

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zebinix 200 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg af eslikarbazepín asetati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar ílangar töflur, merktar með 'ESL 200' á annarri hliðinni og með deiliskoru á hinni, 11 mm að lengd. Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zebinix er ætlað sem:

- einlyfjameðferð við staðbundnum hlutaflogum, með eða án síðkominna krampaalfloga hjá fullorðnum með nýgreinda flogaveiki;
- viðbótarmeðferð hjá fullorðnum, unglingum og börnum eldri en 6 ára, með staðbundin hlutaflog, með eða án síðkominna krampaalfloga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Zebinix má nota sem einlyfjameðferð eða sem viðbót við yfirstandandi meðferð við krömpum. Ráðlagður upphafsskammtur er 400 mg einu sinni á dag, sem skal auka í 800 mg einu sinni á dag eftir eina eða tvær vikur. Skammtinn má hækka í 1200 mg einu sinni á dag, í samræmi við einstaklingsbundna svörun. Sumir sjúklingar í einlyfjameðferð gætu notið ávinnings af skammti sem er 1.600 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum að því tilskildu að nýrnastarfsemi sé ekki skert. Vegna mjög takmarkaðra upplýsinga um einlyfjameðferð með 1.600 mg skammti hjá öldruðum er þessi skammtur ekki ráðlagður fyrir þennan hóp.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga, fullorðinna og barna eldri en 6 ára, með skerta nýrnastarfsemi og aðlaga skammtinn samkvæmt kreatínínúthreinsun (CL_{CR}) á eftirfarandi hátt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/mín: Skammtaáðlögun er ekki nauðsynleg
- $CL_{CR} 30-60$ ml/mín: Upphafsskammtur er 200 mg (eða 5 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára) einu sinni á dag eða 400 mg (eða 10 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára) annan hvern dag í 2 vikur, fylgt eftir með 400 mg skammti einu sinni á dag (eða 10 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára). Skammta má hins vegar hækka, samkvæmt einstaklingsbundinni svörun

- $CL_{CR} < 30$ ml/mín: Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi vegna ófullnægjandi gagna.

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Lyfjahvörf eslikarbazepín asetats hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2) og notkun því ekki ráðlögð hjá þannig sjúklingum.

Börn

Börn eldri en 6 ára

Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg/kg/dag einu sinni á dag. Auka skal skömmtun vikulega eða tvisvar í viku í skrefum sem nema 10 mg/kg/dag upp í 30 mg/kg/dag, byggt á svörun hvers einstaklings. Hámarks skammtur er 1.200 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.1).

Börn með líkamsþyngd sem nemur ≥ 60 kg

Börnum með líkamsþyngd sem nemur 60 kg eða meira skal gefa sama skammt og fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eslikarbazepín asetats hjá börnum 6 ára og yngri. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Zebinix má taka með eða án fæðu.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst heilar töflur er hægt að mylja töflurnar og blanda þeim við vatn eða mjúka fæðu, svo sem eplamauk, strax fyrir notkun og taka þær inn þannig.

Skipt um lyfjaform

Samkvæmt samanburði á aðgengi lyfsins í töflum og dreifu er hægt að skipta úr einu lyfjaforminu yfir í annað fyrir sjúklinga.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum karboxamíðafleiðum (t.d. karbamazepíni, oxkabazepíni) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Gátta- sleglarof af annarri eða þriðju gráðu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjálfsvígshugsanir

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum í meðferð með virkum efnum gegn flogaveiki vegna ýmissa ábendinga. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirliggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun eslikarbazepín asetats. Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkenni um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun.

Sjúkdómar í taugakerfi

Eslikarbazepín asetat hefur verið tengt aukaverkunum á miðtaugakerfi, svo sem svima og svefndruna, sem gæti valdið því að fólk slasi sig oftar.

Önnur varnaðarorð og varúðarreglur

Ef hætta á notkun Zebinix, er ráðlagt að gera það smám saman, til að lágmarka hættu á aukinni tíðni

floga.

Viðbrögð í húð

Útbrot komu fram sem aukaverkun hjá 1,2% af heildarþýði sem meðhöndlað var með eslikarbazepín asetati í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með flogaveiki. Tilkynnt hefur verið um tilvik ofsakláða og ofsabjúgs hjá sjúklingum sem taka Zebinix. Ofsabjúgur í tengslum við ofnæmi/bráðafnæmisviðbrögð ásamt bjúg í barkakýli getur verið lífshættulegur. Ef einkenni ofnæmis koma fram verður tafarlaust að hætta notkun Zebinix og hefja aðra meðferð.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (SCARS), þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (SJS)/eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS) sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, eftir markaðssetningu við meðferð með Zebinix. Þegar ávísun er fyrirhuguð skal upplýsa sjúklinga um einkennin og fylgjast vel með þeim m.t.t. viðbragða í húð. Ef einkenni sem benda til þessara aukaverkana koma fram, skal tafarlaust hætta meðferð með Zebinix og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á). Ef sjúklingar hafa fengið slíkar aukaverkanir má aldrei hefja meðferð með Zebinix á ný hjá þessum sjúklingum.

HLA-B*1502 samsæta - hjá Han Kínverjum, Tælendingum og öðrum Asíuþjóðum

Sýnt hefur verið fram á að HLA-B*1502 samsæta í einstaklingum frá Kína (Han Kínverjum) og Tælandi tengist verulega hættu á að fá alvarleg viðbrögð í húð, þekkt sem Stevens-Johnson heilkenni, við meðferð með karbamazepíni. Efnafraðileg bygging eslikarbazepín asetats er svipuð byggingu karbamazepíns og hugsanlegt er að sjúklingar sem eru jákvæðir fyrir HLA-B*1502 eigi einnig á hættu að fá Stevens-Johnson heilkenni eftir meðferð með eslikarbazepín asetati. Algengi HLA-B*1502 samsætubera er um 10% hjá Han Kínverjum og Tælendingum. Alltaf ætti að skima fyrir þessari samsætu hjá Han Kínverjum og Tælendingum þegar það er mögulegt áður en meðferð með karbamazepíni eða efnafraðilega skyldum virkum efnum er hafin. Ef sjúklingar af þessum uppruna eru jákvæðir fyrir HLA-B*1502 samsætu, má íhuga notkun eslikarbazepín asetats ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta.

Vegna algengi þessarar samsætu hjá öðrum Asíuþjóðum (t.d. yfir 15% í Filippseyjum og Malasíu), skal íhuga erfðaræðilegar prófanir fyrir HLA-B*1502 hjá áhættuhópum.

HLA-A*3101 samsæta - hjá einstaklingum frá Evrópu og Japönnum

Einhverjar upplýsingar benda til að HLA-A*3101 tengist aukinni hættu á aukaverkunum í húð af völdum karbamazepíns, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju, DRESS (Drug rash with eosinophilia), eða ekki eins alvarlegur bráður útbreiddur húðroði með útbrotum í formi lítilla graftarfylltra blaðra (AGEP) og dröfnuðruúbrot hjá einstaklingum af evrópskum uppruna og Japönnum.

Tíðni HLA-A*3101 samsætunnar er mjög mismunandi milli kynstofna. Algengi HLA-A*3101 samsætunnar er 2 til 5% í evrópskum þjóðum og um 10% hjá Japönnum.

Ef HLA-A*3101 samsætan er til staðar getur hættu á viðbrögðum í húð af völdum karbamazepíns (yfirleitt ekki alvarlegum) aukist úr 5,0% í almennu þýði í 26,0% hjá einstaklingum sem eiga ættir að rekja til Evrópu, ef hún er ekki til staðar getur hættu hins vegar minnkað úr 5,0% í 3,8%.

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að ráðleggja skimun fyrir HLA-A*3101 áður en meðferð er hafin með karbamazepíni eða öðrum efnafraðilega skyldum lyfjum.

Hjá sjúklingum af evrópskum eða japönskum uppruna, sem vitað er að eru jákvæðir fyrir HLA-A*3101 samsætunni, má íhuga notkun karbamazepíns eða efnafraðilegra skyldra lyfja ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta.

Blóðnatríumlækkun

Greint hefur verið frá blóðnatríumlækkun sem aukaverkun hjá 1,5% sjúklinga í meðferð með Zebinix. Blóðnatríumlækkun er í flestum tilvikum einkennalaus, hins vegar geta fylgt henni klínísk einkenni svo sem versnandi flog, rugl, skert meðvitund. Tíðni blóðnatríumlækkunar jókst við hækkun skammts af eslikarbazepín asetati. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm fyrir, sem veldur blóðnatríumlækkun, eða hjá sjúklingum í samhliða meðferð með lyfjum sem geta sjálf valdið blóðnatríumlækkun (t.d. þvagræsilyfjum, desmópressíni, karbamazepíni), ætti að kanna þéttni natríums í sermi fyrir og meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur. Einnig ætti að mæla þéttni natríums í sermi ef klínísk einkenni blóðnatríumlækkunar koma fram. Auk þessa skal mæla þéttni natríums við reglubundnar rannsóknir. Ef klínískt mikilvæg blóðnatríumlækkun kemur fram skal hætta notkun eslikarbazepín

asetats.

