az eszlikarbazepin-acetát farmakológiai aktivitását emberben elsősorban az eszlikarbazepin aktív metabolitján keresztül fejt ki.

Klinikai hatásosság

Felnőttek

Az adjuváns terápiaként alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát négy, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat bizonyítja, amelybe 1703 felnőtt beteget randomizáltak, akiknek a parciális epilepsziája nem reagált az 1-3 féle, egyidejűleg alkalmazott antiepileptikus kezelésre. Az oxkarbazepint és a felbamátot tilos volt együttesen alkalmazott gyógyszerkészítményként alkalmazni ezekben a vizsgálatokban. Az eszlikarbazepin-acetátot 400 mg (csak a 301-es és 302-es vizsgálatokban), 800 mg és 1200 mg napi egyszeri dózisként vizsgálták. A napi egyszeri 800 mg és 1200 mg eszlikarbazepin-acetát szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a placebo a rohamgyakoriság csökkentése vonatkozásában 12 hetes fenntartó kezelési periódus alatt. A III. fázisú vizsgálat során, azoknak az alanyoknak az aránya, akiknél a rohamok gyakorisága legalább 50%-kal csökkent (1581 elemzett adat), 19,3% volt a placebokontrollos, 20,8% volt a napi 400 mg eszlikarbazepin-acetát adagot, 30,5% volt a napi 800 mg eszlikarbazepin-acetát adagot, és 35,3% volt a napi eszlikarbazepin-acetát 1200 mg adagot kapó alanyok esetében.

A monoterápiaként alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát egy kettős vak, aktív kontrollos (szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepin) vizsgálat bizonyítja, amelybe 815, újonnan diagnosztizált parciális epilepsziában szenvedő felnőtt beteget randomizáltak. Az eszlikarbazepin-acetátot 800 mg-os, 1200 mg-os és 1600 mg-os napi egyszeri dózisként vizsgálták. Az aktív komparátort (szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepin) napi kétszeri 200 mg-os, 400 mg-os és 600 mg-os dózisban alkalmazták. A betegeket a legalacsonyabb dózissal történő kezelésre randomizálták, és csak abban az esetben tértek át a következő dózisa, ha a betegnél roham fordult elő. A 815, randomizált betegből 401 beteget napi egyszeri eszlikarbazepin-acetáttal kezeltek [271 beteg (67,6%) 800 mg-os, 70 beteg (17,5%) 1200 mg-os, míg 60 beteg (15,0%) 1600 mg-os dózison maradt]. Az elsődleges elemzésben, amelyben a vizsgálatot idő előtt megszakító betegeket nem reagálóknak tekintették, az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 71,1%-át, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt betegek 75,6%-át tekintették rohammentesnek a 26 hetes értékelési periódusban (átlagos kockázat különbség: -4,28%, 95%-os konfidencia-intervallum: [-10,30; 1,74]. Az ebben az időszakban megfigyelt terápiás hatás a rohammentesnek tekintett, eszlikarbazepin-acetáttal kezelt betegek 64,7%-ánál, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt betegek 70,3%-ánál a kezeléstől számított egy éven keresztül fennmaradt (átlagos kockázat különbség: -5,46%, 95%-os konfidencia-intervallum: [-11,88; 0,97]. A kezelés sikertelenségének (a roham kockázatának) az esemény megjelenéséig eltelt idő alapján végzett elemzésében (Kaplan-Meier analízis és Cox regresszió) a roham kialakulásának Kaplan-Meier-féle kockázatbecslése az értékelési idő végén 0,06 volt a karbamazepinnel, és 0,12 volt az eszlikarbazepinnel kezelt betegeknél, míg az egyéves időszak végén a kockázat 0,11-re nőtt a karbamazepin esetén, és 0,19-re nőtt az eszlikarbazepin-acetát esetén ($p = 0,0002$).

Egy év után annak valószínűsége, hogy a betegek mellékhatások vagy a kezelés hatástalansága miatt idő előtt megszakítsák a vizsgálatot, az eszlikarbazepin-acetáttal kezelt csoportban 0,26, míg a szabályozott hatóanyag-leadású karbamazepinnel kezelt csoportban 0,21 volt.

A monoterápiára való áttéréshez alkalmazott eszlikarbazepin-acetát hatásosságát két kettős vak, randomizált, kontrollos vizsgálatban értékelték 365, parciális epilepsziában szenvedő felnőtt betegnél. Az eszlikarbazepin-acetátot 1200 mg-os és 1600 mg-os napi egyszeri dózisokban vizsgálták. A teljes 10 hetes monoterápiás periódusban a rohammentes betegek aránya az egyik vizsgálatban 7,6% (1600 mg), illetve 8,3% (1200 mg), míg a másik vizsgálatban 10,0% (1600 mg), illetve 7,4% (1200 mg) volt.

Idősek

Az eszlikarbazepin-acetát parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére való alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát egy 26 hetes, nem kontrollos vizsgálatban értékelték 72 időskorúnál (65 éves vagy idősebb).

Az adatok azt mutatják, hogy a mellékhatások incidenciája ebben a populációban (65,3%) hasonló az epilepsziában végzett kettős vak klinikai vizsgálatok során az átlagpopulációban megfigyelt arányhoz (66,8%). A kezelés következtében kialakuló, leggyakoribb individuális mellékhatások a következők voltak: szédülés (a betegek 12,5%-ánál), aluszékonyság (9,7%), fáradtság, convulsio és hyponatraemia (mindegyik 8,3%-os gyakorisággal), nasopharyngitis (6,9%) és felső légúti fertőzés (5,6%). A vizsgálatot elkezdő 72 beteg közül 50 fejezte be a 26 hetes kezelési időszakot, ami 69,4%-os, a vizsgálatban való bentmaradási aránynak felel meg (lásd 4.2 pont, időskorúaknál való alkalmazásra

vonatkozó információk). Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a monoterápia időseknél történő alkalmazására vonatkozóan. A monoterápiás alkalmazással kapcsolatos vizsgálatban csupán néhány, 65 évnél idősebb beteget (N = 27) kezeltek eszlikarbazepin-acetáttal.

Gyermekek és serdülők

Az eszlikarbazepin-acetát parciális epilepsziás rohamok adjuváns kezelésére való alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát egy 6-16 éves gyermekeken végzett II. fázisú vizsgálatban (N = 123) és egy 2-18 éves gyermekeken végzett III. fázisú vizsgálatban értékelték (N = 304). Mindkét vizsgálat kettős vak és placebokontrollos volt; a fenntartó fázis 8 hétig (208-as vizsgálat), illetve 12 hétig (305-ös vizsgálat) tartott. A 208-as vizsgálat 2 további kiegészítő hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatot tartalmazott (a II. részben: 1 év és a III. részben: 2 év). A 305-ös vizsgálat 4 további kiegészítő hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálati időszakot tartalmazott (II., III. és IV. részben: 1 év és az V. részben: 2 év). Az eszlikarbazepin-acetátot 20 mg és 30 mg napi egyszeri dózisként vizsgálták napi 1200 mg-os maximális dóziséig terjedően. A céldózis a 208-as vizsgálatban napi 30 mg/ttkg, míg a 305-ös vizsgálatban napi 20 mg/ttkg volt. A dózisok a tolerálhatóság és a kezelésre adott válasz alapján módosíthatók.

A II. fázisú vizsgálat kettős vak időszakában a hatásosság értékelése másodlagos célkitűzés volt. A rohamok standardizált frekvenciájának a kiindulás és a fenntartó periódus közötti átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése jelentősen ($p < 0,001$) magasabb volt az eszlikarbazepin-acetát csoportban (-34,8%), mint a placebo csoportban (-13,8%). Az eszlikarbazepin-acetát csoportban 42 beteg (50,6%) reagált a placebo csoport 10 betegéhez (25,0%) képest (a rohamok standardizált frekvenciájának legalább 50%-os csökkenése), ami szignifikáns különbséget jelent ($p = 0,009$).

A III. fázisú vizsgálat kettős vak időszakában az eszlikarbazepin-acetát kezelés mellett a rohamok standardizált frekvenciájának átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése (-18,1% a kiinduláshoz képest) eltért a placebo csoportban kapottól (-8,6% a kiinduláshoz képest), de statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,2490$). Az eszlikarbazepin-acetát csoportban 41 beteg (30,6%) reagált a placebo csoport 40 betegéhez (31,0%) képest (a rohamok standardizált frekvenciájának legalább 50%-os csökkenése), ami nem szignifikáns különbség ($p = 0,9017$). A III. fázisú vizsgálat esetében *post-hoc* alcsoport elemzéseket végeztek az életkor szerinti és 6 év feletti csoportosítással, illetve dózis szerinti csoportosítással. A 6 évesnél idősebb gyermekeknél az eszlikarbazepin-acetát csoport 36 betege (35,0%) reagált a placebo csoport 29 betegéhez (30,2%) képest ($p = 0,4759$), és a rohamok standardizált frekvenciájának átlagos (legkisebb négyzet) csökkenése nagyobb volt az eszlikarbazepin-acetát csoportban, mint a placebo csoportban (-24,4%, illetve -10,5%); a 13,9%-os különbség azonban nem volt statisztikailag jelentős ($p = 0,1040$). A 305-ös vizsgálatban a betegek összesen 39%-át a maximális lehetséges dózissra titrálták (30 mg/ttkg/nap). A 6 éves és ennél fiatalabb gyermekek kizárása után az említett betegek közül az eszlikarbazepin-acetát csoportban 14 (48,3%), míg a placebo csoportban 11 (30,6%) beteg reagált ($p = 0,1514$). Bár az említett *post-hoc* alcsoport elemzések megbízhatósága korlátozott, az adatok a hatás nagyságának kor- és dóziszfüggő növekedésére utalnak.

A III. fázisú vizsgálat (a kezelni szándékozott [intention to treat, ITT] halmaz: N = 225) további 1 éves nyílt elrendezésű kiterjesztésében (II. rész) az összválaszarány 46,7% volt (egyenletesen növekedett 44,9%-ról (1-4. hét) 57,5%-ra (> 40 hét). A medián standardizált teljes rohamgyakoriság 6,1 volt (7,0-ról csökkent (1-4. hét) 4,0-re (> 40 hét), amely így -46,7%-os medián relatív változást eredményezett a kiindulási időszakhoz képest). A medián relatív változás nagyobb volt az előző placebo csoportban (-51,4%), mint az előző eszlikarbazepin (ESL)-csoportban (-40,4%). A súlyosbodást mutató betegek aránya ($\geq 25\%$ -os növekedés) a kiindulási időszakhoz képest 14,2% volt.

A további 3 nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban (ITT halmaz: N = 148), az összválaszarány 26,6% volt a kiindulási III-V. részekhez képest (azaz a II. rész utolsó 4 hete). A medián standardizált teljes rohamgyakoriság 2,4 volt (amely -22,9%-os medián relatív változást eredményezett a kiindulási III-V. részekhez képest). Az I. részben a teljes medián relatív csökkenés nagyobb volt az ESL-lel kezelt betegek csoportjában (-25,8%), mint a placebóval kezelt betegek esetén (-16,4%). Az exacerbációt mutató betegek összaránya ($\geq 25\%$ -os növekedés) a III-V. kiindulási részekhez képest 25,7% volt.

Azon 183 beteg közül, akik befejezték a vizsgálat I. és II. részét 152 beteget vontak be a III. részbe. Ezen bevont betegek közül 65 beteg kapott ESL-t, és 87 beteg kapott placebót a vizsgálat kettős vak részében. 14 beteg (9,2%) fejezte be a nyílt elrendezésű ESL-kezelési időszakot az V. részig. A vizsgálat bármely szakaszában történt kivonás oka leggyakrabban szponzori kérés volt (30 beteg a III. részben [a III. részt megkezdő betegek 19,7%-a], 9 beteg a IV. részben [a IV. részt megkezdő betegek 9,6%-a], és 43 az V. részben [a V. részt megkezdő betegek 64,2%-a]).

A nyílt elrendezésű nem kontrollos vizsgálatok adatainak korlátozottságát figyelembe véve, az eszlikarbazepin-acetátra adott hosszú távú válasz a vizsgálat nyílt elrendezésű részeiben teljesen fennmaradt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Zebinix vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a parciális rohamokban jelentkező epilepszia kezelésére (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az eszlikarbazepin-acetát nagymértékben eszlikarbazepinné alakul. Orális alkalmazás után az eszlikarbazepin-acetát szintje a plazmában általában a mennyiségi meghatározás szintje alatt marad. Az eszlikarbazepin a C_{max} értékét 2-3 órával az adag bevétele után (t_{max}) éri el. A biológiai hasznosulási érték magasnak feltételezhető, mivel a vizelethől kinyerhető anyagcseretermék az eszlikarbazepin-acetát dózis több, mint 90%-ának felel meg.

Eloszlás

Az eszlikarbazepin viszonylag kevésbé kötődik a plazmafehérjékhez (<40%), és nem koncentrációfüggő módon. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a warfarin, a diazepam, a digoxin, a fenitoin és a tolbutamid jelenléte nem befolyásolta számottevően az eszlikarbazepin kötődését a plazmafehérjékhez. Az eszlikarbazepin jelenléte nem befolyásolta jelentős mértékben a warfarin, a diazepam, a digoxin, a fenitoin és a tolbutamid kötődést.

Biotranszformáció

Az eszlikarbazepin-acetát biotranszformáció útján gyorsan és széles körűen fő aktív metabolitjává, az eszlikarbazepinné alakul át hidrolitikus first-pass metabolizmus útján. A steady state plazmakoncentráció napi egyszeri adagolás mellett 4-5 nap után alakul ki, amely egybevág a tényleges 20-24 órás felezési idővel. Egészséges alanyon és epilepsziás felnőtt betegen végzett vizsgálatok során az eszlikarbazepin látszólagos felezési ideje 10-20 óra, illetve 13-20 óra volt. A plazmában jelenlevő kevésbé jelentős metabolit az R-likarbazepin és az oxkarbazepin, amelyek aktívnak bizonyultak, valamint az eszlikarbazepin-acetátnak, az eszlikarbazepinnek, az R-likarbazepinnek és az oxkarbazepinnek a glükuronsavval képezett konjugátumai.

Az eszlikarbazepin-acetát nem hat a saját metabolizmusára, illetve clearance-ére.

Az eszlikarbazepin a CYP3A4 gyenge induktora és gátló hatást fejt ki a CYP2C19 enzimre (a 4.5 pontban leírtak szerint).

Az eszlikarbazepinnek friss humán hepatocitákon végzett vizsgálatok az UGT1A1-mediált glükuronidáció mérsékelt indukcióját észlelték.

Elimináció

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai főként a vesén keresztül választódnak ki a szisztémás keringésből, változatlan és glükuronid konjugátum formában. Összességében az eszlikarbazepin és

glükuronidja az összes vizeletbe kiválasztott metabolit több mint 90%-ának felel meg, körülbelül kétharmada változatlan formában, egyharmada pedig glükuronid konjugátumként.

Linearitás/nem-linearitás

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikája linearitást és dózisarányosságot mutat a 400-1200 mg-os dózistartományban egészséges alanyokban és betegekben egyaránt.

Idősek (65 éves kor felett)

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikai profilja nem érintett azoknál az idősebb betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance >60 ml/perc (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitok főként a vesén keresztül választódnak ki a szisztémás keringésből. Az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a clearance a veseműködéstől függ. Zebinix-kezelés során dózismódosításra van szükség azoknál a betegeknél (felnőttek és 6 évesnél idősebb gyermekek), akiknél a kreatinin-clearance <60 ml/perc (lásd 4.2 pont).

A 2-6 éves gyermekeknél az eszlikarbazepin-acetát alkalmazása nem javasolt. Ebben az életkorban a kiválasztási folyamat intrinsic aktivitása még nem érte el az érettséget.

Az eszlikarbazepin-acetát metabolitjai hemodialízissel távolíthatók el a plazmából.

Májkárosodás

Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját és metabolizmusát többszöri, orális dózist követően értékelték egészséges személyeknél és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél. A közepesen súlyos májkárosodás nem befolyásolta az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját. Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodással rendelkező betegnél (lásd 4.2 pont). Az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját nem értékelték súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél.

Nem

Egészséges alanyokon és betegeken végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a vizsgált személyek neme nem befolyásolta az eszlikarbazepin-acetát farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél alkalmazott eszlikarbazepin-acetát, a felnőtteknél megfigyeltékhez hasonlóan, nagymértékben eszlikarbazepinná alakul. Orális alkalmazás után az eszlikarbazepin-acetát szintje a plazmában általában a mennyiségi meghatározás szintje alatt marad. Az eszlikarbazepin a C_{max} értékét 2-3 órával az adag bevétele után (t_{max}) éri el. Kimutatták, hogy a testsúly hatással van a megoszlási térfogatra és a clearance-ra. Ezen kívül nem zárható ki, hogy az életkor – a testsúlytól függetlenül – szerepet játszik az eszlikarbazepin-acetát clearance-ében, főként a legkisebb korcsoportban (2-6 év).

6 éves és ennél fiatalabb gyermekek

A populációs farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a 2-6 éves gyermekek alcsoportjában napi 27,5 mg/ttkg-os, illetve napi 40 mg/ttkg-os dózisokra van szükség olyan expozíció eléréséhez, amely egyenértékű a 6 évesnél idősebb gyermekeknél alkalmazott, napi 20, illetve 30 mg/ttkg-os terápiás dózissal.

6 évesnél idősebb gyermekek

A populációs farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a napi 20, illetve 30 mg/ttkg-os dózissal kezelt, 6 évesnél idősebb gyermekeknél, illetve a naponta egyszer 800 mg-os és 1200 mg-os eszlikarbazepin-acetáttal kezelt felnőtteknél hasonló eszlikarbazepin expozíció figyelhető meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatkísérletekben észlelt mellékhatások a klinikai expozíciós szinthez képest jóval alacsonyabb expozíciós szint esetében fordultak elő az eszlikarbazepin (az eszlikarbazepin-acetát legfőbb és farmakológiailag aktív metabolitja) esetében. Az expozíció összehasonlításán alapuló biztonságossági határértékeket így nem állapítottak meg.

Patkányon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatoknál bizonyítható volt a nefrotoxicitás, de ugyanezt nem észlelték egérnél és kutyánál, és egybevág a spontán krónikus súlyosbodó nephropathia exacerbációjával ennél a fajnál.

A máj centrolobularis hipertrophiája volt megfigyelhető egeren és patkányon végzett ismételt dózisú toxicitási vizsgálatnál és egéren végzett karcinogenitási vizsgálatokban a májdaganatok fokozott előfordulási gyakoriságát figyelték meg; ezek a megfigyelések egybevágnak a máj mikroszomális enzimeinek indukciójával, ezt a hatást nem észlelték azoknál a betegeknél, akik eszlikarbazepin-acetátot kaptak.

Fiatal állatokon végzett vizsgálatok

Az ismételt adagokkal, kölyökkutyákon végzett vizsgálatokban a toxicitási profil hasonló volt a kifejlett állatoknál megfigyelthez. A 10 hónapos vizsgálatban a nagy dózissal kezelt nőtényeknél az ágyékcsigolya és/vagy a femur esetében a csontok ásványianyag-tartalma, a csontterület és/vagy a csontsűrűség csökkenését figyelték meg kisebb expozíciós szinteknél, mint a gyermekeknél értékelt klinikai eszlikarbazepin expozíciós szinteknél.

Az eszlikarbazepinnel végzett genotoxicitási vizsgálatok azt mutatják, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A nőténypatkányoknál fertilitás-károsodást figyeltek meg; az egereken végzett fertilitási vizsgálatban megfigyelt implantációk és élő embriók számának csökkenése a nőtény fertilitásra kifejtett hatásokra is utalhat; a corpus luteum számot azonban nem értékelték. Az eszlikarbazepin-acetát nem bizonyult teratogénnek patkányoknál vagy nyulaknál, de csontvázrendellenességeket okozott egereknél. Az egereken, patkányokon és nyulakon végzett embriotoxicitás vizsgálatokban az anyára nézve toxikus dózisoknál a csontosodás megkésése, alacsony magzati súly, a kisebb csontvázbeli és viszcerális rendellenességek gyakoriságának növekedése volt megfigyelhető. A patkányokon és egereken végzett peri/posztnatalis vizsgálatokban az F1 generáció szexuális fejlődésének megkésését figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

xantángumi (E415)
makrogol-100 sztearát
metil-parahidroxibenzoát (E218)
szacharin nátrium (E954)
mesterséges „Tutti-Frutti” aroma (maltodextrint, propilénlikolt, természetes és mesterséges ízesítést, arabmézgát (E414) tartalmaz)
ízelfedő aroma (propilénlikolt, vizet, természetes és mesterséges ízesítést tartalmaz)
tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Első felbontás után: 2 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

HDPE gyermekzáras kupakkal ellátott, 200 ml belsőleges szuszpenziót tartalmazó borostyánszínű üvegek dobozban. Minden doboz egy beosztásokkal ellátott, 10 ml-es polipropilén fecskendőt és egy benyomható kopolimér üvegadaptert tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/514/024

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. április 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. január 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ (K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20 vagy 60 tablettát tartalmazó doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 200 mg tabletta
Eszlikarbazepin-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg eszlikarbazepin-acetát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

20 tabletta
60 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/514/021 20 tabletta - PVC/ALU buboréksomagolás
EU/1/09/514/022 60 tabletta - PVC/ALU buboréksomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

zebinix 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.
(csak a külső csomagoláson)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

(csak a külső csomagoláson)

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PVC/ALU buboréksomagolás****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zebinix 200 mg tabletta
Eszlikarbazepin-acetát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BIAL

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

HDPE tartály, karton és 60 tablettát tartalmazó HDPE tartály

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 200 mg tabletta
Eszlikarbazepin-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg eszlikarbazepin-acetát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/514/023

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

zebinix 200 mg

(csak a külső csomagoláson)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.
(csak a külső csomagoláson)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

(csak a külső csomagoláson)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7, 14 vagy 28 tablettát tartalmazó doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 400 mg tabletta
Eszlikarbazepin-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg eszlikarbazepin-acetát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

7 tabletta
14 tabletta
28 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

zebinix 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.
(csak a külső csomagoláson)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

(csak a külső csomagoláson)

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ALU/ALU buboréksomagolás

PVC/ALU buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 400 mg tabletta

Eszlikarbazepin-acetát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BIAL

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

30 vagy 60 tablettát tartalmazó doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 600 mg tabletta
Eszlikarbazepin-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg eszlikarbazepin-acetát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 tabletta
60 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/514/007 30 tabletta - ALU/ALU buboréksomagolás
EU/1/09/514/008 60 tabletta - ALU/ALU buboréksomagolás
EU/1/09/514/009 30 tabletta - PVC/ALU buboréksomagolás
EU/1/09/514/010 60 tabletta - PVC/ALU buboréksomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

zebinix 600 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.
(csak a külső csomagoláson)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

(csak a külső csomagoláson)

A BUBORÉKFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ALU/ALU buborécsomagolás

PVC/ALU buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 600 mg tabletta

Eszlikarbazepin-acetát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BIAL

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

HDPE tartály, karton és 90 tablettát tartalmazó HDPE tartály

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 600 mg tabletta
Eszlikarbazepin-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg eszlikarbazepin-acetát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/514/011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

zebinix 600 mg

(csak a külső csomagoláson)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.
(csak a külső csomagoláson)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

(csak a külső csomagoláson)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20, 30, 60 vagy 90 tablettát tartalmazó doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 800 mg tabletta
Eszlikarbazepin-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

800 mg eszlikarbazepin-acetát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

20 tabletta
30 tabletta
60 tabletta
90 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

zebinix 800 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.
(csak a külső csomagoláson)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

(csak a külső csomagoláson)

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ALU/ALU buborécsomagolás

PVC/ALU buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 800 mg tabletta

Eszlikarbazepin-acetát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BIAL

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

HDPE tartály, karton és 90 tablettát tartalmazó HDPE tartály

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 800 mg tabletta
Eszlikarbazepin-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

800 mg eszlikarbazepin-acetát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/514/020

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

zebinix 800 mg

(csak a külső csomagoláson)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.
(csak a külső csomagoláson)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

(csak a külső csomagoláson)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A gyűjtőcsomagolás doboza („blue box” nélkül)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zebinix 800 mg tabletta
Eszlikarbazepin-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

800 mg eszlikarbazepin-acetát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 180 tabletta (2 darab 90 tablettás csomagolás).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/514/025-026

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

zebinix 800 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.
(csak a külső csomagoláson)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

(csak a külső csomagoláson)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A közbenső csomagolás doboza, mint a gyűjtőcsomagolás része („blue box” nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 800 mg tabletta
Eszlikarbazepin-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

800 mg eszlikarbazepin-acetát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

90 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/09/514/025-026

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

zebinix 800 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.
(csak a külső csomagoláson)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

(csak a külső csomagoláson)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz / üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zebinix 50 mg/ml belsőleges szuszpenzió
Eszlikarbazepin-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges szuszpenzió milliliterenként 50 mg eszlikarbazepin-acetátot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Metil-parahidroxibenzoátot (E218) és szulfítokat tartalmaz
További információkért lásd a betegtájékoztatót

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

belsőleges szuszpenzió

200 ml-es üveg
szájfecskendő (10 ml) (csak a külső csomagoláson)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás
Használat előtt alaposan felrázandó

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható
Az első felbontás után a belsőleges szuszpenzió legfeljebb 2 hónapig használható fel.

Felbontás dátuma: ---/---/---

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/514/024

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

zebinix 50 mg/ml

(csak a külső csomagoláson)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.
(csak a külső csomagoláson)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

(csak a külső csomagoláson)

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zebinix 200 mg tabletta eszlikarbazepin-acetát

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót. A benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4.pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Zebinix és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zebinix szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zebinix-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zebinix-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zebinix és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zebinix eszlikarbazepin-acetát hatóanyagot tartalmaz.

A Zebinix az epilepszia elleni gyógyszerek csoportjába tartozik, az epilepszia kezelésére alkalmas, amely egy olyan betegség, melyben ismétlődő görcsrohamok lépnek fel.

A Zebinix az alábbi módon alkalmazható:

- önmagában (monoterápia), újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő felnőtteknél.
- egyéb epilepszia elleni gyógyszerekkel (kiegészítő kezelés) együtt felnőtt, serdülőkorú és 6 évesnél idősebb gyermek betegeknek, akiknél az agynak egy részét érintő (úgynevezett részleges) rohamok jelentkeznek. Ezeket a rohamokat nem feltétlenül követik az agy egészét érintő (másodlagosan generalizált) rohamok.

A Zebinix-et kezelőorvosa azért adta Önnek, hogy csökkentse az Ön rohamainak a számát.

2. Tudnivalók a Zebinix szedése előtt

Ne szedje a Zebinix-et

- ha allergiás az eszlikarbazepin-acetát, egyéb karboxamid származékra (például karbamazepin, oxkarbazepin) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha bizonyos típusú szívritmuszavarban szenved (másod- vagy harmadfokú pitvar-kamrai (AV) blokk)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zebinix szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha a bőre és/vagy a nyálkahártyái felhólyagosodnak vagy hámlanak, bőrkiütése, nyelési vagy légzési problémája van, feldagad az ajka, az arca, a szemhéja, a torka vagy a nyelve. Ezek allergiás reakció tünetei lehetnek.
- ha zavarodottságot tapasztal, rosszabbodnak a rohamai vagy csökkent tudatállapot jelentkezik Önnél, amely a vérben levő nátriumsó alacsony szintjének jele lehet

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha veseproblémája van. Kezelőorvosának lehet, hogy módosítania kell az Ön adagját. A Zebinix nem ajánlott súlyos veseproblémában szenvedő betegnek.
- ha májproblémája van. A Zebinix nem ajánlott súlyos májproblémával szenvedő betegnek.
- ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amely az EKG-ban (elektrokardiogramm) megnövekedett PR-távolságnak nevezett rendellenességet okozhat. Ha bizonytalan abban, hogy a gyógyszereknek, amelyeket szed, lehetnek ilyen hatásai, kérje ki kezelőorvosa véleményét.
- ha valamilyen szívbetegségben szenved, mint pl. szívénulás vagy szívinfarktus, vagy bármilyen szívritmuszavara van.
- ha olyan rohamoktól szenved, amelyek az agy két oldalán megnyilvánuló, széles körben ható elektromos kisüléssel kezdődnek

Az epilepszia elleni gyógyszerekkel kezelt betegek kis hányadánál jelentkeztek önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok. Ha a Zebinix szedése során Önnél bármikor ilyen gondolatai támadnak, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A Zebinix szedésekor, különösen a kezelés kezdetekor, szédülés és/vagy aluszékonyság jelentkezhet. Fokozottan figyeljen arra, hogy a Zebinix szedésekor ne érhesse véletlen sérülés, például elesés.

A Zebinix fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eoziinófiával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be.

Ha Önnél súlyos kiütés vagy más bőrtünet alakul ki (lásd 4. pont), hagyja abba a Zebinix szedését, és azonnal lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával vagy forduljon orvoshoz.

A han kínai és a thai eredetű betegek esetében a karbamazepin vagy a kémiaiilag hasonló vegyületek alkalmazása ával járó súlyos bőrreakciók kialakulásának a kockázatát ezen betegek vérmintájának a vizsgálata útján lehet előre jelezni. Kezelőorvosa meg tudja mondani, hogy szükséges-e a vérvizsgálat elvégzése a Zebinix szedése előtt.

Gyermekek

A Zebinix 6 éves és ennél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Zebinix

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Pusztán óvatosságból, ha ezek bármelyike befolyásolja azt, ahogyan a Zebinix hat, illetve a Zebinix kölcsönhatását a többi gyógyszerrel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- fenitoint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszert) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell.
- karbamazepint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszert) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell, és nagyobb gyakorisággal fordulhatnak elő a következő Zebinix okozta mellékhatások: kettőslátás, koordinációs zavar és szédülés.
- hormonális fogamzásgátlók (például a fogamzásgátló tabletta), mert a Zebinix csökkentheti a hatékonyságukat.