PR bil

Lengingar á PR bili hafa komið fram í klínískum rannsóknum á eslikarbazepín asetati. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sjúkdóma (t.d. lága þéttni týroxíns, leiðsluflúanir í hjarta), eða við samhliða notkun lyfja, sem vitað er að tengjast lengingu PR bils.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi og aðlaga skal skamtinn að kretatínínúthreinsun (sjá kafla 4.2). Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með $CL_{CR} < 30$ ml/mín vegna skorts á gögnum.

Skert lifrastarfsemi

Þar sem klínísk gögn takmarkast við sjúklinga með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi og gögn varðandi lyfjahvörf og klínísk gögn vantar fyrir sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi, skal gæta varúðar við notkun eslikarbazepín asetats hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi og hún er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Eslikarbazepín asetati er að verulegu leyti umbreytt í eslikarbazepín, sem hverfur brott aðallega með glúkúróníðsamtengingu. *In vitro* er eslikarbazepín, vægur virkir CYP3A4 og UDP-glúkúrónýl transferasa. *In vivo* sýndi eslikarbazepín örvandi áhrif á umbrot lyfja sem aðallega hverfa brott með umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastátín). Því gæti þurft að hækka skammtinn af lyfjum sem eru umbrotin aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, við notkun samhliða eslikarbazepín asetati.

Eslikarbazepín gæti því *in vivo* haft örvandi áhrif á umbrot lyfja sem aðallega hverfa brott með samtengingu fyrir tilstilli UDP-glúkúrónýl transferasa. Við upphaf eða lok meðferðar með Zebinix eða við breytingar á skömmtum, getur það tekið 2 til 3 vikur að ná hinu nýja marki ensímvirgni. Þessa töf þarf að hafa í huga þegar Zebinix er notað rétt fyrir eða samhliða öðrum lyfjum sem krefjast skammtaáðlögunar við gjöf samhliða Zebinix. Eslikarbazepín hefur hindrandi eiginleika gagnvart CYP2C19. Milliverkanir geta þannig komið fram við samhliða gjöf hárre skammta af eslikarbazepín asetati og lyfja sem eru umbrotin aðallega af CYP2C19 (t.d. fenýtóín).

Milliverkanir við önnur flogaveikilyf

Karbamazepín

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, leiddi samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 800 mg einu sinni á dag og karbamazepíns 400 mg tvisvar á dag til 32% meðallækkunar í útsetningu fyrir virka umbrotsefninu eslikarbazepíni, líklegast af völdum örvunar á samtengingu við glúkúróníð. Engin breyting varð á útsetningu fyrir karbamazepíni eða umbrotsefni þess, karbamazepín-epoxíði kom fram. Skammtinn af eslikarbazepín asetati gæti þurft að hækka í samræmi við einstaklingsbundna svörun ef það er notað samhliða karbamazepíni. Niðurstöður úr rannsóknum hjá sjúklingum sýndu að samhliða meðferð jók hættuna á eftirfarandi aukaverkunum: tvísýni, óeðlileg samhæfing og sundl. Ekki er hægt að útiloka hættu á aukningu annarra sértækra aukaverkana af völdum samhliða notkunar karbamazepíns og eslikarbazepín asetats.

Fenýtóín

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, leiddi samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag og fenýtóíns til 31-33% meðallækkunar á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu eslikarbazepíni, líklegast vegna örvunar glúkúróníðtengingar og 31-35% meðalhækkunar á útsetningu fyrir fenýtóíni, líklegast vegna hindrunar CYP2C19. Því gæti þurft að hækka skammtinn af eslikarbazepín asetati og lækka skammtinn af fenýtóíni, samkvæmt einstaklingsbundinni svörun.

Lamótrigín

Glúkúróníðtenging er megin umbrotsferill bæði eslikarbazepíns og lamótrigíns og því mætti búast við milliverkun. Rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum með eslikarbazepín asetati 1200 mg einu sinni á dag sýndi að meðaltali væga lyfjahvarfamilliverkun (útsetning lamótrigíns lækkaði um 15%) á milli eslikarbazepín asetats og lamótrigíns og því er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg. Vegna einstaklingsbundins breytileika gætu áhrifin hins vegar haft klínísku þýðingu hjá sumum einstaklingum.

Tópíramat

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum olli samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag og tópiramats ekki neinni marktækri breytingu á útsetningu fyrir eslikarbazepíni, en 18% lækkun á útsetningu fyrir tópiramati, líklegast vegna skerts aðgengis tópiramats. Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.

Valpróat og levetíracetam

Greining á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki, í 3. stigs rannsóknnum bendir til að samhliða gjöf valpróats eða levetíracetams hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir eslikarbazepíni, en það hefur ekki verið staðfest með hefðbundnum rannsóknnum á milliverkunum.

Oxkarbazepín

Samhliða notkun eslikarbazepín asetats og oxkarbazepíns er ekki ráðlögð, þar sem þetta gæti valdið of mikilli útsetningu fyrir virku umbrotsefnunum.

Önnur lyf

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Við gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag hjá konum sem notuðu samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku kom fram 37% meðallækkun á almennri útsetningu fyrir levonorgestrel og 42% fyrir etínýlestradíóli, líklegast vegna örvunar CYP3A4. Konur á barneignaraldri þurfa því að nota viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með Zebinix standur og allt að lokum yfirstandandi tíðahrings þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.6).

Simvastatín

Rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi 50% meðallækkun í almennri (systemic) útsetningu fyrir simvastatíni við gjöf samhliða eslikarbazepín asetati 800 mg einu sinni á dag, sennilega af völdum örvunar CYP3A4. Hækka gæti þurft skammtinn af simvastatíni við notkun samhliða eslikarbazepín asetati.

Rosuvastatín

Altæk útsetning minnkaði um að meðaltali 36-39% hjá heilbrigðum einstaklingum við gjöf samhliða eslikarbazepín asetati 1.200 mg einu sinni á dag. Verkonarháttur tengdur þessari lækkun er ekki þekktur en gæti verið vegna truflunar á virkni flutningsefna fyrir rosuvastatín eingöngu eða ásamt örvun umbrota þess. Þar sem samband á milli útsetningar og verkunar lyfsins er óljóst er mælt með eftirliti með svörum við meðferð (t.d. þéttni kólesteróls).

Warfarín

Við samhliða gjöf eslikarbazepíns asetats 1200 mg einu sinni á dag og warfaríns kom fram lítil (23%) en tölfræðilega marktæk lækkun á útsetningu fyrir S-warfaríni. Engin áhrif komu fram á lyfjahvörf R-warfaríns eða blóðstorknun. Vegna einstaklingsbundins breytileika í milliverkuninni, skal hins vegar fylgjast sérstaklega með INR á fyrstu vikunum eftir að samhliða meðferð með warfaríni og eslikarbazepín asetati er hafin, eða henni hætt.

Digoxín

Engin áhrif komu fram í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, við gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag, á lyfjahvörf digoxíns, sem bendir til þess að eslikarbazepín asetat hafi engin áhrif á P-glýkóflutningspróteinið.

Mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar)

Vegna byggingarlegra tengsla eslikarbazepín asetats og þríhringlaga þunglyndislyfja, er milliverkun á

milli eslikarbazepíns og MAO-hemla fræðilega hugsanleg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Hætta tengd flogaveiki og flogaveikilyfjum almennt

Sýnt hefur verið fram á að tíðni vansköpunar hjá börnum kvenna með flogaveiki sem nota flogaveikilyf er tvisvar til þrisvar sinnum hærri en þau um það bil 3% sem eru til staðar í almennu þýði. Oftast er greint frá skarði í vör, hjartagöllum og göllum í taugapíplum. Allar konur á barneignaraldri sem taka flogaveikilyf, og einkum konur sem hyggjast verða þungaðar eða eru þungaðar, skulu fá lækisfræðilega sérfræðiráðgjöf um hugsanlega áhættu fyrir föstur af völdum bæði floga og flogaveikilyfjameðferðar. Forðast skal að hætta flogaveikilyfjameðferð skyndilega, þar sem það getur valdið flogum sem gætu haft alvarlegar afleiðingar bæði fyrir konuna og ófædda barnið. Einlyfjameðferð er talin ákjósanlegasti kosturinn til að meðhöndla flogaveiki á meðgöngu þegar mögulegt er vegna þess að meðferð með fleiri flogaveikilyfjum gæti tengst meiri hættu á meðfæddum vansköpunum en einlyfjameðferð, sem fer eftir viðkomandi flogaveikilyfjum.

Greint hefur verið frá taugaþroskaröskunum hjá börnum mæðra með flogaveiki sem nota flogaveikilyf. Engar upplýsingar liggja fyrir um eslikarbazepín asetat í tengslum við þessa áhættu.

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur. Eslikarbazepín asetat dregur úr verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Því skal nota aðra virka og örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og til loka yfirstandandi tíðahrings þegar meðferð er hætt. Konur á barneignaraldri ættu að fá ráðgjöf um notkun annarra örugga getnaðarvarna. Nota skal a.m.k. eina örugga getnaðarvörn (svo sem lykkjuna) eða tvær tegundir getnaðarvarna sem auka öryggi hvor annarrar, þ.m.t. hindrandi getnaðarvörn. Við val á getnaðarvörn skal meta aðstæður í hverju tilviki og tryggja aðkomu sjúklingsins í umræðunni.