- szimvasztatint (a koleszterinszint csökkentésére használatos gyógyszer) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell.
- rozuvasztatint, a koleszterinszint csökkentésére használt gyógyszer szed.
- vérhígítót – warfarint – szed.
- monoaminoxidáz-gátló (MAO-gátló, MAOI) típusú antidepresszánt (depresszió elleni gyógyszer) szed.
- ne szedjen oxkarbazepint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszer) a Zebinix-szel együtt, mivel nem ismert, hogy biztonságos-e a két gyógyszer együttes szedése.

A fogamzásgátlással kapcsolatos tanácsokért olvassa el „Terhesség és szoptatás” részt.

Terhesség és szoptatás

Terhesség esetén nem ajánlott szedni a Zebinix-et, mivel a Zebinix terhességre és a születendő gyermekre gyakorolt hatásai nem ismertek.

Ha szándékában áll teherbe esni, akkor mielőtt abbahagyná a fogamzásgátlást, illetve mielőtt teherbe esne, beszéljen a kezelőorvosával. Lehet, hogy a kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén.

Az eszlikarbazepin-acetát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében kevés adat áll rendelkezésre. A kutatások a születési rendellenességek és idegrendszeri fejlődéssel (az agy fejlődésével) kapcsolatos problémák megnövekedett kockázatát mutatták ki epilepszia elleni gyógyszereket szedő nők gyermekeinél – különösen több antiepileptikus gyógyszer egyidejű szedése esetén.

Ha Ön terhes, vagy úgy véli, hogy terhes lehet, haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát. A gyógyszerének a szedését nem célszerű addig abbahagynia, amíg ezt meg nem beszélte a kezelőorvosával. Ha a kezelőorvosával való egyeztetés nélkül hagyja abba a gyógyszer szedését, az rohamokat is okozhat, amelyek akár veszélyesek is lehetnek Önre és a születendő gyermekére. Lehet, hogy a kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén.

Ha Ön fogamzóképes korú nő, és nem szándékozik teherbe esni, célszerű a Zebinix-kezelése alatt megbízható fogamzásgátlást alkalmaznia. A Zebinix hatással lehet a hormonális fogamzásgátlók (mint például a fogamzásgátló tabletta) működési módjára, és csökkentheti annak terhességmegelőző hatását. Ezért a Zebinix szedése alatt egyéb biztonságos és hatásos fogamzásgátlás alkalmazása javasolt. Forduljon a kezelőorvosához, aki meg fogja Önrel beszélni, hogy az Ön számára melyik a legalkalmasabb fogamzásgátlási módszer a Zebinix szedése alatt. Ha a Zebinix-kezelést abbahagyja, továbbra is megbízható fogamzásgátlást kell alkalmaznia az aktuális menstruációs ciklus végéig.

Ha terhesség ideje alatt szedi a Zebinix-et, a gyermekénél is fennáll a születés után azonnal fellépő vérzési problémák kockázata. Ennek a megelőzésére a kezelőorvosa adhat Önnek és a gyermekének is gyógyszert.

Ne szoptasson, amíg Zebinix-et szed. Nem ismert, hogy az átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zebinix, különösen a kezelés kezdetekor, szédülést, aluszékonyságot okozhat, és befolyásolhatja a látását. Amennyiben ilyen tüneteket észlel, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Zebinix-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőttek

A kezelés megkezdésekor alkalmazott adag

Naponta egyszer 400 mg egy vagy két hétig, a fenntartó adagra emelés előtt. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy egy vagy két hétig kapja ezt az adagot.

Fenntartó adag

A szokásos fenntartó adag naponta egyszer 800 mg.

Attól függően, hogyan reagál a Zebinix-re, az adag naponta egyszeri 1200 mg-ra emelhető. Ha Ön önmagában szedi a Zebinix-et, kezelőorvosa úgy ítélheti meg, hogy az Ön számára előnyös lehet a napi egyszeri 1600 mg-os dózis.

Veseproblémában szenvedő betegek

Amennyiben Önnek veseproblémája van, általában kisebb Zebinix adagot fog kapni. Kezelőorvosa meg fogja állapítani az Önnek megfelelő pontos adagot. A Zebinix nem javasolt, ha Önnek súlyos veseproblémái vannak.

Idősek (65 éves kor felett)

Ha Ön idős és önmagában alkalmazott Zebinix-et szed, az 1600 mg-os adag nem megfelelő az Ön számára.

6 évesnél idősebb gyermekek

A kezelés megkezdésekor alkalmazott adag

A kezdő dózis 10 mg testsúlykilogrammonként, naponta egyszer, egy vagy két hétig, a fenntartó adagra emelés előtt.

Fenntartó adag

Attól függően, hogyan reagál a Zebinix-re, az adag egy vagy két hetente testsúlykilogrammonként 10 mg-mal emelhető, egészen 30 mg/ttkg értékig. A maximális adag naponta egyszer 1200 mg.

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekeknek a felnőtteknél alkalmazottal megegyező dózist kell adni.

A gyógyszer egyéb formái, például a belsőleges szuszpenzió, megfelelőbbek lehetnek a gyermekeknek való alkalmazásra. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Zebinix-et szájon át kell bevenni.

A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni.

A Zebinix bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Ha nehezen tudja lenyelni az egész tablettát, összetörheti a tablettát, és az összetört tablettát hozzáadhatja kis mennyiségű vízhez vagy almaszószhoz, majd azonnal vegye be az egész adagot.

A tablettá egyenlő adagokra osztható.

Ha az előírtnál több Zebinix-et vett be

Ha véletlenül az előírtnál több Zebinix-et vett be, több görcsroham potenciális veszélyének van kitéve; vagy úgy érezheti, hogy szíve szabálytalanul vagy szaporábban ver. Haladéktalanul keressen fel egy orvost vagy menjen el egy kórházba, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli. Vigye magával a gyógyszeresomagot. Erre azért van szükség, hogy kezelőorvosa tudja, Ön mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Zebinix-et

Ha elfelejtett bevenni egy tablettát, pótolja mihamarabb eszébe jut, majd a szokásos módon szedje tovább. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zebinix szedését

Ne hagyja abba hirtelen a tabletták szedését. Ha megteszi, azt kockáztatja, hogy több rohama lesz. Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy mennyi ideig kell még szednie a Zebinix-et. Ha kezelőorvosa a Zebinix-kezelés megszakítása mellett dönt, adagját általában fokozatosan fogja csökkenteni. Fontos,

hogyan kezelése az kezelőorvosa által ajánlott időben fejeződjék be, máskülönben tünetei rosszabbodhatnak.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatások nagyon súlyosak lehetnek. Ha ezek jelentkeznenek Önnél, hagyja abba a Zebinix szedését és tájékoztassa kezelőorvosát, vagy azonnal menjen kórházba, mivel lehet, hogy sürgős orvosi kezelésre van szüksége:

- a bőr és/vagy a nyálkahártyák felhólyagosodása vagy hámlása, bőrkiütés, nyelési vagy légzési problémák, az ajkak, az arc, a szemhéja, a torok vagy a nyelv feldagadása. Ezek allergiás reakció tünetei lehetnek

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- szédülés vagy aluszékonyság

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bizonytalansági érzés, vagy úgy érzi, mintha forogna vagy lebegne
- hányinger, hányás
- fejfájás
- hasmenés
- kettőslátás vagy homályos látás
- összpontosítási nehézség
- erőtlenység, fáradtság
- remegés
- bőrkiütés
- a vérvizsgálat alacsony nátriumszintet mutat a vérben
- csökkent étvágy
- alvászavar
- a mozgások koordinálásának zavara
- testtömeg-növekedés.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ügyetlenség
- allergia
- székrekedés
- rohamok
- pajzsmirigy alulműködés. A tünetek közé sorolható a pajzsmirigy-hormonok (vérvizsgálattal kimutatható) csökkent szintje, valamint az, hogy a beteg nem tűri a hideget, a megnagyobbodott nyelv, a vékony és törékeny kézköröm és haj, valamint az alacsony testhőmérséklet.
- májproblémák (mint például májenzimek megemelkedett szintje)
- magas vérnyomás vagy jelentős vérnyomásemelkedés
- alacsony vérnyomás, vagy felálláskor a vérnyomás esése
- a vérvizsgálat alacsony vérben lévő elektrolit (a kloridszintet is beleértve), vagy csökkent vörösvértestszámot mutat
- kiszáradás
- szemmozgások változása, homályos látás, vagy vörös szem
- elesések
- termikus égés

- rossz memória vagy feledékenység
- sírás, depresszió, idegesség, vagy zavartság, az érdeklődés vagy az érzelem hiánya
- nem képes beszélni, vagy írni, illetve nem érti a beszédet, vagy az írott szöveget
- izgatottság
- figyelem hiány/hiperaktivitás
- ingerlékenység
- hangulatváltozás vagy hallucináció
- beszédbeli nehézség
- orrvérzés
- mellkasi fájdalom
- bizsergés és/vagy zsibbadás érzése a test bármely részén
- migrén
- égő érzés
- a tapintás érzés zavara
- szaglási zavar
- fülsengés
- hallászavar
- láb- és kardagadás
- gyomorégés, gyomorrontás, hasi fájdalom, haspuffadás és kellemetlen (diszkomfort) hasi érzés, illetve szájszárazság
- kátrány (fekete) színű széklet
- fogínygyulladás, vagy fogfájás
- izzadás vagy bőrszárazság
- viszketés
- bőrelváltozás (például bőrpír)
- hajhullás
- húgyúti fertőzés
- általános gyengeség, rossz közérzet vagy hidegrázás
- fogyás
- izomfájdalom, végtagfájdalom, izomgyengeség
- csontanyagcsere zavar
- csontfehérje szint emelkedése
- kipirulás, hideg végtag
- lassabb vagy szabálytalan szívverés
- rendkívüli aluszékonyság
- szedáció
- ideggyógyászati (neurológiai) mozgászavar, amelynek során izmai összehúzódnak, csavarodást és ismétlődő mozgásokat, vagy természetellenes helyzeteket okozva. A tünetek közé sorolható az izomremegés, a fájdalom és a görcs.
- gyógyszermérgezés
- szorongás.

Nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a vérlemezék számának csökkenése, amely a vérzés vagy bevérzés kockázatát fokozza
- erős hát- vagy gyomorfájás (amit a hasnyálmirigy gyulladása okoz)
- fehérvérsejtszám-csökkenés, amely valószínűbbé teszi a fertőzéseket;
- pirosas, céltáblaszerű foltok vagy körkörös foltosodás, gyakran a törzsön központi elhelyezkedésű hólyagokkal, a bőr hámlásával, a szájban, torokban, orrban, a nemi szerveken és a szemén jelentkező fekélyekkel, vörös és duzzadt szemekkel és ezek megjelenése előtt jelentkezhet láz, valamint influenzaszerű tünetek (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis);
- kezdetben influenzaszerű tünetek, kiterjedten jelentkező kiütések az arcon, magas testhőmérséklet, emelkedett májenzim értékek, vérrendellenességek (eozinofília), megnagyobbodott nyirokcsomók és egyéb szervek érintettsége (az eozinofiliával, valamint szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, amelyet DRESS néven, vagy a gyógyszerrel szembeni túlérzékenységi szindróma néven is említhetnek);

- súlyos allergiás reakció, amely az arc, a torok, a kéz, a lábfej, a boka vagy az alsó lábszár duzzadását okozza;
- urticaria (viszkető bőrkütiés).
- levertség, zavartság, izomrángás vagy a görcsrohamok jelentős rosszabbodása (a vér nem megfelelő ADH-elválasztásból adódó alacsony nátriumszintjeinek lehetséges tünetei)

A Zebinix szedését a PR-távolság meghosszabbodásának nevezett, EKG (elektrokardiogramm) rendellenesség kíséri. Előfordulhatnak ezzel az EKG-rendellenességgel társuló mellékhatások (pl. aléltság és a szívverés lassulása).

Egyes jelentések olyan csontrendellenességeket írnak le, mint az oszteopénia és oszteoporózis (csonttritkulás) valamint csonttöréseket olyanoknál, akik szerkezetileg hasonló antiepilepsziás gyógyszert szedtek, például karbamazepint vagy oxkarbamazepint. Tájékoztódjon kezelőorvosánál vagy gyógyszerészénél, ha Ön az antiepilepsziás kezelést hosszú távon kapja, ha kórtörténetében csonttritkulás szerepel, továbbá ha szteroidokat szed.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zebinix-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson, a tartályon és a kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zebinix?

- A készítmény hatóanyaga az eszlikarbazepin-acetát. 200 mg eszlikarbazepin-acetátot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: povidon K29/32, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát.

Milyen a Zebinix külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A 200 mg-os Zebinix tabletta fehér és négyszög alakú. A tabletta egyik oldalán „ESL 200” vésett felirat, másik oldalán törővonal található, hossza 11 mm. A tabletta egyenlő adagokra osztható.

A tabletták 20 vagy 60 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásba, és 60 db tablettát tartalmazó, gyermekbiztonsági zárókupakkal lezárt HDPE tartályba, kartondobozba vannak csomagolva.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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)

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma ÉÉÉÉ/HH.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zebinix 400 mg tabletta eszlikarbazepin-acetát

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót. A benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4.pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Zebinix és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zebinix szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zebinix-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zebinix-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zebinix és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zebinix eszlikarbazepin-acetát hatóanyagot tartalmaz.

A Zebinix az epilepszia elleni gyógyszerek csoportjába tartozik, az epilepszia kezelésére alkalmas, amely egy olyan betegség, melyben ismétlődő görcsrohamok lépnek fel.

A Zebinix az alábbi módon alkalmazható:

- önmagában (monoterápia), újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő felnőtteknél.
- egyéb epilepszia elleni gyógyszerekkel (kiegészítő kezelés) együtt felnőtt, serdülőkorú és 6 évesnél idősebb gyermek betegeknek, akiknél az agynak egy részét érintő (úgynevezett részleges) rohamok jelentkeznek. Ezeket a rohamokat nem feltétlenül követik az agy egészét érintő (másodlagosan generalizált) rohamok.

A Zebinix-et kezelőorvosa azért adta Önnek, hogy csökkentse az Ön rohamainak a számát.

2. Tudnivalók a Zebinix szedése előtt

Ne szedje a Zebinix-et

- ha allergiás az eszlikarbazepin-acetát, egyéb karboxamid származékra (például karbamazepin, oxkarbazepin) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha bizonyos típusú szívritmuszavarban szenved (másod- vagy harmadfokú pitvar-kamrai (AV) blokk)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zebinix szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha a bőre és/vagy a nyálkahártyái felhólyagosodnak vagy hámlanak, bőrkiütése, nyelési vagy légzési problémája van, feldagad az ajka, az arca, a szemhéja, a torka vagy a nyelve. Ezek allergiás reakció tünetei lehetnek.
- ha zavarodottságot tapasztal, rosszabbodnak a rohamai vagy csökkent tudatállapot jelentkezik Önnél, amely a vérben levő nátriumsó alacsony szintjének jele lehet.

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha veseproblémája van. Kezelőorvosának lehet, hogy módosítania kell az Ön adagját. A Zebinix nem ajánlott súlyos veseproblémában szenvedő betegnek.
- ha májproblémája van. A Zebinix nem ajánlott súlyos májproblémával szenvedő betegnek.
- ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amely az EKG-ban (elektrokardiogramm) megnövekedett PR-távolságnak nevezett rendellenességet okozhat. Ha bizonytalan abban, hogy a gyógyszereknek, amelyeket szed, lehetnek ilyen hatásai, kérje ki kezelőorvosa véleményét.
- ha valamilyen szívbetegségben szenved, mint pl. szívbénulás vagy szívinfarktus vagy bármilyen szívritmuszavara van.
- ha olyan rohamoktól szenved, amelyek az agy két oldalán megnyilvánuló, széles körben ható elektromos kisüléssel kezdődnek.

Az epilepszia elleni gyógyszerekkel kezelt betegek kis hányadánál jelentkeztek önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok. Ha a Zebinix szedése során Önnél bármikor ilyen gondolatai támadnak, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A Zebinix szedésekor, különösen a kezelés kezdetekor, szédülés és/vagy aluszékonyság jelentkezhet. Fokozottan figyeljen arra, hogy a Zebinix szedésekor ne érhesse véletlen sérülés például elesés.

A Zebinix fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be.

Ha Önnél súlyos kiütés vagy más bőrtünet alakul ki (lásd 4. pont), hagyja abba a Zebinix szedését, és azonnal lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával vagy forduljon orvoshoz.

A han kínai és a thai eredetű betegek esetében a karbamazepin vagy a kémiaiilag hasonló vegyületek alkalmazása ával járó súlyos bőrreakciók kialakulásának a kockázatát ezen betegek vérmintájának a vizsgálata útján lehet előre jelezni. Kezelőorvosa meg tudja mondani, hogy szükséges-e a vérvizsgálat elvégzése a Zebinix szedése előtt.

Gyermekek

A Zebinix 6 éves és ennél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Zebinix

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Pusztán óvatosságból, ha ezek bármelyike befolyásolja azt, ahogyan a Zebinix hat, illetve a Zebinix kölcsönhatását a többi gyógyszerrel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- fenitoint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszert) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell.
- karbamazepint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszert) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell, és nagyobb gyakorisággal fordulhatnak elő a következő Zebinix okozta mellékhatások: kettőslátás, koordinációs zavar és szédülés.
- hormonális fogamzásgátlók (például a fogamzásgátló tabletta), mert a Zebinix csökkentheti a hatékonyságukat.
- szimvasztatint (a koleszterinszint csökkentésére használatos gyógyszert) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell.

- rozuvasztatint, a koleszterinszint csökkentésére használt gyógyszer szed.
- vérhígítót – warfarint – szed.
- monoaminoxidáz-gátló (MAO-gátló, MAOI) típusú antidepresszánt (depresszió elleni gyógyszert) szed.
- ne szedjen oxkarbazepint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszert) a Zebinix-szel együtt, mivel nem ismert, hogy biztonságos-e a két gyógyszer együttes szedése.

A fogamzásgátlással kapcsolatos tanácsokért olvassa el „Terhesség és szoptatás” részt.

Terhesség és szoptatás

Terhesség esetén nem ajánlott szedni a Zebinix-et, mivel a Zebinix terhességre és a születendő gyermekekre gyakorolt hatásai nem ismertek.

Ha szándékában áll teherbe esni, akkor mielőtt abbahagyná a fogamzásgátlást, illetve mielőtt teherbe esne, beszéljen a kezelőorvosával. Lehet, hogy a kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén.

Az eszlikarbazepin-acetát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében kevés adat áll rendelkezésre. A kutatások a születési rendellenességek és idegrendszeri fejlődéssel (az agy fejlődésével) kapcsolatos problémák megnövekedett kockázatát mutatták ki epilepszia elleni gyógyszereket szedő nők gyermekeinél – különösen több antiepileptikus gyógyszer egyidejű szedése esetén.

Ha Ön terhes, vagy úgy véli, hogy terhes lehet, haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát. A gyógyszerének a szedését nem célszerű addig abbahagynia, amíg ezt meg nem beszélte a kezelőorvosával. Ha a kezelőorvosával való egyeztetés nélkül hagyja abba a gyógyszer szedését, az rohamokat is okozhat, amelyek akár veszélyesek is lehetnek Önre és a születendő gyermekére. Lehet, hogy a kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén.

Ha Ön fogamzóképes korú nő, és nem szándékozik teherbe esni, célszerű a Zebinix-kezelése alatt megbízható fogamzásgátlást alkalmaznia. A Zebinix hatással lehet a hormonális fogamzásgátlók (mint például a fogamzásgátló tabletta) működési módjára, és csökkentheti annak terhességmegelőző hatását. Ezért a Zebinix szedése alatt egyéb biztonságos és hatásos fogamzásgátlás alkalmazása javasolt. Forduljon a kezelőorvosához, aki meg fogja Önrel beszélni, hogy az Ön számára melyik a legalkalmasabb fogamzásgátlási módszer a Zebinix szedése alatt. Ha a Zebinix-kezelést abbahagyja, továbbra is megbízható fogamzásgátlást kell alkalmaznia az aktuális menstruációs ciklus végéig.

Ha terhesség ideje alatt szedi a Zebinix-et, a gyermekénél is fennáll a születés után azonnal fellépő vérzési problémák kockázata. Ennek a megelőzésére a kezelőorvosa adhat Önnek és a gyermekének is gyógyszert.

Ne szoptasson, amíg Zebinix-et szed. Nem ismert, hogy az átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zebinix, különösen a kezelés kezdetekor, szédülést, aluszékonyságot okozhat, és befolyásolhatja a látását. Amennyiben ilyen tüneteket észlel, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Zebinix-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőttek

A kezelés megkezdésekor alkalmazott adag

Naponta egyszer 400 mg, egy vagy két hétig, a fenntartó adagra emelés előtt. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy egy vagy két hétig kapja ezt az adagot.

Fenntartó adag

A szokásos fenntartó adag naponta egyszer 800 mg.

Attól függően, hogyan reagál a Zebinix-re, az adag naponta egyszeri 1200 mg-ra emelhető. Ha Ön önmagában szedi a Zebinix-et, kezelőorvosa úgy ítélheti meg, hogy az Ön számára előnyös lehet a napi egyszeri 1600 mg-os dózis.

Veseproblémában szenvedő betegek

Amennyiben Önnek veseproblémája van, általában kisebb Zebinix adagot fog kapni. Kezelőorvosa meg fogja állapítani az Önnek megfelelő pontos adagot. A Zebinix nem javasolt, ha Önnek súlyos veseproblémái vannak.

Idősek (65 éves kor felett)

Ha Ön idős és önmagában alkalmazott Zebinix-et szed, az 1600 mg-os adag nem megfelelő az Ön számára.

6 évesnél idősebb gyermekek

A kezelés megkezdésekor alkalmazott adag

A kezdő dózis 10 mg testsúlykilogrammonként, naponta egyszer, egy vagy két hétig, a fenntartó adagra emelés előtt.

Fenntartó adag

Attól függően, hogyan reagál a Zebinix-re, az adag egy vagy két hetente testsúlykilogrammonként 10 mg-mal emelhető, egészen 30 mg/ttkg értékig. A maximális adag naponta egyszer 1200 mg.

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekeknek a felnőtteknél alkalmazottal megegyező dózist kell adni.

A gyógyszer egyéb formái, például a belsőleges szuszpenzió, megfelelőbbek lehetnek a gyermekeknél való alkalmazásra. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Zebinix-et szájon át kell bevenni.

A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni.

A Zebinix bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Ha nehezen tudja lenyelni az egész tablettát, összetörheti a tablettát, és az összetört tablettát hozzáadhatja kis mennyiségű vízhez vagy almaszószhoz, majd azonnal vegye be az egész adagot.

A tablettán lévő bemetszés csak a szétörés elősegítésére szolgál, amennyiben nem tudja a gyógyszert egészben lenyelni.

Ha az előírtnál több Zebinix-et vett be

Ha véletlenül az előírtnál több Zebinix-et vett be, több görcsroham potenciális veszélyének van kitéve; vagy úgy érezheti, hogy szíve szabálytalanul vagy szaporábban ver. Haladéktalanul keressen fel egy orvost vagy menjen el egy kórházba, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli. Vigye magával a gyógyszercsomagot. Erre azért van szükség, hogy kezelőorvosa tudja, Ön mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Zebinix-et

Ha elfelejtett bevenni egy tablettát, pótolja mihamarabb eszébe jut, majd a szokásos módon szedje tovább. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zebinix szedését

Ne hagyja abba hirtelen a tabletták szedését. Ha megteszi, azt kockáztatja, hogy több rohama lesz. Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy mennyi ideig kell még szednie a Zebinix-et. Ha kezelőorvosa a Zebinix-kezelés megszakítása mellett dönt, adagját általában fokozatosan fogja csökkenteni. Fontos, hogy kezelése az kezelőorvosa által ajánlott időben fejeződjék be, máskülönben tünetei rosszabbodhatnak.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatások nagyon súlyosak lehetnek. Ha ezek jelentkeznének Önnél, hagyja abba a Zebinix szedését és tájékoztassa kezelőorvosát, vagy azonnal menjen kórházba, mivel lehet, hogy sürgős orvosi kezelésre van szüksége:

- a bőr és/vagy a nyálkahártyák felhólyagosodása vagy hámlása, bőrkiütés, nyelési vagy légzési problémák, az ajkak, az arc, a szemhéja, a torok vagy a nyelv feldagadása. Ezek allergiás reakció tünetei lehetnek

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- szédülés vagy aluszékonyság

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bizonytalansági érzés, vagy úgy érzi, mintha forogna vagy lebegne
- hányinger, hányás
- fejfájás
- hasmenés
- kettőslátás vagy homályos látás
- összpontosítási nehézség
- erőtlenység, fáradtság
- remegés
- bőrkiütés
- a vérvizsgálat alacsony nátriumszintet mutat a vérben
- csökkent étvágy
- alvászavar
- a mozgások koordinálásának zavara
- testtömeg-növekedés.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ügyetlenség
- allergia
- székrekedés
- rohamok
- pajzsmirigy alulműködés. A tünetek közé sorolható a pajzsmirigy-hormonok (vérvizsgálattal kimutatható) csökkent szintje, valamint az, hogy a beteg nem tűri a hideget, a megnagyobbodott nyelv, a vékony és törékeny kézköröm és haj, valamint az alacsony testhőmérséklet.
- májproblémák (mint például májenzimek megemelkedett szintje)
- magas vérnyomás vagy jelentős vérnyomásemelkedés
- alacsony vérnyomás, vagy felálláskor a vérnyomás esése
- a vérvizsgálat alacsony vérben lévő elektrolit (a kloridszintet is beleértve), vagy csökkent vörösvértestszámot mutat
- kiszáradás
- szemmozgások változása, homályos látás, vagy vörös szem
- elesések
- termikus égés
- rossz memória vagy feledékenység
- sírás, depresszió, idegesség, vagy zavartság, az érdeklődés vagy az érzelem hiánya

- nem képes beszélni, vagy írni, illetve nem érti a beszédet, vagy az írott szöveget
- izgatottság
- figyelem hiány/hiperaktivitás
- ingerlékenység
- hangulatváltozás vagy hallucináció
- beszédbeli nehézség
- orrvérzés
- mellkasi fájdalom
- bizsergés és/vagy zsibbadás érzése a test bármely részén
- migrén
- égő érzés
- a tapintás érzés zavara
- szaglási zavar
- fülsengés
- hallászavar
- láb- és kardagadás
- gyomorégés, gyomorrontás, hasi fájdalom, haspuffadás és kellemetlen (diszkomfort) hasi érzés, illetve szájszárazság
- kátrány (fekete) színű széklet
- fogínygyulladás, vagy fogfájás
- izzadás vagy bőrszárazság
- viszketés
- bőrelváltozás (például bőrpír)
- hajhullás
- húgyúti fertőzés
- általános gyengeség, rossz közérzet vagy hidegrázás
- fogyás
- izomfájdalom, végtagfájdalom, izomgyengeség
- csontanyagcsere zavar
- csontfehérje szint emelkedése
- kipirulás, hideg végtag
- lassabb, vagy szabálytalan szívverés
- rendkívüli aluszékonyság
- szedáció
- ideggyógyászati (neurológiai) mozgászavar, amelynek során izmai összehúzódnak, csavarodást és ismétlődő mozgásokat, vagy természetellenes helyzeteket okozva. A tünetek közé sorolható az izomremegés, a fájdalom és a görcs.
- gyógyszermérgezés
- szorongás.

Nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a vérlemezék számának csökkenése, amely a vérzés vagy bevérzés kockázatát fokozza
- erős hát- vagy gyomorfájás (amit a hasnyálmirigy gyulladása okoz)
- fehérvérsejtszám-csökkenés, amely valószínűbbé teszi a fertőzéseket;
- pirosas, céltáblaszerű foltok vagy körkörös foltosodás, gyakran a törzsön központi elhelyezkedésű hólyagokkal, a bőr hámlásával, a szájban, torokban, orrban, a nemi szerveken és a szemén jelentkező fekélyekkel, vörös és duzzadt szemek és ezek megjelenése előtt jelentkezhet láz, valamint influenzaszerű tünetek (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis);
- kezdetben influenzaszerű tünetek, kiterjedten jelentkező kiütések az arcon, magas testhőmérséklet, emelkedett májenzim értékek, vérrendellenességek (eozinofília), megnagyobbodott nyirokcsomók és egyéb szervek érintettsége (az eozinofíliával, valamint szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, amelyet DRESS néven, vagy a gyógyszerrel szembeni túlérzékenységi szindróma néven is említhetnek);
- súlyos allergiás reakció, amely az arc, a torok, a kéz, a lábfej, a boka vagy az alsó lábszár duzzadását okozza;

- urticaria (viszkető bőrkütiítés).
- levertség, zavartság, izomrángás vagy a görcsrohamok jelentős rosszabbodása (a vér nem megfelelő ADH-elválasztásból adódó alacsony nátriumszintjeinek lehetséges tünetei)

A Zebinix szedését a PR-távolság meghosszabbodásának nevezett, EKG (elektrokardiogramm) rendellenesség kíséri. Előfordulhatnak ezzel az EKG-rendellenességgel társuló mellékhatások (pl. aléltság és a szívverés lassulása).

Egyes jelentések olyan csontrendellenességeket írnak le, mint az osteopénia és osteoporózis (csonttritkulás) valamint csonttöréseket olyanoknál, akik szerkezetileg hasonló antiepileptikus gyógyszert szedtek, például karbamazepint vagy oxkarmazepint. Tájékoztadjon kezelőorvosánál vagy gyógyszerésznél, ha Ön az antiepileptikus kezelést hosszú távon kapja, ha kórtörténetében csonttritkulás szerepel, továbbá ha szteroidokat szed.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zebinix-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zebinix?