Hætta tengd eslikarbazepín asetati

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eslikarbazepín asetats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá Frjósemi, kafla 5.3). Áhættan hjá mönnum (þ.m.t. á alvarlegum meðfæddum vansköpunum, taugaþroskaröskunum og öðrum eiturvekunum á æxlun) er ekki þekkt. Ekki skal nota eslikarbazepín asetat á meðgöngu nema ávinningurinn sé talinn vega þyngra en áhættan eftir vandlegt mat á öðrum hugsanlegum meðferðarúrræðum.

Ef konur sem fá eslikarbazepín asetat verða þungaðar eða ætla að verða þungaðar skal notkun Zebinix vandlega endurmetin. Nota ætti lægstu virku skammta og einlyfjameðferð alltaf þegar það er hægt, a.m.k. fyrstu þrjá mánuði meðgöngunnar. Sjúklingar skulu fá ráðgjöf varðandi hugsanlega aukna hættu á fæðingargöllum og boðin fösturskimun.

Eftirlit og forvarnir

Flogaveikilyf geta valdið fólínsýruskort, sem hugsanlega á þátt í að valda fösturskemmdum. Mælt er með töku fólínsýru fyrir og á meðgöngu. Þar sem verkun þessa fæðubótarefnis er ekki sönnuð, er einnig hægt að bjóða konum í viðbótarmeðferð með fólínsýru sértæka fösturgreiningu.

Hjá nýburanum

Greint hefur verið frá blæðingatruflunum hjá nýburum af völdum flogaveikilyfja. Sem varnandi meðferð skal gefa K1 vítamín á síðustu vikum meðgöngu og síðan nýburanum.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort eslikarbazepín asetat/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Eslikarbazepín hefur

reynst skiljast út í móðurmjólk í dýrarannsóknnum. Þar sem ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinginn skal brjóstagjöf hætt meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif eslikarbazepín asetats á frjósemi manna. Dýrarannsóknir hafa sýnt skerta frjósemi eftir meðferð með eslikarbazepín asetati (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zebinix hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sumir sjúklingar gætu fundið fyrir svima, svefndruna eða sjóntruflunum, einkum í upphafi meðferðar. Því skal ráðleggja sjúklingum að sú líkamlega og/eða andlega færni þeirra sem nauðsynleg er til að stjórna vélum eða aka gæti verið skert og þeim ráðlagt að gera ekki slíkt fyrir en það liggur fyrir að hæfni þeirra til slíkra verka skerðist ekki.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Í klínískum rannsóknum (viðbótarmeðferð og einlyfjameðferð) fengu 2.434 sjúklingar með staðbundin hlutflog meðferð með eslikarbazepín asetati (1.983 fullorðnir sjúklingar og 451 barn) og 51% þessara sjúklinga fengu aukaverkanir.

Aukaverkanir voru yfirleitt vægar til miðlungi alvarlegar og komu aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar með eslikarbazepín asetati.

Áhætta sem greind hefur verið í tengslum við Zebinix er aðallega skammtaháðar aukaverkanir tengdar lyfjaflokki. Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá í rannsóknum á viðbótarmeðferð með samanburði við lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki og rannsókn á einlyfjameðferð með virkum samanburði sem bar saman eslikarbazepín asetat og karbamazepín með forðaverkun voru sundl, svefnhöfði, höfuðverkur og ógleði. Meirihluti aukaverkana kom fram hjá <3% sjúklinga í öllum meðferðarhópum.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (SCARS), þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (SJS)/eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og almennum einkennum (DRESS) eftir markaðssetningu við meðferð með Zebinix (sjá kafla 4.4).

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eslikarbazepín asetats sem komu fram í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir að lyfið kom á markað eru taldar upp í töflu hér á eftir.

Aukaverkanir voru flokkaðar á eftirfarandi hátt: mjög algengar $\geq 1/10$, algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir tengdar Zebinix sem komu fram í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu.

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Blóðleysi	Blóðflagnafæð, hvítkornafæð
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	
Innkirtlar			Vanstarfsemi skjaldkirtils	

Efnaskipti og næring		Blóðnatríum-lækkun, minnkuð matarlyst	Ójafnvægi blóðsalta, ofþornun, blóðklóríðlækkun	Heilkenni sem líkist óviðeigandi seytingu þvagstemmaþak a (inappropriate ADH secretion like syndrome) með einkennunum svefnhöfga, ógleði, sundli, lækkun áósmósuþéttni í sermi (blóði), uppköstum, höfuðverk, ruglástandi eða öðrum einkennum frá taugakerfi.
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Geðsjúkdómur, sinnuleysi, þunglyndi, taugaóstyrkur, æsingur, þirringur, athyglisbrestur/ofvirkni, ruglástand, skapsveiflur, grátur, skynhreyfihömlun, kvíði	
Taugakerfi	Sundl, svefnhöfgi	Höfuðverkur, einbeitingartruflanir, skjálfti, hreyfiglöp, jafnvægis-truflanir	Óeðlileg samhæfing, minnisskerðing, minnisleysi, svefnsækni, sefjun, málstol, tilfinningartruflun, trufluð vöðvaspenna, svefnhöfgi, lyktarglöp, hnykils heilkenni (cerebellar syndrome), krampi, úttaugakvilli, augntin, taltruflanir, tormæli, sviðatilfinning, tilfinningarglöp, mígreni	
Augu		Tvísýni, óskýr sjón	Sjónskerðing, sveiflusýni (oscillopsia), hreyfitruflun í báðum augum, blóðaukning í auga (ocular hyperaemia)	
Eyru og vöfundarhús		Svimi	Heyrnarskerðing, eyrnasuð	
Hjarta			Hjartsláttarónot, hægsláttur	

Æðar			Háþrýstingur (þ.m.t. háþrýstingskreppa), lághrýstingur, réttstöðulághrýstingur, andlitsroði, kuldi í útlimum	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Blóðnasir, brjóstverkur	
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst, niðurgangur	Hægðatregða, meltingartruflanir, magabólga, kviðverkir, munnþurrkur, óþægindi í kvið, þaninn kviður, tannholdsbólga, svartar hægðir, tannverkur	Brisbólga
Lifur og gall			Lifrartruflanir	
Húð og undirhúð		Útbrot	Skalli, þurr húð, ofsviti, roðapöt, húðkvilli, kláði, ofnæmishúðbólga	Eitrunardreplos húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS) ofsabjúgur, ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur			Vöðvaverkir, efnaskiptakvilli í beinum, vöðvaþreyta, verkur í útlimum	
Nýru og þvagfæri			Þvagfærasýking	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, truflanir á göngulagi, máttleysi,	Lasleiki, kuldahrollur, bjúgur í útlimum	
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning	Lækkun blóðþrýstings, þyngdartap, hækkun blóðþrýstings, blóðnatríumlækkun, blóðklóríðlækkun, osteókalasínhækkun, lækkuð blóðkornaskil, lækkun blóðrauða, hækkun lifrarensíma	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Lyfjaeitrun, byltur, hitabruni	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Augu og taugakerfi

Hjá sjúklingum í samhliða meðferð með karbamazepíni og eslikarbazepín asetati í rannsóknum með

samanburði við lyfleysu komu eftirfarandi aukaverkanir fram: tvísýni (11,4% einstaklinga sem fengu karbamazepín samhliða, 2,4% einstaklinga sem ekki fengu karbamazepín samhliða), óeðlileg samhæfing (6,7% samhliða karbamazepíni, 2,7% án karbamazepíns samhliða) og sundl (30,0% samhliða karbamazepíni, 11,5% án karbamazepíns samhliða), sjá kafla 4.5.

PR bil

Noktun eslikarbazepín asetats tengist lengingu á PR bili. Aukaverkanir tengdar lengingu PR bils (t.d. gátta- sleglarof, yfirlið, hægsláttur) gætu komið fram.

Aukaverkanir tengdar lyffaflokki

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir svo sem beinmergsbæling, bráðafnæmisviðbrögð, almennur helluroði eða alvarlegar hjartsláttartruflanir komu ekki fram í rannsóknunum með samanburði við lyfleysu í flogaveikíaætluninni fyrir eslikarbazepín asetat. Hins vegar hefur verið greint frá þeim fyrir oxkarbazepín. Því er ekki hægt að útiloka að þær komi fram við meðferð með eslikarbazepín asetati.

Tilkynnt hefur verið um minnkun steinefna í beinum, beinrýrð, beinþynningu og brot hjá sjúklingum í langtíma meðferð með flogaveikilyfjunum karbamazepíni og oxkarbazepíni, sem eru byggingafræðilega skyld. Verkunarmáti á efnaskipti beina er ekki þekktur.

Börn

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu á sjúklingum á aldrinum 2 til 18 ára með hlutflog (238 sjúklingar meðhöndlaðir með eslikarbazepín asetati og 189 með lyfleysu) fengu 35,7% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með eslikarbazepín asetati og 19% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar hjá hópnum sem var meðhöndlaður með eslikarbazepín asetati voru tvísýni (5,0%), svefnhöfgi (8,0%) og uppköst (4,6%).