- A készítmény hatóanyaga az eszlikarbazepin-acetát. 400 mg eszlikarbazepin-acetátot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: povidon K29/32, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát.

Milyen a Zebinix külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A 400 mg-os Zebinix tabletta fehér, kör alakú és mindkét oldalán domború felületű. A tabletta egyik oldalán „ESL 400” vésett felirat, másik oldalán törővonal található, átmérője 11 mm.

A tabletták 7, 14 vagy 28 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásba, kartondobozba csomagoltak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional,
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugália
tel: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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)

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)

Slovenija

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalska)

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)

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)

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma ÉÉÉÉ/HH.

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zebinix 600 mg tabletta eszlikarbazepin-acetát

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót. A benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4.pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Zebinix és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zebinix szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zebinix-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zebinix-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zebinix és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zebinix eszlikarbazepin-acetát hatóanyagot tartalmaz.

A Zebinix az epilepszia elleni gyógyszerek csoportjába tartozik, az epilepszia kezelésére alkalmas, amely egy olyan betegség, melyben ismétlődő görcsrohamok lépnek fel.

A Zebinix az alábbi módon alkalmazható:

- önmagában (monoterápia), újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő felnőtteknél.
- egyéb epilepszia elleni gyógyszerekkel (kiegészítő kezelés) együtt felnőtt, serdülőkorú és 6 évesnél idősebb gyermek betegeknek, akiknél az agynak egy részét érintő (úgynevezett részleges) rohamok jelentkeznek. Ezeket a rohamokat nem feltétlenül követik az agy egészét érintő (másodlagosan generalizált) rohamok.

A Zebinix-et kezelőorvosa azért adta Önnek, hogy csökkentse az Ön rohamainak a számát.

2. Tudnivalók a Zebinix szedése előtt

Ne szedje a Zebinix-et

- ha allergiás az eszlikarbazepin-acetát, egyéb karboxamid származékra (például karbamazepin, oxkarbazepin) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha bizonyos típusú szívritmuszavarban szenved (másod- vagy harmadfokú pitvar-kamrai (AV) blokk)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zebinix szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha a bőre és/vagy a nyálkahártyái felhólyagosodnak vagy hámlanak, bőrkiütése, nyelési vagy légzési problémája van, feldagad az ajka, az arca, a szemhéja, a torka vagy a nyelve. Ezek allergiás reakció tünetei lehetnek.
- ha zavarodottságot tapasztal, rosszabbodnak a rohamai vagy csökkent tudatállapot jelentkezik Önnél, amely a vérben levő nátriumsó alacsony szintjének jele lehet

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha veseproblémája van. Kezelőorvosának lehet, hogy módosítania kell az Ön adagját. A Zebinix nem ajánlott súlyos veseproblémában szenvedő betegnek.
- ha májproblémája van. A Zebinix nem ajánlott súlyos májproblémával szenvedő betegnek.
- ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amely az EKG-ban (elektrokardiogramm) megnövekedett PR-távolságnak nevezett rendellenességet okozhat. Ha bizonytalan abban, hogy a gyógyszereknek, amelyeket szed, lehetnek ilyen hatásai, kérje ki kezelőorvosa véleményét.
- ha valamilyen szívbetegségben szenved, mint pl. szívbénulás vagy szívinfarktus vagy bármilyen szívritmuszavara van.
- ha olyan rohamoktól szenved, amelyek az agy két oldalán megnyilvánuló, széles körben ható elektromos kisüléssel kezdődnek .

Az epilepszia elleni gyógyszerekkel kezelt betegek kis hányadánál jelentkeztek önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok. Ha a Zebinix szedése során Önnél bármikor ilyen gondolatai támadnak, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A Zebinix szedésekor, különösen a kezelés kezdetekor, szédülés és/vagy aluszékonyság jelentkezhet. Fokozottan figyeljen arra, hogy a Zebinix szedésekor ne érhesse véletlen sérülés, például elesés.

A Zebinix fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be.

Ha Önnél súlyos kiütés vagy más bőrtünet alakul ki (lásd 4. pont), hagyja abba a Zebinix szedését, és azonnal lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával vagy forduljon orvoshoz.

A han kínai és a thai eredetű betegek esetében a karbamazepin vagy a kémiaiilag hasonló vegyületek alkalmazása ával járó súlyos bőrreakciók kialakulásának a kockázatát ezen betegek vérmintájának a vizsgálata útján lehet előre jelezni. Kezelőorvosa meg tudja mondani, hogy szükséges-e a vérvizsgálat elvégzése a Zebinix szedése előtt.

Gyermekek

A Zebinix 6 éves és ennél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Zebinix

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Pusztán óvatosságból, ha ezek bármelyike befolyásolja azt, ahogyan a Zebinix hat, illetve a Zebinix kölcsönhatását a többi gyógyszerrel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- fenitoint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszert) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell.
- karbamazepint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszert) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell, és nagyobb gyakorisággal fordulhatnak elő a következő Zebinix okozta mellékhatások: kettőslátás, koordinációs zavar és szédülés.
- hormonális fogamzásgátlók (például a fogamzásgátló tabletta), mert a Zebinix csökkentheti a hatékonyságukat.

- szimvasztatint (a koleszterinszint csökkentésére használatos gyógyszer) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell.
- rozuvasztatint, a koleszterinszint csökkentésére használt gyógyszer szed.
- vérhígítót – warfarint – szed.
- monoaminoxidáz-gátló (MAO-gátló, MAOI) típusú antidepresszánt (depresszió elleni gyógyszer) szed.
- ne szedjen oxkarbazepint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszer) a Zebinix-szel együtt, mivel nem ismert, hogy biztonságos-e a két gyógyszer együttes szedése.

A fogamzásgátlással kapcsolatos tanácsokért olvassa el „Terhesség és szoptatás” részt.

Terhesség és szoptatás

Terhesség esetén nem ajánlott szedni a Zebinix-et, mivel a Zebinix terhességre és a születendő gyermekre gyakorolt hatásai nem ismertek.

Ha szándékában áll teherbe esni, akkor mielőtt abbahagyná a fogamzásgátlást, illetve mielőtt teherbe esne, beszéljen a kezelőorvosával. Lehet, hogy a kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén.

Az eszlikarbazepin-acetát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében kevés adat áll rendelkezésre. A kutatások a születési rendellenességek és idegrendszeri fejlődéssel (az agy fejlődésével) kapcsolatos problémák megnövekedett kockázatát mutatták ki epilepszia elleni gyógyszereket szedő nők gyermekeinél – különösen több antiepileptikus gyógyszer egyidejű szedése esetén.

Ha Ön terhes, vagy úgy véli, hogy terhes lehet, haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát. A gyógyszerének a szedését nem célszerű addig abbahagynia, amíg ezt meg nem beszélte a kezelőorvosával. Ha a kezelőorvosával való egyeztetés nélkül hagyja abba a gyógyszer szedését, az rohamokat is okozhat, amelyek akár veszélyesek is lehetnek Önre és a születendő gyermekére. Lehet, hogy a kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén.

Ha Ön fogamzóképes korú nő, és nem szándékozik teherbe esni, célszerű a Zebinix-kezelése alatt megbízható fogamzásgátlást alkalmaznia. A Zebinix hatással lehet a hormonális fogamzásgátlók (mint például a fogamzásgátló tabletta) működési módjára, és csökkentheti annak terhességmegelőző hatását. Ezért a Zebinix szedése alatt egyéb biztonságos és hatásos fogamzásgátlás alkalmazása javasolt. Forduljon a kezelőorvosához, aki meg fogja Önrel beszélni, hogy az Ön számára melyik a legalkalmasabb fogamzásgátlási módszer a Zebinix szedése alatt. Ha a Zebinix-kezelést abbahagyja, továbbra is megbízható fogamzásgátlást kell alkalmaznia az aktuális menstruációs ciklus végéig.

Ha terhesség ideje alatt szedi a Zebinix-et, a gyermekénél is fennáll a születés után azonnal fellépő vérzési problémák kockázata. Ennek a megelőzésére a kezelőorvosa adhat Önnek és a gyermekének is gyógyszert.

Ne szoptasson, amíg Zebinix-et szed. Nem ismert, hogy az átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zebinix, különösen a kezelés kezdetekor, szédülést, aluszékonyságot okozhat, és befolyásolhatja a látását. Amennyiben ilyen tüneteket észlel, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Zebinix-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőttek

A kezelés megkezdésekor alkalmazott adag

Naponta egyszer 400 mg, egy vagy két hétig, a fenntartó adagra emelés előtt. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy egy vagy két hétig kapja ezt az adagot.

Fenntartó adag

A szokásos fenntartó adag naponta egyszer 800 mg.

Attól függően, hogyan reagál a Zebinix-re, az adag naponta egyszeri 1200 mg-ra emelhető. Ha Ön önmagában szedi a Zebinix-et, kezelőorvosa úgy ítélheti meg, hogy az Ön számára előnyös lehet a napi egyszeri 1600 mg-os dózis.

Veseproblémában szenvedő betegek

Amennyiben Önnek veseproblémája van, általában kisebb Zebinix adagot fog kapni. Kezelőorvosa meg fogja állapítani az Önnek megfelelő pontos adagot. A Zebinix nem javasolt, ha Önnek súlyos veseproblémái vannak.

Idősek (65 éves kor felett)

Ha Ön idős és önmagában alkalmazott Zebinix-et szed, az 1600 mg-os adag nem megfelelő az Ön számára.

6 évesnél idősebb gyermekek

A kezelés megkezdésekor alkalmazott adag

A kezdő dózis 10 mg testsúlykilogrammonként, naponta egyszer, egy vagy két hétig, a fenntartó adagra emelés előtt.

Fenntartó adag

Attól függően, hogyan reagál a Zebinix-re, az adag egy vagy két hetente testsúlykilogrammonként 10 mg-mal emelhető, egészen 30 mg/ttkg értékig. A maximális adag naponta egyszer 1200 mg.

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekeknek a felnőtteknél alkalmazottal megegyező dózist kell adni.

A gyógyszer egyéb formái, például a belsőleges szuszpenzió, megfelelőbbek lehetnek a gyermekeknek való alkalmazásra. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Zebinix-et szájon át kell bevenni.

A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni.

A Zebinix bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Ha nehezen tudja lenyelni az egész tablettát, összetörheti a tablettát, és az összetört tablettát hozzáadhatja kis mennyiségű vízhez vagy almaszószhoz, majd azonnal vegye be az egész adagot.

A tablettát egyenlő adagokra osztható.

Ha az előírtnál több Zebinix-et vett be

Ha véletlenül az előírtnál több Zebinix-et vett be, több görcsroham potenciális veszélyének van kitéve; vagy úgy érezheti, hogy szíve szabálytalanul vagy szaporábban ver. Haladéktalanul keressen fel egy orvost vagy menjen el egy kórházba, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli. Vigye magával a gyógyszeresomagot. Erre azért van szükség, hogy kezelőorvosa tudja, Ön mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Zebinix-et

Ha elfelejtett bevenni egy tablettát, pótolja mihamarabb eszébe jut, majd a szokásos módon szedje tovább. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zebinix szedését

Ne hagyja abba hirtelen a tabletták szedését. Ha megteszi, azt kockáztatja, hogy több rohama lesz. Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy mennyi ideig kell még szednie a Zebinix-et. Ha kezelőorvosa a Zebinix-kezelés megszakítása mellett dönt, adagját általában fokozatosan fogja csökkenteni. Fontos,

hogyan kezelése az kezelőorvosa által ajánlott időben fejeződjék be, máskülönben tünetei rosszabbodhatnak.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatások nagyon súlyosak lehetnek. Ha ezek jelentkeznek Önnél, hagyja abba a Zebinix szedését és tájékoztassa kezelőorvosát, vagy azonnal menjen kórházba, mivel lehet, hogy sürgős orvosi kezelésre van szüksége:

- a bőr és/vagy a nyálkahártyák felhólyagosodása vagy hámlása, bőrkiütés, nyelési vagy légzési problémák, az ajkak, az arc, a szemhéja, a torok vagy a nyelv feldagadása. Ezek allergiás reakció tünetei lehetnek

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- szédülés vagy aluszékonyság

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bizonytalansági érzés, vagy úgy érzi, mintha forogna vagy lebegne
- hányinger, hányás
- fejfájás
- hasmenés
- kettőslátás vagy homályos látás
- összpontosítási nehézség
- erőtlenység, fáradtság
- remegés
- bőrkiütés
- a vérvizsgálat alacsony nátriumszintet mutat a vérben
- csökkent étvágy
- alvászavar
- a mozgások koordinálásának zavara
- testtömeg-növekedés.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ügyetlenség
- allergia
- székrekedés
- rohamok
- pajzsmirigy alulműködés. A tünetek közé sorolható a pajzsmirigy-hormonok (vérvizsgálattal kimutatható) csökkent szintje, valamint az, hogy a beteg nem tűri a hideget, a megnagyobbodott nyelv, a vékony és törékeny kézköröm és haj, valamint az alacsony testhőmérséklet.
- májproblémák (mint például májenzimek megemelkedett szintje)
- magas vérnyomás vagy jelentős vérnyomásemelkedés
- alacsony vérnyomás, vagy felálláskor a vérnyomás esése
- a vérvizsgálat alacsony vérben lévő elektrolit (a kloridszintet is beleértve), vagy csökkent vörösvértestszámot mutat
- kiszáradás
- szemmozgások változása, homályos látás, vagy vörös szem
- elesések
- termikus égés

- rossz memória vagy feledékenység
- sírás, depresszió, idegesség, vagy zavartság, az érdeklődés vagy az érzelem hiánya
- nem képes beszélni, vagy írni, illetve nem érti a beszédet, vagy az írott szöveget
- izgatottság
- figyelem hiány/hiperaktivitás
- ingerlékenység
- hangulatváltozás vagy hallucináció
- beszédbeli nehézség
- orrvérzés
- mellkasi fájdalom
- bizsergés és/vagy zsibbadás érzése a test bármely részén
- migrén
- égő érzés
- a tapintás érzés zavara
- szaglási zavar
- fülsengés
- hallászavar
- láb- és kardagadás
- gyomorégés, gyomorrontás, hasi fájdalom, haspuffadás és kellemetlen (diszkomfort) hasi érzés, illetve szájszárazság
- kátrány (fekete) színű széklet
- fogínygyulladás, vagy fogfájás
- izzadás vagy bőrszárazság
- viszketés
- bőrelváltozás (például bőrpír)
- hajhullás
- húgyúti fertőzés
- általános gyengeség, rossz közérzet vagy hidegrázás
- fogyás
- izomfájdalom, végtagfájdalom, izomgyengeség
- csontanyagcsere zavar
- csontfehérje szint emelkedése
- kipirulás, hideg végtag
- lassabb, vagy szabálytalan szívverés
- rendkívüli aluszékonyság
- szedáció
- ideggyógyászati (neurológiai) mozgászavar, amelynek során izmai összehúzódnak, csavarodást és ismétlődő mozgásokat, vagy természetellenes helyzeteket okozva. A tünetek közé sorolható az izomremegés, a fájdalom és a görcs.
- gyógyszermérgezés
- szorongás.

Nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a vérlemezkék számának csökkenése, amely a vérzés vagy bevérzés kockázatát fokozza
- erős hát- vagy gyomorfájás (amit a hasnyálmirigy gyulladása okoz)
- fehérvérsejtszám-csökkenés, amely valószínűbbé teszi a fertőzéseket
- pirosas, céltáblaszerű foltok vagy körkörös foltosodás, gyakran a törzsön központi elhelyezkedésű hólyagokkal, a bőr hámlásával, a szájban, torokban, orrban, a nemi szerveken és a szemén jelentkező fekélyekkel, vörös és duzzadt szemek és ezek megjelenése előtt jelentkezhet láz, valamint influenzaszerű tünetek (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis);
- kezdetben influenzaszerű tünetek, kiterjedten jelentkező kiütések az arcon, magas testhőmérséklet, emelkedett májenzim értékek, vérrendellenességek (eozinofília), megnagyobbodott nyirokcsomók és egyéb szervek érintettsége (az eozinofiliával, valamint szisztémás tünetekkel járó

gyógyszerreakció, amelyet DRESS néven, vagy a gyógyszerrel szembeni túlérzékenységi szindróma néven is említhetnek);

- súlyos allergiás reakció, amely az arc, a torok, a kéz, a lábfej, a boka vagy az alsó lábszár duzzadását okozza;
- urticaria (viszkető bőrkütiítés).
- levertség, zavartság, izomrángás vagy a görcsrohamok jelentős rosszabbodása (a vér nem megfelelő ADH-elválasztásból adódó alacsony nátriumszintjeinek lehetséges tünetei)

A Zebinix szedését a PR-távolság meghosszabbodásának nevezett, EKG (elektrokardiogramm) rendellenesség kíséri. Előfordulhatnak ezzel az EKG-rendellenességgel társuló mellékhatások (pl. aléltság és a szívverés lassulása).

Egyes jelentések olyan csontrendellenességeket írnak le, mint az oszteopénia és oszteoporózis (csonttritkulás) valamint csonttöréseket olyanoknál, akik szerkezetileg hasonló antiepilepsziás gyógyszert szedtek, például karbamazepint vagy oxkarbamazepint. Tájékozódjon kezelőorvosánál vagy gyógyszerészénél, ha Ön az antiepilepsziás kezelést hosszú távon kapja, ha kórtörténetében csonttritkulás szerepel, továbbá ha szteroidokat szed.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zebinix-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson, a tartályon és a kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zebinix?

- A készítmény hatóanyaga az eszlikarbazepin-acetát. 600 mg eszlikarbazepin-acetátot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: povidon K29/32, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát.

Milyen a Zebinix külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A 600 mg-os Zebinix tabletta fehér és négyszög alakú. A tabletta egyik oldalán „ESL 600” vésett felirat, másik oldalán törővonal található, hossza 17,3 mm. A tabletta egyenlő adagokra osztható.

A tabletták 30 vagy 60 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásba, és 90 tablettát tartalmazó, gyermekbiztonsági zárókupakkal lezárt HDPE tartályba, kartondobozba vannak csomagolva.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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)

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)

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma ÉÉÉÉ/HH.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zebinix 800 mg tabletta eszlikarbazepin-acetát

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót. A benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4.pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Zebinix és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zebinix szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zebinix-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zebinix-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zebinix és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zebinix eszlikarbazepin-acetát hatóanyagot tartalmaz.

A Zebinix az epilepszia elleni gyógyszerek csoportjába tartozik, az epilepszia kezelésére alkalmas, amely egy olyan betegség, melyben ismétlődő görcsrohamok lépnek fel.

A Zebinix az alábbi módon alkalmazható:

- önmagában (monoterápia), újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő felnőtteknél.
- egyéb epilepszia elleni gyógyszerekkel (kiegészítő kezelés) együtt felnőtt, serdülőkorú és 6 évesnél idősebb gyermek betegeknek, akiknél az agynak egy részét érintő (úgynevezett részleges) rohamok jelentkeznek. Ezeket a rohamokat nem feltétlenül követik az agy egészét érintő (másodlagosan generalizált) rohamok.

A Zebinix-et kezelőorvosa azért adta Önnek, hogy csökkentse az Ön rohamainak a számát.

2. Tudnivalók a Zebinix szedése előtt

Ne szedje a Zebinix-et

- ha allergiás az eszlikarbazepin-acetát, egyéb karboxamid származékra (például karbamazepin, oxkarbazepin) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha bizonyos típusú szívritmuszavarban szenved (másod- vagy harmadfokú pitvar-kamrai (AV) blokk)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zebinix szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha a bőre és/vagy a nyálkahártyái felhólyagosodnak vagy hámlanak, bőrkiütése, nyelési vagy légzési problémája van, feldagad az ajka, az arca, a szemhéja, a torka vagy a nyelve. Ezek allergiás reakció tünetei lehetnek.
- ha zavarodottságot tapasztal, rosszabbodnak a rohamai vagy csökkent tudatállapot jelentkezik Önnél, amely a vérben levő nátriumsó alacsony szintjének jele lehet

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha veseproblémája van. Kezelőorvosának lehet, hogy módosítania kell az Ön adagját. A Zebinix nem ajánlott súlyos veseproblémában szenvedő betegnek.
- ha májproblémája van. A Zebinix nem ajánlott súlyos májproblémával szenvedő betegnek.
- ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amely az EKG-ban (elektrokardiogramm) megnövekedett PR-távolságnak nevezett rendellenességet okozhat. Ha bizonytalan abban, hogy a gyógyszereknek, amelyeket szed, lehetnek ilyen hatásai, kérje ki kezelőorvosa véleményét.
- ha valamilyen szívbetegségben szenved, mint pl. szívénulás vagy szívinfarktus vagy bármilyen szívritmuszavara van.
- ha olyan rohamoktól szenved, amelyek az agy két oldalán megnyilvánuló, széles körben ható elektromos kisüléssel kezdődnek.

Az epilepszia elleni gyógyszerekkel kezelt betegek kis hányadánál jelentkeztek önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok. Ha a Zebinix szedése során Önnél bármikor ilyen gondolatai támadnak, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A Zebinix szedésekor, különösen a kezelés kezdetekor, szédülés és/vagy aluszékonyság jelentkezhet. Fokozottan figyeljen arra, hogy a Zebinix szedésekor ne érhesse véletlen sérülés, például elesés.

A Zebinix fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be.

Ha Önnél súlyos kiütés vagy más bőrtünet alakul ki (lásd 4. pont), hagyja abba a Zebinix szedését, és azonnal lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával vagy forduljon orvoshoz.

A han kínai és a thai eredetű betegek esetében a karbamazepin vagy a kémiaiilag hasonló vegyületek alkalmazása ával járó súlyos bőrreakciók kialakulásának a kockázatát ezen betegek vérmintájának a vizsgálata útján lehet előre jelezni. Kezelőorvosa meg tudja mondani, hogy szükséges-e a vérvizsgálat elvégzése a Zebinix szedése előtt.

Gyermekek

A Zebinix 6 éves és ennél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Zebinix

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Pusztán óvatosságból, ha ezek bármelyike befolyásolja azt, ahogyan a Zebinix hat, illetve a Zebinix kölcsönhatását a többi gyógyszerrel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- fenitoint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszert) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell.
- karbamazepint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszert) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell, és nagyobb gyakorisággal fordulhatnak elő a következő Zebinix okozta mellékhatások: kettőslátás, koordinációs zavar és szédülés.
- hormonális fogamzásgátlók (például a fogamzásgátló tabletták), mert a Zebinix csökkentheti a hatékonyságukat.

- szimvasztatint (a koleszterinszint csökkentésére használatos gyógyszer) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell.
- rozuvasztatint, a koleszterinszint csökkentésére használt gyógyszer szed.
- vérhígítót – warfarint – szed.
- monoaminoxidáz-gátló (MAO-gátló, MAOI) típusú antidepresszánt (depresszió elleni gyógyszer) szed.
- ne szedjen oxkarbazepint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszer) a Zebinix-szel együtt, mivel nem ismert, hogy biztonságos-e a két gyógyszer együttes szedése.

A fogamzásgátlással kapcsolatos tanácsokért olvassa el „Terhesség és szoptatás” részt.

Terhesség és szoptatás

Terhesség esetén nem ajánlott szedni a Zebinix-et, mivel a Zebinix terhességre és a születendő gyermekre gyakorolt hatásai nem ismertek.

Ha szándékában áll teherbe esni, akkor mielőtt abbahagyná a fogamzásgátlást, illetve mielőtt teherbe esne, beszéljen a kezelőorvosával. Lehet, hogy a kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén.

Az eszlikarbazepin-acetát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében kevés adat áll rendelkezésre. A kutatások a születési rendellenességek és idegrendszeri fejlődéssel (az agy fejlődésével) kapcsolatos problémák megnövekedett kockázatát mutatták ki epilepszia elleni gyógyszereket szedő nők gyermekeinél – különösen több antiepileptikus gyógyszer egyidejű szedése esetén.

Ha Ön terhes, vagy úgy véli, hogy terhes lehet, haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát. A gyógyszerének a szedését nem célszerű addig abbahagynia, amíg ezt meg nem beszélte a kezelőorvosával. Ha a kezelőorvosával való egyeztetés nélkül hagyja abba a gyógyszer szedését, az rohamokat is okozhat, amelyek akár veszélyesek is lehetnek Önre és a születendő gyermekére. Lehet, hogy a kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén.

Ha Ön fogamzóképes korú nő, és nem szándékozik teherbe esni, célszerű a Zebinix-kezelése alatt megbízható fogamzásgátlást alkalmaznia. A Zebinix hatással lehet a hormonális fogamzásgátlók (mint például a fogamzásgátló tabletta) működési módjára, és csökkentheti annak terhességmegelőző hatását. Ezért a Zebinix szedése alatt egyéb biztonságos és hatásos fogamzásgátlás alkalmazása javasolt. Forduljon a kezelőorvosához, aki meg fogja Önrel beszélni, hogy az Ön számára melyik a legalkalmasabb fogamzásgátlási módszer a Zebinix szedése alatt. Ha a Zebinix-kezelést abbahagyja, továbbra is megbízható fogamzásgátlást kell alkalmaznia az aktuális menstruációs ciklus végéig.

Ha terhesség ideje alatt szedi a Zebinix-et, a gyermekénél is fennáll a születés után azonnal fellépő vérzési problémák kockázata. Ennek a megelőzésére a kezelőorvosa adhat Önnek és a gyermekének is gyógyszert.

Ne szoptasson, amíg Zebinix-et szed. Nem ismert, hogy az átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zebinix, különösen a kezelés kezdetekor, szédülést, aluszékonyságot okozhat, és befolyásolhatja a látását. Amennyiben ilyen tüneteket észlel, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Zebinix-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőttek

A kezelés megkezdésekor alkalmazott adag

Naponta egyszer 400 mg, egy vagy két hétig, a fenntartó adagra emelés előtt. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy egy vagy két hétig kapja ezt az adagot.

Fenntartó adag

A szokásos fenntartó adag naponta egyszer 800 mg.

Attól függően, hogyan reagál a Zebinix-re, az adag naponta egyszeri 1200 mg-ra emelhető. Ha Ön önmagában szedi a Zebinix-et, kezelőorvosa úgy ítélheti meg, hogy az Ön számára előnyös lehet a napi egyszeri 1600 mg-os dózis.

Veseproblémában szenvedő betegek

Amennyiben Önnek veseproblémája van, általában kisebb Zebinix adagot fog kapni. Kezelőorvosa meg fogja állapítani az Önnek megfelelő pontos adagot. A Zebinix nem javasolt, ha Önnek súlyos veseproblémái vannak.

Idősek (65 éves kor felett)

Ha Ön idős és önmagában alkalmazott Zebinix-et szed, az 1600 mg-os adag nem megfelelő az Ön számára.

6 évesnél idősebb gyermekek

A kezelés megkezdésekor alkalmazott adag

A kezdő dózis 10 mg testsúlykilogrammonként, naponta egyszer, egy vagy két hétig, a fenntartó adagra emelés előtt.

Fenntartó adag

Attól függően, hogyan reagál a Zebinix-re, az adag egy vagy két hetente testsúlykilogrammonként 10 mg-mal emelhető, egészen 30 mg/ttkg értékig. A maximális adag naponta egyszer 1200 mg.

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekeknek a felnőtteknél alkalmazottal megegyező dózist kell adni.

A gyógyszer egyéb formái, például a belsőleges szuszpenzió, megfelelőbbek lehetnek a gyermekeknek való alkalmazásra. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Zebinix-et szájon át kell bevenni.

A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni.

A Zebinix bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Ha nehezen tudja lenyelni az egész tablettát, összetörheti a tablettát, és az összetört tablettát hozzáadhatja kis mennyiségű vízhez vagy almaszószhoz, majd azonnal vegye be az egész adagot.

A tablettát egyenlő adagokra osztható.