Aukaverkanir af völdum eslikarbazepín asetats eru venjulega svipaðar hjá öllum aldurshópum. Hjá aldurshópnum 6 til 11 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá fleiri en tveimur sjúklingum sem fengu eslikarbazepín asetat tvísýni (9,5%), svefnhöfgi (7,4%), sundl (6,3%), krampar (6,3%) og ógleði (3,2%); hjá aldurshópnum 12 til 18 ára voru það svefnhöfgi (7,4%), uppköst (4,2%), tvísýni (3,2%) og þreyta (3,2%). Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi Zebinix hjá börnum á aldrinum 6 ára og yngri.

Öryggi í tengslum við eslikarbazepín asetat reyndist venjulega svipað hjá börnum og fullorðnum nema hvað varðar æsing (algengar, 1,3%) og kviðverk (algengar, 2,1%) sem voru algengari hjá börnum en fullorðnum. Sundl; svefnhöfgi; svimi; máttleysi; truflanir á göngulagi; skjálfti; hreyfiglöp; jafnvægistruflanir; óskýr sjón; niðurgangur; útbrot og blóðnatríumlækkun voru síður algengar hjá börnum en hjá fullorðnum. Aðeins var tilkynnt um ofnæmishúðbólgu (sjaldgæfar, 0,8%) hjá börnum.

Gögn um langtímaöryggi hjá börnum, sem fengin voru úr opinni framlengingu III. stigs rannsóknarinnar, voru í samræmi við þekkt öryggissnið lyfsins og komu engar nýjar niðurstöður fram sem vörðuðu öryggi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni sem sést hafa eftir ofskömmtnun eslikarbazepín asetats eru einkum tengd einkennum frá miðtaugakerfi (t.d. hvers kyns flog, flogafár (status epilepticus)) og hjartakvillar (t.d. hjartsláttartruflanir). Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Veita skal viðeigandi einkennabundna stuðningsmeðferð. Umbrotsefni eslikarbazepín asetats er hægt að hreinsa með blóðskilun á árangursríkan hátt, ef nauðsyn krefur (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, karboxamíðafleiður, ATC flokkur: N03AF04.

Verkunarháttur

Verkunarháttur eslikarbazepín asetats er ekki þekktur nákvæmlega. Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir *in vitro* benda hins vegar til að bæði eslikarbazepín asetat og umbrotsefni þess auki stöðugleika óvirkra spennustýrðra natríum ganga, komi í veg fyrir að þau fari aftur í virkt ástand og hindri þannig endurtekin taugaboð.

Lyfhrif

Eslikarbazepín asetat og virk umbrotsefni þess komu í veg fyrir þróun floga í forkínískum líkönum til að spá fyrir um krampaleysandi verkun hjá mönnum. Lyfjafræðileg verkun eslikarbazepín asetats hjá mönnum er aðallega fyrir tilstilli virka umbrotsefnisins eslikarbazepíns.

Verkun

Fullorðnir

Sýnt hefur verið fram á verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð í fjórum 3. stigs tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá 1.703 slembiröðuðum fullorðnum sjúklingum með hlutflog sem ekki hefur tekist að stjórna með einu til þremur flogaveikilyfjum samhliða. Samhliða notkun oxkarbazepíns og felbamats var ekki leyfð í þessum rannsóknum. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem voru 400 mg (aðeins í rannsóknum 301 og 302), 800 mg og 1200 mg einu sinni á dag. Eslikarbazepín asetat 800 mg einu sinni á dag og 1200 mg einu sinni á dag voru marktækt virkari en lyfleysa við að lækka tíðni floga á 12 vikna viðhaldstímabili. Hlutfall einstaklinga með $\geq 50\%$ lækkan (1581 greindur) í tíðni floga í öllum 3. stigs rannsóknunum var 19.3% fyrir lyfleysu, 20.8% fyrir eslikarbazepín asetat 400 mg, 30.5% fyrir eslikarbazepín asetat 800 mg og 35.3% fyrir eslikarbazepín asetat 1200 mg á dag.

Sýnt hefur verið fram á verkun eslikarbazepín asetats við einlyfjameðferð í tvíblindri rannsókn með virkum samanburði (karbamazepín með forðaverkun), sem 815 slembiraðaðir, fullorðnir sjúklingar með nýgreind staðbundin hlutflog tóku þátt í. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem voru 800 mg, 1.200 mg og 1.600 mg, einu sinni á dag. Skammtar virka samanburðarlyfsins karbamazepíns með forðaverkun voru 200 mg, 400 mg og 600 mg, tvisvar á dag. Öllum einstaklingum var slembiræð á minnstu skammta og skammtar voru aðeins auknir hjá þeim einstaklingum sem fengu flog. Af 815 slembiræðuðum sjúklingunum fékk 401 sjúklingur meðferð með eslikarbazepín asetati einu sinni á dag [271 sjúklingur (67,6%) héldu áfram á 800 mg skammti, 70 sjúklingar (17,5%) héldu áfram á 1.200 mg skammti og 60 sjúklingar (15,0%) fengu meðferð með 1.600 mg]. Í aðalgreiningunni á verkun þar sem þeir sem hættu þátttöku voru skilgreindir án svörunar voru 71,1% einstaklinga flokkaðir sem án floga í eslikarbazepín asetat hópnum og 75,6% í hópnum sem fékk karbamazepín með forðaverkun á 26 vikna matstímabilinu (meðalmunur á áhættu -4,28%, 95% öryggisbil: [-10,3; 1,74]. Áhrif meðferðar sem komu fram á 26 vikna matstímabilinu viðhældust í 1 árs meðferð þar sem 64,7% einstaklinga sem fengu eslikarbazepín asetat og 70,3% einstaklinga sem fengu karbamazepín með forðaverkun voru flokkaðir sem án floga (meðalmunur á áhættu -5,46%, 95% öryggisbil: [-11,88; 0,97]. Í greiningunni á meðferðarbresti (hættu á flogum) á grundvelli greiningar á tíma að tilviki (Kaplan Meier greining og Cox aðhvarf), var Kaplan-Meier mat á hættu á flogum í lok matstímabilsins 0,06 fyrir karbamazepín og 0,12 fyrir eslikarbazepín asetat og við lok 1 árs hafði áhætta aukist í 0,11 fyrir karbamazepín og 0,19 fyrir eslikarbazepín asetat ($p=0,0002$).

Eftir 1 ár voru líkur á að einstaklingar hættu þátttöku, annaðhvort af völdum aukaverkana eða skorts á verkun, 0,26 fyrir eslikarbazepín asetat og 0,21 fyrir karbamazepín með forðaverkun.

Verkun eslikarbazepín asetats við skipti yfir á einlyfjameðferð var metin í 2 tvíblindum, slembuðum samanburðarrannsóknum hjá 365 fullorðnum sjúklingum með staðbundin hlutflog. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem voru 1.200 og 1.600 mg einu sinni á dag. Hlutfall þeirra sem fengu

engin flog allt 10 vikna einlyfjameðferðartímabilið var 7,6% (1.600 mg) og 8,3% (1.200 mg) í annarri rannsókninni og 10,0% (1.600 mg) og 7,4% (1.200 mg) í hinni.

Aldraðir

Öryggi og verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð gegn hlutaflogum hjá öldruðum sjúklingum voru metin í einni 26 vikna rannsókn, án samanburðar, hjá 72 öldruðum (≥ 65 ára að aldri). Samkvæmt upplýsingunum er nýgengi aukaverkana hjá þessu þýði (65,3%) svipuð og hjá almenna þýðinu sem tók þátt í tvíblindu rannsóknunum á flogaveiki (66,8%). Algengustu aukaverkanirnar voru sundl (12,5% einstaklinga), svefnhöfði (9,7%), þreyta, krampar og blóðnatríumlækkun (allar 8,3%), nefkoksþolga (6,9%) og sýking í efri hluta öndunarvegna (5,6%). Alls luku 50 af þeim 72 einstaklingum sem hófu rannsóknina 26 vikna meðferðinni, sem samsvarar 69,4% af heildarþátttöku (sjá upplýsingar um notkun hjá öldruðum í kafla 4.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um einlyfjameðferð hjá öldruðum. Aðeins fáir einstaklingar ($N=27$) eldri en 65 ára fengu meðferð með eslikarbazepín asetati í rannsókn á einlyfjameðferð.

Börn

Öryggi og verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð gegn hlutaflogum hjá börnum voru metin í einni II. stigs rannsókn hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára ($N=123$) og einni III. stigs rannsókn hjá börnum á aldrinum 2 til 18 ára ($N=304$). Báðar rannsóknirnar voru tvíblindar og með samanburði við lyfleysu með viðhaldstímabili sem stóð 8 vikur (rannsókn 208) og 12 vikur (rannsókn 305), í þessari röð. Ennfremur var síðar bætt við rannsókn 208 tveimur opnum langtímaframlengingum (1 ár í hluta II og 2 ár í hluta III) og við rannsókn 305 var síðar bætt fjórum opnum langtímaframlengingum (1 ár í hluta II, III og IV og 2 ár í hluta V). Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem námu 20 og 30 mg/kg/dag og allt að 1.200 mg/dag að hámarki. Markskammturinn var 30 mg/kg í rannsókn 208 og 20 mg/kg í rannsókn 305. Skammta mátti aðlaga samkvæmt þoli og svörun við meðferð.