Ha az előírtnál több Zebinix-et vett be

Ha véletlenül az előírtnál több Zebinix-et vett be, több görcsroham potenciális veszélyének van kitéve; vagy úgy érezheti, hogy szíve szabálytalanul vagy szaporábban ver. Haladéktalanul keressen fel egy orvost vagy menjen el egy kórházba, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli. Vigye magával a gyógyszeresomagot. Erre azért van szükség, hogy kezelőorvosa tudja, Ön mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Zebinix-et

Ha elfelejtett bevenni egy tablettát, pótolja mihamarabb eszébe jut, majd a szokásos módon szedje tovább. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zebinix szedését

Ne hagyja abba hirtelen a tabletták szedését. Ha megteszi, azt kockáztatja, hogy több rohama lesz. Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy mennyi ideig kell még szednie a Zebinix-et. Ha kezelőorvosa a Zebinix-kezelés megszakítása mellett dönt, adagját általában fokozatosan fogja csökkenteni. Fontos,

hogyan kezelése az kezelőorvosa által ajánlott időben fejeződjék be, máskülönben tünetei rosszabbodhatnak.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatások nagyon súlyosak lehetnek. Ha ezek jelentkeznenek Önnél, hagyja abba a Zebinix szedését és tájékoztassa kezelőorvosát, vagy azonnal menjen kórházba, mivel lehet, hogy sürgős orvosi kezelésre van szüksége:

- a bőr és/vagy a nyálkahártyák felhólyagosodása vagy hámlása, bőrkiütés, nyelési vagy légzési problémák, az ajkak, az arc, a szemhéja, a torok vagy a nyelv feldagadása. Ezek allergiás reakció tünetei lehetnek

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- szédülés vagy aluszékonyság

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bizonytalansági érzés, vagy úgy érzi, mintha forogna vagy lebegne
- hányinger, hányás
- fejfájás
- hasmenés
- kettőslátás vagy homályos látás
- összpontosítási nehézség
- erőtlenység, fáradtság
- remegés
- bőrkiütés
- a vérvizsgálat alacsony nátriumszintet mutat a vérben
- csökkent étvágy
- alvászavar
- a mozgások koordinálásának zavara
- testtömeg-növekedés.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ügyetlenség
- allergia
- székrekedés
- rohamok
- pajzsmirigy alulműködés. A tünetek közé sorolható a pajzsmirigy-hormonok (vérvizsgálattal kimutatható) csökkent szintje, valamint az, hogy a beteg nem tűri a hideget, a megnagyobbodott nyelv, a vékony és törékeny kézköröm és haj, valamint az alacsony testhőmérséklet.
- májproblémák (mint például májenzimek megemelkedett szintje)
- magas vérnyomás vagy jelentős vérnyomásemelkedés
- alacsony vérnyomás, vagy felálláskor a vérnyomás esése
- a vérvizsgálat alacsony vérben lévő elektrolit (a kloridszintet is beleértve), vagy csökkent vörösvértestszámot mutat
- kiszáradás
- szemmozgások változása, homályos látás, vagy vörös szem
- elesések
- termikus égés

- rossz memória vagy feledékenység
- sírás, depresszió, idegesség, vagy zavartság, az érdeklődés vagy az érzelem hiánya
- nem képes beszélni, vagy írni, illetve nem érti a beszédet, vagy az írott szöveget
- izgatottság
- figyelem hiány/hiperaktivitás
- ingerlékenység
- hangulatváltozás vagy hallucináció
- beszédbeli nehézség
- orrvérzés
- mellkasi fájdalom
- bizsergés és/vagy zsibbadás érzése a test bármely részén
- migrén
- égő érzés
- a tapintás érzés zavara
- szaglási zavar
- fülsengés
- hallászavar
- láb- és kardagadás
- gyomorégés, gyomorrontás, hasi fájdalom, haspuffadás és kellemetlen (diszkomfort) hasi érzés, illetve szájszárazság
- kátrány (fekete) színű széklet
- fogínygyulladás, vagy fogfájás
- izzadás vagy bőrszárazság
- viszketés
- bőrelváltozás (például bőrpír)
- hajhullás
- húgyúti fertőzés
- általános gyengeség, rossz közérzet vagy hidegrázás
- fogyás
- izomfájdalom, végtagfájdalom, izomgyengeség
- csontanyagcsere zavar
- csontfehérje szint emelkedése
- kipirulás, hideg végtag
- lassabb, vagy szabálytalan szívverés
- rendkívüli aluszékonyság
- szedáció
- ideggyógyászati (neurológiai) mozgászavar, amelynek során izmai összehúzódnak, csavarodást és ismétlődő mozgásokat, vagy természetellenes helyzeteket okozva. A tünetek közé sorolható az izomremegés, a fájdalom és a görcs.
- gyógyszermérgezés
- szorongás.

Nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a vérlemezkék számának csökkenése, amely a vérzés vagy bevérzés kockázatát fokozza
- erős hát- vagy gyomorfájás (amit a hasnyálmirigy gyulladása okoz)
- fehérvérsejtszám-csökkenés, amely valószínűbbé teszi a fertőzéseket;
- pirosas, céltáblaszerű foltok vagy körkörös foltosodás, gyakran a törzsön központi elhelyezkedésű hólyagokkal, a bőr hámlásával, a szájban, torokban, orrban, a nemi szerveken és a szemén jelentkező fekélyekkel, vörös és duzzadt szemek és ezek megjelenése előtt jelentkezhet láz, valamint influenzaszerű tünetek (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis);
- kezdetben influenzaszerű tünetek, kiterjedten jelentkező kiütések az arcon, magas testhőmérséklet, emelkedett májenzim értékek, vérrendellenességek (eozinofília), megnagyobbodott nyirokcsomók és egyéb szervek érintettsége (az eozinofiliával, valamint szisztémás tünetekkel járó

gyógyszerreakció, amelyet DRESS néven, vagy a gyógyszerrel szembeni túlérzékenységi szindróma néven is említhetnek);

- súlyos allergiás reakció, amely az arc, a torok, a kéz, a lábfej, a boka vagy az alsó lábszár duzzadását okozza;
- urticaria (viszkető bőrkütiítés).
- levertség, zavartság, izomrángás vagy a görcsrohamok jelentős rosszabbodása (a vér nem megfelelő ADH-elválasztásból adódó alacsony nátriumszintjeinek lehetséges tünetei)

A Zebinix szedését a PR-távolság meghosszabbodásának nevezett, EKG (elektrokardiogramm) rendellenesség kíséri. Előfordulhatnak ezzel az EKG-rendellenességgel társuló mellékhatások (pl. aléltság és a szívverés lassulása).

Egyes jelentések olyan csontrendellenességeket írnak le, mint az oszteopénia és oszteoporózis (csonttritkulás) valamint csonttöréseket olyanoknál, akik szerkezetileg hasonló antiepilepsziás gyógyszert szedtek, például karbamazepint vagy oxkarbamazepint. Tájékoztadjon kezelőorvosánál vagy gyógyszerészénél, ha Ön az antiepilepsziás kezelést hosszú távon kapja, ha kórtörténetében csonttritkulás szerepel, továbbá ha szteroidokat szed.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zebinix-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson, a tartályon és a kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zebinix?

- A készítmény hatóanyaga az eszlikarbazepin-acetát. 800 mg eszlikarbazepin-acetát tablettánként.
- Egyéb összetevők: povidon K29/32, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát.

Milyen a Zebinix külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A 800 mg-os Zebinix tabletták fehér és négyszög alakú. A tabletták egyik oldalán „ESL 800” vésett felirat, másik oldalán törővonal található, hossza 19 mm. A tabletták egyenlő adagokra osztható.

A tabletták kartondobozba vannak csomagolva (20, 30, 90 db vagy a nagyobb csomag esetében 180 db (2×90) tabletták csomagoként), valamint biztonsági gyerekzárral ellátott üvegbe, 90 tablettás kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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)

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)

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma ÉÉÉÉ/HH.

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zebinix 50 mg/ml belsőleges szuszpenzió eszlikarbazepin-acetát

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót. A benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4.pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Zebinix és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zebinix szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zebinix-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zebinix-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zebinix és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zebinix eszlikarbazepin-acetát hatóanyagot tartalmaz.

A Zebinix az epilepszia elleni gyógyszerek csoportjába tartozik, az epilepszia kezelésére alkalmas, amely egy olyan betegség, melyben ismétlődő görcsrohamok lépnek fel.

A Zebinix az alábbi módon alkalmazható:

- önmagában (monoterápia), újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő felnőtteknél.
- egyéb epilepszia elleni gyógyszerekkel (kiegészítő kezelés) együtt felnőtt, serdülőkorú és 6 évesnél idősebb gyermek betegeknek, akiknél az agynak egy részét érintő (úgynevezett részleges) rohamok jelentkeznek. Ezeket a rohamokat nem feltétlenül követik az agy egészét érintő (másodlagosan generalizált) rohamok.

A Zebinix-et kezelőorvosa azért adta Önnek, hogy csökkentse az Ön rohamainak a számát.

2. Tudnivalók a Zebinix szedése előtt

Ne szedje a Zebinix-et

- ha allergiás az eszlikarbazepin-acetát, egyéb karboxamid származékra (például karbamazepin, oxkarbazepin) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha bizonyos típusú szívritmuszavarban szenved (másod- vagy harmadfokú pitvar-kamrai (AV) blokk)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zebinix szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha a bőre és/vagy a nyálkahártyái felhólyagosodnak vagy hámlanak, bőrkiütése, nyelési vagy légzési problémája van, feldagad az ajka, az arca, a szemhéja, a torka vagy a nyelve. Ezek allergiás reakció tünetei lehetnek.
- ha zavarodottságot tapasztal, rosszabbodnak a rohamai vagy csökkent tudatállapot jelentkezik Önnél, amely a vérben levő nátriumsó alacsony szintjének jele lehet

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha veseproblémája van. Kezelőorvosának lehet, hogy módosítania kell az Ön adagját. A Zebinix nem ajánlott súlyos veseproblémában szenvedő betegnek.
- ha májproblémája van. A Zebinix nem ajánlott súlyos májproblémával szenvedő betegnek.
- ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amely az EKG-ban (elektrokardiogramm) megnövekedett PR-távolságnak nevezett rendellenességet okozhat. Ha bizonytalan abban, hogy a gyógyszereknek, amelyeket szed, lehetnek ilyen hatásai, kérje ki kezelőorvosa véleményét.
- ha valamilyen szívbetegségben szenved, mint pl. szívbénulás vagy szívinfarktus vagy bármilyen szívritmuszavara van.
- ha olyan rohamoktól szenved, amelyek az agy két oldalán megnyilvánuló, széles körben ható elektromos kisüléssel kezdődnek.

Az epilepszia elleni gyógyszerekkel kezelt betegek kis hányadánál jelentkeztek önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok. Ha a Zebinix szedése során Önnél bármikor ilyen gondolatai támadnak, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A Zebinix szedésekor, különösen a kezelés kezdetekor, szédülés és/vagy aluszékonyság jelentkezhet. Fokozottan figyeljen arra, hogy a Zebinix szedésekor ne érhesse véletlen sérülés például elesés.

A Zebinix fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

A forgalomba hozatalt követően a Zebinix-kezeléssel súlyos bőrreakciókról (SCARS), többek között Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS)/toxikus epidermális nekrolízisről (TEN), illetve eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakcióról (DRESS) számoltak be.

Ha Önnél súlyos kiütés vagy más bőrtünet alakul ki (lásd 4. pont), hagyja abba a Zebinix szedését, és azonnal lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával vagy forduljon orvoshoz.

A han kínai és a thai eredetű betegek esetében a karbamazepin vagy a kémiaiilag hasonló vegyületek alkalmazásával járó súlyos bőrreakciók kialakulásának a kockázatát ezen betegek vérmintájának a vizsgálata útján lehet előre jelezni. Kezelőorvosa meg tudja mondani, hogy szükséges-e a vérvizsgálat elvégzése a Zebinix szedése előtt.

Gyermekek

A Zebinix 6 éves és ennél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Zebinix

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Pusztán óvatosságból, ha ezek bármelyike befolyásolja azt, ahogyan a Zebinix hat, illetve a Zebinix kölcsönhatását a többi gyógyszerrel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- fenitoint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszert) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell.
- karbamazepint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszert) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell, és nagyobb gyakorisággal fordulhatnak elő a következő Zebinix okozta mellékhatások: kettőslátás, koordinációs zavar és szédülés.
- hormonális fogamzásgátlók (például a fogamzásgátló tabletta), mert a Zebinix csökkentheti a hatékonyságukat.

- szimvasztatint (a koleszterinszint csökkentésére használatos gyógyszer) szed, mert lehet, hogy az Ön adagját módosítani kell.
- rozuvasztatint, a koleszterinszint csökkentésére használt gyógyszer szed.
- vérhígítót – warfarint – szed.
- monoaminoxidáz-gátló (MAO-gátló, MAOI) típusú antidepresszánt (depresszió elleni gyógyszer) szed.
- ne szedjen oxkarbazepint (epilepszia kezelésére használatos gyógyszer) a Zebinix-szel együtt, mivel nem ismert, hogy biztonságos-e a két gyógyszer együttes szedése.

A fogamzásgátlással kapcsolatos tanácsokért olvassa el „Terhesség és szoptatás” részt.

Terhesség és szoptatás

Terhesség esetén nem ajánlott szedni a Zebinix-et, mivel a Zebinix terhességre és a születendő gyermekre gyakorolt hatásai nem ismertek.

Ha szándékában áll teherbe esni, akkor mielőtt abbahagyná a fogamzásgátlást, illetve mielőtt teherbe esne, beszéljen a kezelőorvosával. Lehet, hogy a kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén.

Az eszlikarbazepin-acetát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében kevés adat áll rendelkezésre. A kutatások a születési rendellenességek és idegrendszeri fejlődéssel (az agy fejlődésével) kapcsolatos problémák megnövekedett kockázatát mutatták ki epilepszia elleni gyógyszereket szedő nők gyermekeinél – különösen több antiepileptikus gyógyszer egyidejű szedése esetén.

Ha Ön terhes, vagy úgy véli, hogy terhes lehet, haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát. A gyógyszerének a szedését nem célszerű addig abbahagynia, amíg ezt meg nem beszélte a kezelőorvosával. Ha a kezelőorvosával való egyeztetés nélkül hagyja abba a gyógyszer szedését, az rohamokat is okozhat, amelyek akár veszélyesek is lehetnek Önre és a születendő gyermekére. Lehet, hogy a kezelőorvosa úgy dönt, hogy változtat a kezelésén.

Ha Ön fogamzóképes korú nő, és nem szándékozik teherbe esni, célszerű a Zebinix-kezelése alatt megbízható fogamzásgátlást alkalmaznia. A Zebinix hatással lehet a hormonális fogamzásgátlók (mint például a fogamzásgátló tabletta) működési módjára, és csökkentheti annak terhességmegelőző hatását. Ezért a Zebinix szedése alatt egyéb biztonságos és hatásos fogamzásgátlás alkalmazása javasolt. Forduljon a kezelőorvosához, aki meg fogja Önrel beszélni, hogy az Ön számára melyik a legalkalmasabb fogamzásgátlási módszer a Zebinix szedése alatt. Ha a Zebinix-kezelést abbahagyja, továbbra is megbízható fogamzásgátlást kell alkalmaznia az aktuális menstruációs ciklus végéig.

Ha terhesség ideje alatt szedi a Zebinix-et, a gyermekénél is fennáll a születés után azonnal fellépő vérzési problémák kockázata. Ennek a megelőzésére a kezelőorvosa adhat Önnek és a gyermekének is gyógyszert.

Ne szoptasson, amíg Zebinix-et szed. Nem ismert, hogy az átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zebinix, különösen a kezelés kezdetekor, szédülést, aluszékonyságot okozhat, és befolyásolhatja a látását. Amennyiben ilyen tüneteket észlel, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Zebinix metal-parahidroxibenzoátot (E218) és szulfitokat tartalmaz

A Zebinix belsőleges szuszpenzió metal-parahidroxibenzoátot (E218) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat (késői reakciók is lehetnek); ugyanakkor szulfitokat is tartalmaz, amelyek ritkán súlyos túlérzékenységi reakciókat és bronchospazmust okozhatnak.

3. Hogyan kell szedni a Zebinix-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőttek

A kezelés megkezdésekor alkalmazott adag

Naponta egyszer 400 mg, egy vagy két hétig, a fenntartó adagra emelés előtt. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy egy vagy két hétig kapja ezt az adagot.

Fenntartó adag

A szokásos fenntartó adag naponta egyszer 800 mg.