Í tvíblindu hluta II. stigs rannsóknarinnar var mat á verkun annað markmið. Meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga frá upphafi að viðhaldstímabili var marktækt ($p<0,001$) meiri með eslikarbazepín asetati (-34,8%) en með lyfleysu (-13,8%). Fjörtíu og tveir sjúklingar (50,6%) í eslikarbazepín asetat hópnum sýndu svörun ($\geq 50\%$ lækkun á staðlaðri tíðni floga) samanborið við 10 sjúklinga (25,0%) í lyfleysuhópnum og þessi munur var marktækur ($p=0,009$).

Í tvíblindu hluta III. stigs rannsóknarinnar var meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga með eslikarbazepín asetati (-18,1% samanborið við grunnildi) önnur en hvað varðar lyfleysu (-8,6% samanborið við grunnildi) en það var ekki tölfræðilega marktækt ($p=0,2490$). Fjörtíu og einn sjúklingur (30,6%) í eslikarbazepín asetat hópnum sýndi svörun ($\geq 50\%$ lækkun á staðlaðri tíðni floga) samanborið við 40 sjúklinga (31,0%) í lyfleysuhópnum, sem reyndist ekki marktækur munur ($p=0,9017$). Eftirágreiningar hjá undirhópnum III. stigs rannsóknarinnar voru gerðar á lagskiptum aldurshópum og fyrir eldri en 6 ára og skammtastærðum. Hjá börnum eldri en 6 ára sýndu 36 sjúklingar (35,0%) svörun samanborið við 29 sjúklinga (30,2%) í lyfleysuhópnum ($p=0,4759$) og meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga var meiri ($p=0,0478$) í eslikarbazepín asetat hópnum í samanburði við lyfleysu (-24,4% samanborið við -10,5%); munurinn var hins vegar ekki tölfræðilega marktækur ($p=0,1040$). Alls voru skammtar hjá 39% sjúklinga í rannsókn 305 auknir að hámarksskammti (30 mg/kg/dag). Meðal þessara sjúklinga, að frátöldum sjúklingum 6 ára og yngri sýndu 14 (48,3%) sjúklingar í eslikarbazepín asetat hópnum og 11 (30,6%) sjúklingar í lyfleysuhópnum svörun ($p=0,1514$). Þó áreiðanleiki þessara eftirágreininga sé takmarkaður, benda gögnin til þess að stærðargráða áhrifanna tengist aldri og skammtastærð.

Í 1 árs opinni framlengingu III. stigs rannsóknarinnar (hluta II) (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), $N=225$) var heildarhlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð 46,7% (jókst jafnt og þétt úr 44,9% (vikur 1-4) í 57,5% (vikur >40)). Heildarmiðgildi staðlaðrar flogatíðni (total median standardised seizure frequency) var 6,1 (minnkaði úr 7,0 (vikur 1-4) í 4,0 (vikur >40)), sem leiddi til þess að miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá gildi á upphafstímabilinu var -46,7%. Miðgildi hlutfallslegrar breytingar var hærri í fyrri hópnum sem fékk lyfleysu (-51,4%) en í fyrri hópnum sem fékk ESL

(-40,4%). Hlutfall sjúklinga þar sem sjúkdómurinn versnaði (jókst um $\geq 25\%$) miðað við upphafstímabilið var 14,2%.

Í 3 opnum framlengingum (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), N=148) var heildarhlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð 26,6% borið saman við upphafsgildi í hlutum III–V (þ.e. síðustu 4 vikurnar í hluta II). Heildarmiðgildi staðlaðrar flogatíðni var 2,4 (sem leiddi til þess að miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá upphafsgildi í hlutum III–V var -22,9%). Miðgildi hlutfallslegrar minnkunar í hluta I var hærra hjá sjúklingum sem fengu ESL (-25,8%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (-16,4%). Heildarhlutfall sjúklinga þar sem sjúkdómurinn versnaði (jókst um $\geq 25\%$) miðað við upphafsgildi í hlutum III–V var 25,7%.

Af þeim 183 sjúklingum sem luku I. og II. hluta rannsóknarinnar voru 152 sjúklingar teknir inn í hluta III. Af þeim höfðu 65 sjúklingar fengið ESL og 87 sjúklingar fengið lyfleysu í tvíblindum hluta rannsóknarinnar. 14 sjúklingar (9,2%) luku opinni meðferð með ESL í hluta V. Algengasta ástæða fyrir því að sjúklingar hættu þátttöku í einhverjum hluta rannsóknarinnar var ósk bakhjarls rannsóknarinnar (30 sjúklingar í hluta III [19,7% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta III], 9 í hluta IV [9,6% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta IV] og 43 í hluta V [64,2% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta V]).

Að teknu tilliti til takmarkana ganga úr opnum rannsóknum án samanburðar hélst langtímasvörun við eslikarbazepín asetati óbreytt á heildina lítið í opnum hlutum rannsóknarinnar.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zebinix hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð gegn flogaveiki með hlutflogum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eslikarbazepín asetati er að verulegu leyti breytt í eslikarbazepín. Eftir inntöku helst þéttni eslikarbazepín asetats í plasma yfirleitt undir magngreiningarmörkum. $C_{\max}$ fyrir eslikarbazepín næst 2 til 3 klst. eftir inntöku ($T_{\max}$). Gera má ráð fyrir miklu aðgengi vegna þess að magn umbrotsefna sem finnst í þvagi svarar til meira en 90% af skammti eslikarbazepín asetats.

Aðgengi (AUC og $C_{\max}$) eslikarbazepíns er sambærilegt hvort sem taflan er mulin og blandað við eplamauk og tekin inn með vatni eða taflan er tekin inn heil.

Dreifing

Próteinbinding eslikarbazepíns í plasma er tiltölulega lítil (<40%) og óháð þéttni. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að warfarín, díazepam, digoxín, fenýtóín og tolbutamíð höfðu ekki marktæk áhrif á próteinbindingu í plasma. Návist eslikarbazepíns hafði ekki marktæk áhrif á bindingu warfaríns, díazepams, digoxíns, fenýtóíns og tolbutamíðs.

Umbrot

Eslikarbazepín asetat er umbrotið hratt og að verulegu marki í virka aðalumbrotsefnið eslikarbazepín með vatnsrofi í fyrstu umferð um lifur. Jafnvægisþéttni í plasma er náð eftir 4 til 5 daga við skömmtun einu sinni á dag, sem er í samræmi við virkan helmingunartíma á bilinu 20-24 klst. Í rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum og fullorðnum sjúklingum með flogaveiki, virtist helmingunartími eslikarbazepín vera annars vegar 10-20 klst. og hins vegar 13-20 klst. Minniháttar umbrotsefni í plasma eru R-líkarbazepín og oxkarbazepín, sem sýnt var fram á að væru virk og einnig eslikarbazepín asetat, R-líkarbazepín, og oxkarbazepín tengd glúkúrónsýru.

Eslikarbazepín asetat hefur ekki áhrif á eigin umbrot eða úthreinsun.

Eslikarbazepín er veikur CYP3A4 virkir og hefur hindrandi eiginleika gagnvart CYP2C19 (eins og kemur fram í kafla 4.5).

Í rannsóknum með eslikarbazepíni í nýjum lifrarfrumum úr mönnum kom fram væg virkjun glúkúróníðtengingar fyrir tilstilli UGT1A1.

Brotthvarf

Umbrotsefni eslikarbazepín asetats eru skilin út úr blóðrásinni aðallega með útskilnaði um nýru, óbreytt og glúkúróníðtengd. Eslikarbazepín og glúkúróníð þess svara alls til yfir 90% af öllum umbrotsefnum sem skilin eru út í þvagi, um tveir þriðju í óbreyttu formi og einn þriðji glúkúróníðtengdur.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats eru línuleg og skammtaháð á bilinu 400-1200 mg bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats verða ekki fyrir áhrifum hjá öldruðum sjúklingum með kreatínín úthreinsun > 60 ml/mín (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Umbrotsefni eslikarbazepín asetats eru skilin út úr blóði aðallega með útskilnaði um nýru. Rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með væga til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi sýndi að úthreinsun er háð nýrnastarfsemi. Skammtaaðlögun er ráðlögð meðan á meðferð með Zebinix stendur hjá sjúklingum, fullorðnum og börnum eldri en 6 ára, með kreatínín úthreinsun < 60 ml/mín (sjá kafla 4.2).

Ekki er mælt með notkun eslikarbazepín asetats handa börnum á aldrinum 2 til 6 ára. Á þessum aldri hefur innri virkni brotthvarfsferlisins enn ekki náð fullum þroska.

Blóðskilun fjarlægir umbrotsefni eslikarbazepín asetats úr plasma.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf og umbrot eslikarbazepín asetats voru metin hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi eftir endurtekna skammta til inntöku. Miðlungi mikil skerðing á lifrarstarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Kyn

Rannsóknir hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum sýndu að kyn hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf eslikarbazepíns asetats.

Börn

Eslikarbazepín asetat umbreytist verulega yfir í eslikarbazepín, líkt og hjá fullorðnum. Gildi eslikarbazepín asetats í blóðvökva haldast venjulega neðan við magngreiningarmörk í kjölfar inntöku. C_{max} gildi eslikarbazepíns er náð 2 til 3 klst. eftir skömmtun (t_{max}). Líkamsþyngd reyndist hfa áhrif á dreifingarrúmmál og úthreinsun. Ekki var heldur hægt að útiloka hlutverk aldurs óháð líkamsþyngd hvað varðar úthreinsun eslikarbazepín asetats, sérstaklega hjá yngsta aldurshópnum (2-6 ára).

Börn 6 ára og yngri

Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum gefa til kynna að hjá undirhópi barna á aldrinum 2 til 6 ára sé þörf á skömmtum sem nema 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag til þess að ná útsetningu sem jafngildir meðferðarskömmtum sem nema 20 og 30 mg/kg/dag hjá börnum eldri en 6 ára.

Börn eldri en 6 ára

Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum gefa til kynna að sambærileg útsetning fyrir eslikarbazepíni komi fram á bilinu 20 til 30 mg/kg/dag hjá börnum sem eru eldri en 6 ára og hjá fullorðnum með 800 til 1200 mg eslikarbazepín asetati einu sinni á dag, í þessari röð (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem komu fram í dýrarannsóknnum urðu við útsetningu sem var töluvert lægri en útsetning fyrir eslikarbazepíni (virka aðalumbrotsefni eslikarbazepín asetats) við klíniska notkun. Öryggismörk byggð á samanburði á útsetningu liggja því ekki fyrir.

Vísbendingar um eiturvefnum á taugar kom fram í rannsóknum á eiturvefnum eftir endurtekna skammta hjá rottum, en kom ekki fram í rannsóknum hjá músum eða hundum og er í samræmi við versnun sjálfvakins, langvinns, framsækings nýrnasjúkdóms hjá þessari tegund.

Vefjaauki í lifrablöðum (liver centrilobular hypertrophy) kom fram í rannsóknum á eiturvefnum við endurtekna skammta hjá músum og rottum og aukin tíðni lifraræxla kom fram í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum; þessar niðurstöður eru í samræmi við örvun ensíma lifrarfrymisagna, áhrif sem ekki hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengið hafa eslikarbazepín asetat.

Rannsóknir á ungum dýrum

Í rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá ungum hundum reyndust eiturvefanir sambærilegar og fram kom hjá fullorðnum dýrum. Í rannsókn sem stóð í 10 mánuði varð vart við minnkun steinefnaforða í beinum, beinsvæðis og/eða beinþéttni í lendaliðum og/eða lærlegg við stóra skammta hjá kvendýrum og við útsetningu sem var minni en klínísk útsetning fyrir eslikarbazepíni hjá börnum.

Rannsóknir á eiturvefnum á erfðafni með eslikarbazepín asetati benda ekki til sérstakrar hættu fyrir menn.

Vart varð við skerta frjósemi hjá kvenkyns rottum; fækkun hreiðrana og lifandi fósturvísa sem kom fram í frjósemsrannsókn á músum kann einnig að gefa til kynna áhrif á frjósemi kvendýra, en ekki var framkvæmt mat á fjölda gulbúa. Eslikarbazepín asetat olli ekki fósturskemmandi áhrifum hjá rottum eða kaninum en olli frávikum á beinagrind hjá músum. Vart varð við seinkaða beinmyndun, minnkaða fósturþyngd og aukningu minniháttar frávika í beinagrind og iðrum við skammta sem ollu eiturvefnum á móður í rannsóknum á eiturvefnum á fóstur hjá músum, rottum og kaninum. Vart varð við seinkaðan kynþroska hjá F1-kynslóðinni í rannsóknum við og eftir fæðingu hjá músum og rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Póvidón K 29/32
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/álþynnur í pappaðskjum sem innihalda 20 eða 60 töflur.

HDPE glös með pólýprópýlen loki með barnaöryggi, í pappaðskjum sem innihalda 60 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/021-023

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21 apríl 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 janúar 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Zebinix 400 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 400 mg af eslikarbazepín asetati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar kringlóttar tvíkúptar töflur, merktar 'ESL 400' á annarri hliðinni og með deiliskoru á hinn hliðinni, 11 mm í þvermál. Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zebinix er ætlað sem:

- einlyfjameðferð við staðbundnum hlutaflogum, með eða án síðkominna krampaalfloga hjá fullorðnum með nýgreinda flogaveiki;
- viðbótarmeðferð hjá fullorðnum, unglingum og börnum eldri en 6 ára, með staðbundin hlutaflog, með eða án síðkominna krampaalfloga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Zebinix má nota sem einlyfjameðferð eða sem viðbót við yfirstandandi meðferð við krömpum. Ráðlagður upphafsskammtur er 400 mg einu sinni á dag, sem skal auka í 800 mg einu sinni á dag eftir eina eða tvær vikur. Skammtinn má hækka í 1200 mg einu sinni á dag, í samræmi við einstaklingsbundna svörun. Sumir sjúklingar í einlyfjameðferð gætu notið ávinnings af skammti sem er 1.600 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum að því tilskildu að nýrnastarfsemi sé ekki skert. Vegna mjög takmarkaðra upplýsinga um einlyfjameðferð með 1.600 mg skammti hjá öldruðum er þessi skammtur ekki ráðlagður fyrir þennan hóp.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga, fullorðinna og barna eldri en 6 ára, með skerta nýrnastarfsemi og aðlaga skammtinn samkvæmt kreatínínúthreinsun (CL_{CR}) á eftirfarandi hátt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/mín: Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg
- $CL_{CR} 30-60$ ml/mín: Upphafsskammtur er 200 mg (eða 5 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára) einu sinni á dag eða 400 mg (eða 10 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára) annan hvern dag í 2 vikur, fylgt eftir með 400 mg skammti einu sinni á dag (eða 10 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára). Skammta má

- hins vegar hækka, samkvæmt einstaklingsbundinni svörun
- $CL_{CR} < 30$ ml/mín: Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi vegna ófullnægjandi gagna.

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Lyfjahvörf eslikarbazepín asetats hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2) og notkun því ekki ráðlögð hjá þannig sjúklingum.

Börn

Börn eldri en 6 ára

Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg/kg/dag einu sinni á dag. Auka skal skömmtun vikulega eða tvisvar í viku í skrefum sem nema 10 mg/kg/dag upp í 30 mg/kg/dag, byggt á svörun hvers einstaklings. Hámarks skammtur er 1.200 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.1).

Börn með líkamsþyngd sem nemur ≥ 60 kg

Börnum með líkamsþyngd sem nemur 60 kg eða meira skal gefa sama skammt og fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eslikarbazepín asetats hjá börnum 6 ára og yngri. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Zebinix má taka með eða án fæðu.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst heilar töflur er hægt að mylja töflurnar og blanda þeim við vatn eða mjúka fæðu, svo sem eplamauk, strax fyrir notkun og taka þær inn þannig.

Skipt um lyfjaform

Samkvæmt samanburði á aðgengi lyfsins í töflum og dreifu er hægt að skipta úr einu lyfjaforminu yfir í annað fyrir sjúklinga.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum karboxamíðafleiðum (t.d. karbamazepíni, oxkabazepíni) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Gátta- sleglarof af annarri eða þriðju gráðu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjálfsvígshugsanir

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum í meðferð með virkum efnum gegn flogaveiki vegna ýmissa ábendinga. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirliggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun eslikarbazepín asetats. Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkenni um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun.

Sjúkdómar í taugakerfi

Eslikarbazepín asetat hefur verið tengt aukaverkunum á miðtaugakerfi, svo sem svima og svefndruna, sem gæti valdið því að fólk slasi sig oftar.

Önnur varnaðarorð og varúðarreglur

Ef hætta á notkun Zebinix, er ráðlagt að gera það smám saman, til að lágmarka hættu á aukinni tíðni floga.

Viðbrögð í húð

Útbrot komu fram sem aukaverkun hjá 1,2% af heildarþýði sem meðhöndlað var með eslikarbazepín asetati í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með flogaveiki. Tilkynnt hefur verið um tilvik ofsakláða og ofsabjúgs hjá sjúklingum sem taka Zebinix. Ofsabjúgur í tengslum við ofnæmi/bráðafnæmisviðbrögð ásamt bjúg í barkakýli getur verið lífshættulegur. Ef einkenni ofnæmis koma fram verður tafarlaust að hætta notkun Zebinix og hefja aðra meðferð.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (SCARS), þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (SJS)/eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS) sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, eftir markaðssetningu við meðferð með Zebinix. Þegar ávísun er fyrirhuguð skal upplýsa sjúklinga um einkennin og fylgjast vel með þeim m.t.t. viðbragða í húð. Ef einkenni sem benda til þessara aukaverkana koma fram, skal tafarlaust hætta meðferð með Zebinix og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á). Ef sjúklingar hafa fengið slíkar aukaverkanir má aldrei hefja meðferð með Zebinix á ný hjá þessum sjúklingum.