Attól függően, hogyan reagál a Zebinix-re, az adag naponta egyszeri 1200 mg-ra emelhető. Ha Ön önmagában szedi a Zebinix-et, kezelőorvosa úgy ítélheti meg, hogy az Ön számára előnyös lehet a napi egyszeri 1600 mg-os dózis.

Veseproblémában szenvedő betegek

Amennyiben Önnek veseproblémája van, általában kisebb Zebinix adagot fog kapni. Kezelőorvosa meg fogja állapítani az Önnek megfelelő pontos adagot. A Zebinix nem javasolt, ha Önnek súlyos veseproblémái vannak.

Idősek (65 éves kor felett)

Ha Ön időse és önmagában alkalmazott Zebinix-et szed, az 1600 mg-os adag nem megfelelő az Ön számára.

6 évesnél idősebb gyermekek

A kezelés megkezdésekor alkalmazott adag

A kezdő dózis 10 mg testsúlykilogrammonként, naponta egyszer, egy vagy két hétig, a fenntartó adagra emelés előtt.

Fenntartó adag

Attól függően, hogyan reagál a Zebinix-re, az adag egy vagy két hetente testsúlykilogrammonként 10 mg-mal emelhető, egészen 30 mg/ttkg értékig. A maximális adag naponta egyszer 1200 mg.

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek

A 60 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekeknek a felnőtteknél alkalmazottal megegyező dózist kell adni.

A gyógyszer egyéb formái, például a belsőleges szuszpenzió, megfelelőbbek lehetnek a gyermekeknek való alkalmazásra. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Zebinix-et szájon át kell bevenni.

A Zebinix belsőleges szuszpenzió bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

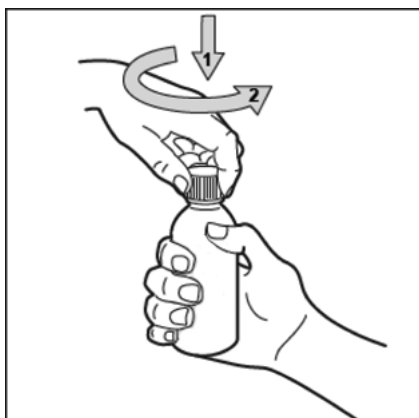
Használat előtt alaposan rázza fel.

A gyógyszer beviteléhez mindig a rendelkezésre bocsátott szájfecskendőt használja.

Használati utasítás:

1. lépés: Vegye ki az üveget, a szájfecskendőt és az üvegadaptert a dobozból.

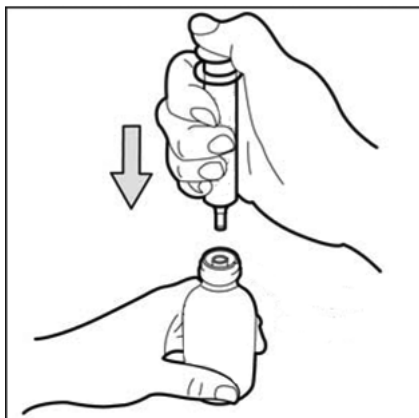
2. lépés: Rázza az üveget legalább 10 másodpercig, és vegye le a gyermekzáras kupakot: nyomja le és csavarja az óramutató járásával ellenkező irányban (balra).



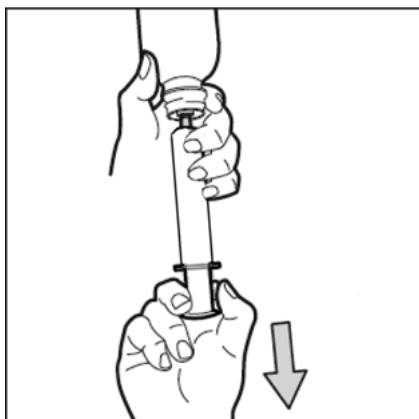
3. lépés: Illessze be az üvegadaptert az üveg szájába. Előfordulhat, hogy enyhe nyomást kell kifejtene az adapter biztonságos beillesztéséhez. Beillesztését követően az üvegadapter nem szabad kivenni az üvegből. Az üveg akkor is lezárható, ha az adapter rajta van.



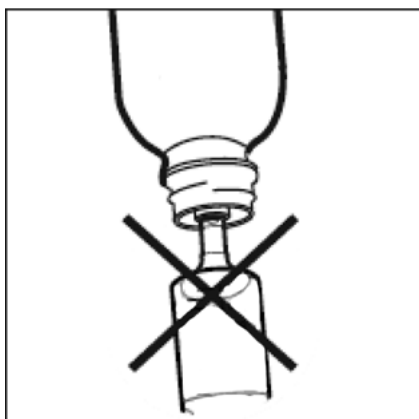
4. lépés: A folyamat könnyítéséhez a dugattyú mozgatásával jelölje meg a kívánt mennyiséget a fecskendőben. Helyezze be a szájfecskendő hegyét az üvegadapter nyílásába, miközben az üveget egyenesen tartja. Nyomja be teljesen a dugattyút. Ezzel nyomást hoz létre az üvegben, ami megkönnyíti a szuszpenzió adagolását, mivel így a szuszpenzió az üvegből a szájfecskendőbe kerül át.



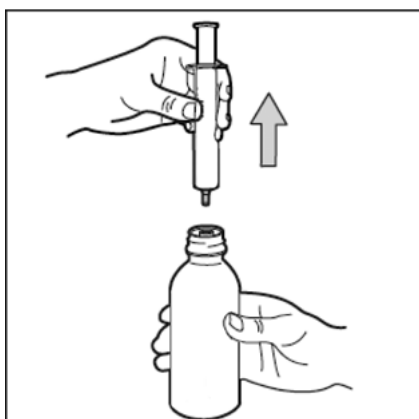
5. lépés: A szájfecskendőt fogva fordítsa meg az üveget a feje tetejére. Finoman húzza vissza a szájfecskendő dugattyúját a kívánt mennyiség eléréséig.



6. lépés: Ha a fecskendőben levegőbuborékokat lát, nyomja felfelé a dugattyút, amíg teljesen ki nem nyomja az összes nagy levegőbuborékot. Finoman húzza le a dugattyút az orvos által felírt adag eléréséig.



7. lépés: Fordítsa vissza az üveget, és vegye ki az üvegből a teljes fecskendőt. Legyen óvatos, hogy ne nyomja meg a dugattyút, amikor kiveszi a fecskendőt az üvegből.



8. lépés: Az óramutató járásával megegyező irányban (jobbra) csavarva helyezze vissza a kupakot az üvegre.



9. lépés: Illessze a fecskendőt a szájba, a pofa belső oldalához. Lassan nyomja be a dugattyút, hogy befecskendezze a Zebinixet a szájba.

10. lépés: Minden használat után öblítse ki az üres fecskendőt egy pohár tiszta vízben. Ismételje meg a tisztítási eljárást háromszor.

A következő használatig tárolja az üveget és a szájfecskendőt a kartondobozban.

Ha az előírtnál több Zebinix-et vett be

Ha véletlenül az előírtnál több Zebinix-et vett be, több görcsroham potenciális veszélyének van kitéve; vagy úgy érezheti, hogy szíve szabálytalanul vagy szaporábban ver. Haladéktalanul keressen fel egy orvost vagy menjen el egy kórházba, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli. Vigye magával a gyógyszercsomagot. Erre azért van szükség, hogy kezelőorvosa tudja, Ön mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Zebinix-et

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja mihamarabb, mielőtt eszébe jut, majd a szokásos módon szedje tovább. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zebinix szedését

Ne hagyja abba hirtelen a belsőleges szuszpenzió szedését. Ha megteszi, azt kockáztatja, hogy több rohama lesz. Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy mennyi ideig kell még szednie a Zebinix-et. Ha kezelőorvosa a Zebinix-kezelés megszakítása mellett dönt, adagját általában fokozatosan fogja csökkenteni. Fontos, hogy kezelése az kezelőorvosa által ajánlott időben fejeződjék be, máskülönben tünetei rosszabbodhatnak.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatások nagyon súlyosak lehetnek. Ha ezek jelentkeznének Önnél, hagyja abba a Zebinix szedését és tájékoztassa kezelőorvosát, vagy azonnal menjen kórházba, mivel lehet, hogy sürgős orvosi kezelésre van szüksége:

- a bőr és/vagy a nyálkahártyák felhólyagosodása vagy hámlása, bőrkiütés, nyelési vagy légzési problémák, az ajkak, az arc, a szemhéja, a torok vagy a nyelv feldagadása. Ezek allergiás reakció tünetei lehetnek

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- szédülés vagy aluszékonyság

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bizonytalansági érzés, vagy úgy érzi, mintha forogna vagy lebegne
- hányinger, hányás
- fejfájás
- hasmenés
- kettőslátás vagy homályos látás
- összpontosítási nehézség
- erőtlenység, fáradtság
- remegés
- bőrkiütés
- a vörizsgálat alacsony nátriumszintet mutat a vérben
- csökkent étvágy
- alvászavar
- a mozgások koordinálásának zavara
- testtömeg-növekedés.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ügyetlenség
- allergia
- székrekedés
- rohamok
- pajzsmirigy alulműködés. A tünetek közé sorolható a pajzsmirigy-hormonok (vérvizsgálattal kimutatható) csökkent szintje, valamint az, hogy a beteg nem tűri a hideget, a megnagyobbodott nyelv, a vékony és törékeny kézköröm és haj, valamint az alacsony testhőmérséklet.
- májproblémák (mint például májenzimek megemelkedett szintje)
- magas vérnyomás vagy jelentős vérnyomásemelkedés
- alacsony vérnyomás, vagy felálláskor a vérnyomás esése
- a vörizsgálat alacsony vérben lévő elektrolit (a klorid szintet is beleértve), vagy csökkent vörösvértestszámot mutat
- kiszáradás
- szemmozgások változása, homályos látás, vagy vörös szem
- elesések
- termikus égés
- rossz memória vagy feledékenység
- sírás, depresszió, idegesség, vagy zavartság, az érdeklődés vagy az érzelem hiánya
- nem képes beszélni, vagy írni, illetve nem érti a beszédet, vagy az írott szöveget
- izgatottság
- figyelem hiány/hiperaktivitás
- ingerlékenység
- hangulatváltozás vagy hallucináció
- beszédbeli nehézség
- orrvérzés
- mellkasi fájdalom
- bizsergés és/vagy zsibbadás érzése a test bármely részén
- migrén
- égő érzés
- a tapintás érzés zavara
- szaglási zavar
- fülcsengés
- hallászavar
- láb- és kardagadás

- gyomorégés, gyomorrontás, hasi fájdalom, haspuffadás és kellemetlen (diszkomfort) hasi érzés, illetve szájszárazság
- kátrány (fekete) színű széklet
- fogínygyulladás, vagy fogfájás
- izzadás vagy bőrszárazság
- viszketés
- bőrelváltozás (például bőrpír)
- hajhullás
- húgyúti fertőzés
- általános gyengeség, rossz közérzet vagy hidegrázás
- fogyás
- izomfájdalom, végtagfájdalom, izomgyengeség
- csontanyagcsere zavar
- csontfehérje szint emelkedése
- kipirulás, hideg végtag
- lassabb, vagy szabálytalan szívverés
- rendkívüli aluszékonyság
- szedáció
- ideggyógyászati (neurológiai) mozgászavar, amelynek során izmai összehúzódnak, csavarodást és ismétlődő mozgásokat, vagy természetellenes helyzeteket okozva. A tünetek közé sorolható az izomremegés, a fájdalom és a görcs.
- gyógyszermérgezés
- szorongás.

Nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a vérlemezkék számának csökkenése, amely a vérzés vagy bevérzés kockázatát fokozza
- erős hát- vagy gyomorfájás (amit a hasnyálmirigy gyulladása okoz)
- fehérvérsejtszám-csökkenés, amely valószínűbbé teszi a fertőzéseket;
- pirosas, céltáblaszerű foltok vagy körkörös foltosodás, gyakran a törzsön központi elhelyezkedésű hólyagokkal, a bőr hámlásával, a szájbán, torokban, orrban, a nemi szerveken és a szemén jelentkező fekélyekkel, vörös és duzzadt szemek és ezek megjelenése előtt jelentkezhet láz, valamint influenzaszerű tünetek (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis);
- kezdetben influenzaszerű tünetek, kiterjedten jelentkező kiütések az arcon, magas testhőmérséklet, emelkedett májenzim értékek, vérrendellenességek (eozinofília), megnagyobbodott nyirokcsomók és egyéb szervek érintettsége (az eozinofiliával, valamint szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, amelyet DRESS néven, vagy a gyógyszerrel szembeni túlérzékenységi szindróma néven is említhetnek);
- súlyos allergiás reakció, amely az arc, a torok, a kéz, a lábfej, a boka vagy az alsó lábszár duzzadását okozza;
- urticaria (viszkető bőrkiütés).
- levertség, zavartság, izomrángás vagy a görcsrohamok jelentős rosszabbodása (a vér nem megfelelő ADH-elválasztásból adódó alacsony nátriumszintjeinek lehetséges tünetei)

A Zebinix szedését a PR-távolság meghosszabbodásának nevezett, EKG (elektrokardiogramm) rendellenesség kíséri. Előfordulhatnak ezzel az EKG-rendellenességgel társuló mellékhatások (pl. aléltság és a szívverés lassulása).

Egyes jelentések olyan csontrendellenességeket írnak le, mint az osteopénia és osteoporózis (csonttritkulás) valamint csonttöréseket olyanoknál, akik szerkezetileg hasonló antiepileptikus gyógyszert szedtek, például karbamazepint vagy oxkarmazepint. Tájékoztadjon kezelőorvosánál vagy gyógyszerészénél, ha Ön az antiepileptikus kezelést hosszú távon kapja, ha kórtörténetében csonttritkulás szerepel, továbbá ha szteroidokat szed.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zebinix-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az üvegen és a kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az üveg felbontása után a gyógyszert nem szabad 2 hónapnál több ideig használni.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zebinix?

- A készítmény hatóanyaga az eszlikarbazepin-acetát. A belsőleges szuszpenzió 50 mg eszlikarbazepin-acetátot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: xantángumi (E415), makrogol-100 sztearát, metil-parahidroxibenzoát (E218), szacharin nátrium (E954), mesterséges „Tutti-Frutti” aroma (maltodextrint, propilénlikolt, természetes és mesterséges ízesítést, arabmézgát (E414) tartalmaz), ízfelfedő aroma (propilénlikolt, vizet, természetes és mesterséges ízesítést tartalmaz) és tisztított víz.

Milyen a Zebinix külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zebinix 50 mg/ml piszkosfehér vagy fehér belsőleges szuszpenzió.

A belsőleges szuszpenzió kartondobozban csomagolt, HDPE gyermekzáras kupakkal ellátott, 200 ml belsőleges szuszpenziót tartalmazó borostyánszínű üvegekben kapható. Minden kartondoboz egy beosztásokkal ellátott, 10 ml-es polipropilén fecskendőt és egy benyomható kopolimér üvegadapter tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien
BIAL-Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel: + 351 22 986 61 0
(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

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)

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 0
(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)

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

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

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

Lietuva

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma ÉÉÉÉ/HH.

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.