HLA-B*1502 samsæta - hjá Han Kínverjum, Tælendingum og öðrum Asíubjóðum

Sýnt hefur verið fram á að HLA-B*1502 samsæta í einstaklingum frá Kína (Han Kínverjum) og Tælandi tengist verulega hættu á að fá alvarleg viðbrögð í húð, þekkt sem Stevens-Johnson heilkenni, við meðferð með karbamazepíni. Efnafræðileg bygging eslikarbazepín asetats er svipuð byggingu karbamazepíns og hugsanlegt er að sjúklingar sem eru jákvæðir fyrir HLA-B*1502 eigi einnig á hættu að fá Stevens-Johnson heilkenni eftir meðferð með eslikarbazepín asetati. Algengi HLA-B*1502 samsætubera er um 10% hjá Han Kínverjum og Tælendingum. Alltaf ætti að skima fyrir þessari samsætu hjá Han Kínverjum og Tælendingum þegar það er mögulegt áður en meðferð með karbamazepíni eða efnafræðilega skyldum virkum efnum er hafin. Ef sjúklingar af þessum uppruna eru jákvæðir fyrir HLA-B*1502 samsætu, má íhuga notkun eslikarbazepín asetats ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta.

Vegna algengi þessarar samsætu hjá öðrum Asíubjóðum (t.d. yfir 15% í Filippseyjum og Malasíu), skal íhuga erfðaræðilegar prófanir fyrir HLA-B*1502 hjá áhættuhópum.

HLA-A*3101 samsæta - hjá einstaklingum frá Evrópu og Japönnum

Einhverjar upplýsingar benda til að HLA-A*3101 tengist aukinni hættu á aukaverkunum í húð af völdum karbamazepíns, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju, DRESS (Drug rash with eosinophilia), eða ekki eins alvarlegur bráður útbreiddur húðroði með útbrotum í formi lítilla graftarfylltra blaðra (AGEP) og dröfnuðruúbrot hjá einstaklingum af evrópskum uppruna og Japönnum.

Tíðni HLA-A*3101 samsætunnar er mjög mismunandi milli kynstofna. Algengi HLA-A*3101 samsætunnar er 2 til 5% í evrópskum þýðum og um 10% hjá Japönnum.

Ef HLA-A*3101 samsætan er til staðar getur hætta á viðbrögðum í húð af völdum karbamazepíns (yfirleitt ekki alvarlegum) aukist úr 5,0% í almennu þýði í 26,0% hjá einstaklingum sem eiga ættir að rekja til Evrópu, ef hún er ekki til staðar getur hætta hins vegar minnkað úr 5,0% í 3,8%.

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að ráðleggja skimun fyrir HLA-A*3101 áður en meðferð er hafin með karbamazepíni eða öðrum efnafræðilega skyldum lyfjum.

Hjá sjúklingum af evrópskum eða japönskum uppruna, sem vitað er að eru jákvæðir fyrir HLA-A*3101 samsætunni, má íhuga notkun karbamazepíns eða efnafræðilegra skyldra lyfja ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta.

Blóðnatríumlækkun

Greint hefur verið frá blóðnatríumlækkun sem aukaverkun hjá 1,5% sjúklinga í meðferð með Zebinix. Blóðnatríumlækkun er í flestum tilvikum einkennalaus, hins vegar geta fylgt henni klínísk einkenni svo sem versnandi flog, rugl, skert meðvitund. Tíðni blóðnatríumlækkunar jókst við hækkun skammts af eslikarbazepín asetati. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm fyrir, sem veldur blóðnatríumlækkun, eða hjá sjúklingum í samhliða meðferð með lyfjum sem geta sjálf valdið blóðnatríumlækkun (t.d. þvagræsilyfjum, desmópressíni, karbamazepíni), ætti að kanna þéttni natríums í sermi fyrir og meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur. Einnig ætti að mæla þéttni natríums í sermi ef klínísk einkenni blóðnatríumlækkunar koma fram. Auk þessa skal mæla þéttni natríums við reglubundnar

rannsóknir. Ef klínískt mikilvæg blóðnatríumlækkun kemur fram skal hætta notkun eslikarbazepín asetats.

PR bil

Lengingar á PR bili hafa komið fram í klínískum rannsóknum á eslikarbazepín asetati. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sjúkdóma (t.d. lága þéttni týroxíns, leiðslutruflanir í hjarta), eða við samhliða notkun lyfja, sem vitað er að tengjast lengingu PR bils.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi og aðlaga skal skamtinn að kretatínínúthreinsun (sjá kafla 4.2). Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með $CL_{CR} < 30$ ml/mín vegna skorts á gögnum.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem klínísk gögn takmarkast við sjúklinga með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og gögn varðandi lyfjahvörf og klínísk gögn vantar fyrir sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, skal gæta varúðar við notkun eslikarbazepín asetats hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og hún er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Eslikarbazepín asetati er að verulegu leyti umbreytt í eslikarbazepín, sem hverfur brott aðallega með glúkúróníðsamtengingu. *In vitro* er eslikarbazepín, vægur virkir CYP3A4 og UDP-glúkúrónýl transferasa. *In vivo* sýndi eslikarbazepín örvandi áhrif á umbrot lyfja sem aðallega hverfa brott með umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastatín). Því gæti þurft að hækka skammtinn af lyfjum sem eru umbrotin aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, við notkun samhliða eslikarbazepín asetati.

Eslikarbazepín gæti því *in vivo* haft örvandi áhrif á umbrot lyfja sem aðallega hverfa brott með samtengingu fyrir tilstilli UDP-glúkúrónýl transferasa. Við upphaf eða lok meðferðar með Zebinix eða við breytingar á skömmtum, getur það tekið 2 til 3 vikur að ná hinu nýja marki ensímvirgni. Þessa töf þarf að hafa í huga þegar Zebinix er notað rétt fyrir eða samhliða öðrum lyfjum sem krefjast skammtaðlögunar við gjöf samhliða Zebinix. Eslikarbazepín hefur hindrandi eiginleika gagnvart CYP2C19. Milliverkanir geta þannig komið fram við samhliða gjöf hárre skammta af eslikarbazepín asetati og lyfja sem eru umbrotin aðallega af CYP2C19 (t.d. fenýtóín).

Milliverkanir við önnur flogaveikilyf

Karbamazepín

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, leiddi samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 800 mg einu sinni á dag og karbamazepíns 400 mg tvisvar á dag til 32% meðallækkunar í útsetningu fyrir virka umbrotsefninu eslikarbazepíni, líklegast af völdum örvunar á samtengingu við glúkúróníð. Engin breyting varð á útsetningu fyrir karbamazepíni eða umbrotsefni þess, karbamazepín-epoxíði kom fram. Skammtinn af eslikarbazepín asetati gæti þurft að hækka í samræmi við einstaklingsbundna svörun ef það er notað samhliða karbamazepíni. Niðurstöður úr rannsóknum hjá sjúklingum sýndu að samhliða meðferð jók hættuna á eftirfarandi aukaverkunum: tvísýni, óeðlileg samhæfing og sundl. Ekki er hægt að útiloka hættu á aukningu annarra sértækra aukaverkana af völdum samhliða notkunar karbamazepíns og eslikarbazepín asetats.

Fenýtóín

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, leiddi samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag og fenýtóíns til 31-33% meðallækkunar á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu eslikarbazepíni, líklegast vegna örvunar glúkúróníðtengingar og 31-35% meðalhækkunar á útsetningu fyrir fenýtóíni, líklegast vegna hindrunar CYP2C19. Því gæti þurft að hækka skammtinn af eslikarbazepín asetati og lækka skammtinn af fenýtóíni, samkvæmt einstaklingsbundinni svörun.

Lamótrigín

Glúkúróníðtenging er megin umbrotsferill bæði eslikarbazepíns og lamótrigíns og því mætti búast við milliverkun. Rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum með eslikarbazepín asetati 1200 mg einu sinni á dag sýndi að meðaltali væga lyfjahvarfamilliverkun (útsetning lamótrigíns lækkaði um 15%) á milli eslikarbazepín asetats og lamótrigíns og því er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg. Vegna einstaklingsbundins breytileika gætu áhrifin hins vegar haft klíniska þýðingu hjá sumum einstaklingum.

Tópíramat

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum olli samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag og tópiramats ekki neinni marktækri breytingu á útsetningu fyrir eslikarbazepíni, en 18% lækkun á útsetningu fyrir tópiramati, líklegast vegna skerts aðgengis tópiramats. Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.

Valpróat og levetíracetam

Greining á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki, í 3. stigs rannsóknnum bendir til að samhliða gjöf valpróats eða levetíracetams hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir eslikarbazepíni, en það hefur ekki verið staðfest með hefðbundnum rannsóknnum á milliverkunum.

Oxkarbazepín

Samhliða notkun eslikarbazepín asetats og oxkarbazepíns er ekki ráðlögð, þar sem þetta gæti valdið of mikilli útsetningu fyrir virku umbrotsefnunum.

Önnur lyf

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Við gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag hjá konum sem notuðu samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku kom fram 37% meðallækkun á almennri útsetningu fyrir levonorgestrel og 42% fyrir etínylestradíoli, líklegast vegna örvunar CYP3A4. Konur á barneignaraldri þurfa því að nota viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með Zebinix standur og allt að lokum yfirstandandi tíðahrings þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.6).

Simvastatín

Rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi 50% meðallækkun í almennri (systemic) útsetningu fyrir simvastatíni við gjöf samhliða eslikarbazepín asetati 800 mg einu sinni á dag, sennilega af völdum örvunar CYP3A4. Hækka gæti þurft skammtinn af simvastatíni við notkun samhliða eslikarbazepín asetati.

Rosuvastatín

Altæk útsetning minnkaði um að meðaltali 36-39% hjá heilbrigðum einstaklingum við gjöf samhliða eslikarbazepín asetati 1.200 mg einu sinni á dag. Verkunarháttur tengdur þessari lækkun er ekki þekktur en gæti verið vegna truflunar á virkni flutningsefna fyrir rosuvastatín eingöngu eða ásamt örvun umbrota þess. Þar sem samband á milli útsetningar og verkunar lyfsins er óljóst er mælt með eftirliti með svörun við meðferð (t.d. þéttni kólesteróls).

Warfarín

Við samhliða gjöf eslikarbazepíns asetats 1200 mg einu sinni á dag og warfaríns kom fram lítil (23%) en tölfræðilega marktæk lækkun á útsetningu fyrir S-warfaríni. Engin áhrif komu fram á lyfjahvörf R-warfaríns eða blóðstorknun. Vegna einstaklingsbundins breytileika í milliverkuninni, skal hins vegar fylgjast sérstaklega með INR á fyrstu vikunum eftir að samhliða meðferð með warfaríni og eslikarbazepín asetati er hafin, eða henni hætt.

Digoxín

Engin áhrif komu fram í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, við gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag, á lyfjahvörf digoxíns, sem bendir til þess að eslikarbazepín asetat hafi engin áhrif á P-glýkóflutningspróteinið.

Mónóaminoxidasa hemlar (MAO-hemlar)

Vegna byggingarlegra tengsla eslikarbazepín asetats og þríhringlaga þunglyndislyfja, er milliverkun á milli eslikarbazepíns og MAO-hemla fræðilega hugsanleg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Hætta tengd flogaveiki og flogaveikilyfjum almennt

Sýnt hefur verið fram á að tíðni vansköpunar hjá börnum kvenna með flogaveiki sem nota flogaveikilyf er tvisvar til þrisvar sinnum hærri en þau um það bil 3% sem eru til staðar í almennu þýði. Oftast er greint frá skarði í vör, hjartagöllum og göllum í taugapíplum. Allar konur á barneignaraldri sem taka flogaveikilyf, og einkum konur sem hyggjast verða þungaðar eða eru þungaðar, skulu fá læknisfræðilega sérfræðiráðgjöf um hugsanlega áhættu fyrir föstur af völdum bæði floga og flogaveikilyfjameðferðar. Forðast skal að hætta flogaveikilyfjameðferð skyndilega, þar sem það getur valdið flogum sem gætu haft alvarlegar afleiðingar bæði fyrir konuna og ófædda barnið. Einlyfjameðferð er talin ákjósanlegasti kosturinn til að meðhöndla flogaveiki á meðgöngu þegar mögulegt er vegna þess að meðferð með fleiri flogaveikilyfjum gæti tengst meiri hættu á meðfæddum vansköpunum en einlyfjameðferð, sem fer eftir viðkomandi flogaveikilyfjum.

Greint hefur verið frá taugabroskaröskunum hjá börnum mæðra með flogaveiki sem nota flogaveikilyf. Engar upplýsingar liggja fyrir um eslikarbazepín asetat í tengslum við þessa áhættu.

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur. Eslikarbazepín asetat dregur úr verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Því skal nota aðra virka og örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og til loka yfirstandandi tíðahrings þegar meðferð er hætt. Konur á barneignaraldri ættu að fá ráðgjöf um notkun annarra öruggra getnaðarvarna. Nota skal a.m.k. eina örugga getnaðarvörn (svo sem lykkjuna) eða tvær tegundir getnaðarvarna sem auka öryggi hvor annarrar, þ.m.t. hindrandi getnaðarvörn. Við val á getnaðarvörn skal meta aðstæður í hverju tilviki og tryggja aðkomu sjúklingsins í umræðunni.

Hætta tengd eslikarbazepín asetati

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eslikarbazepín asetats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá Frjósemi, kafla 5.3). Áhættan hjá mönnum (þ.m.t. á alvarlegum meðfæddum vansköpunum, taugabroskaröskunum og öðrum eiturvekunum á æxlun) er ekki þekkt. Ekki skal nota eslikarbazepín asetat á meðgöngu nema ávinningurinn sé talinn vega þyngra en áhættan eftir vandlegt mat á öðrum hugsanlegum meðferðarúrræðum.

Ef konur sem fá eslikarbazepín asetat verða þungaðar eða ætla að verða þungaðar skal notkun Zebinix vandlega endurmetin. Nota ætti lægstu virku skammta og einlyfjameðferð alltaf þegar það er hægt, a.m.k. fyrstu þrjá mánuði meðgöngunnar. Sjúklingar skulu fá ráðgjöf varðandi hugsanlega aukna hættu á fæðingargöllum og boðin fösturskimun.

Eftirlit og forvarnir

Flogaveikilyf geta valdið fólínsýruskort, sem hugsanlega á þátt í að valda fösturskemmdum. Mælt er með töku fólínsýru fyrir og á meðgöngu. Þar sem verkun þessa fæðubótarefnis er ekki sönnuð, er einnig hægt að bjóða konum í viðbótarmeðferð með fólínsýru sértæka fösturgreiningu.

Hjá nýburanum

Greint hefur verið frá blæðingatruflunum hjá nýburum af völdum flogaveikilyfja. Sem varnandi meðferð skal gefa K1 vítamín á síðustu vikum meðgöngu og síðan nýburanum.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort eslikarbazepín asetat/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Eslikarbazepín hefur reynst skiljast út í móðurmjólk í dýrarannsóknunum. Þar sem ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinginn skal brjóstagjöf hætt meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif eslikarbazepín asetats á frjósemi manna. Dýrarannsóknir hafa sýnt skerta frjósemi eftir meðferð með eslikarbazepín asetati (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zebinix hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sumir sjúklingar gætu fundið fyrir svima, svefndruna eða sjóntruflunum, einkum í upphafi meðferðar. Því skal ráðleggja sjúklingum að sú líkamlega og/eða andlega færni þeirra sem nauðsynleg er til að stjórna vélum eða aka gæti verið skert og þeim ráðlagt að gera ekki slíkt fyrir en það liggur fyrir að hæfni þeirra til slíkra verka skerðist ekki.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Í klínískum rannsóknum (viðbótarmeðferð og einlyfjameðferð) fengu 2.434 sjúklingar með staðbundin hlutflog meðferð með eslikarbazepín asetati (1.983 fullorðnir sjúklingar og 451 barn) og 51% þessara sjúklinga fengu aukaverkanir.

Aukaverkanir voru yfirleitt vægar til miðlungi alvarlegar og komu aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar með eslikarbazepín asetati.

Áhætta sem greind hefur verið í tengslum við Zebinix er aðallega skammtaháðar aukaverkanir tengdar lyfjaflokki. Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá í rannsóknum á viðbótarmeðferð með samanburði við lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki og rannsókn á einlyfjameðferð með virkum samanburði sem bar saman eslikarbazepín asetat og karbamazepín með forðaverkun voru sundl, svefnhöfði, höfuðverkur og ógleði. Meirihluti aukaverkana kom fram hjá <3% sjúklinga í öllum meðferðarhópum.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (SCARS), þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (SJS)/eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS) eftir markaðssetningu við meðferð með Zebinix (sjá kafla 4.4).

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eslikarbazepín asetats sem komu fram í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir að lyfið kom á markað eru taldar upp í töflu hér á eftir.

Aukaverkanir voru flokkaðar á eftirfarandi hátt: mjög algengar $\geq 1/10$, algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir tengdar Zebinix sem komu fram í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu.

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Blóðleysi	Blóðflagnafæð, hvítkornafæð
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	
Innkirtlar			Vanstarfsemi skjaldkirtils	
Efnaskipti og næring		Blóðnatríum-	Ójafnvægi blóðsalta, ofþornun,	Heilkenni sem líkist óviðeigandi

		lækkun, minnkuð matarlyst	blóðklóriðlækkun	seytingu þvagstemma vaka (inappropriate ADH secretion like syndrome) með einkennum svefnhöfga, ógleði, sundli, lækkun á osmósupéttni í sermi (blóði), uppköstum, höfuðverk, ruglástandi eða öðrum einkennum frá taugakerfi.
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Geðsjúkdómur, sinnuleysi, þunglyndi, taugaóstyrkur, æsingur, þirringur, athyglisbrestur/ofvi rkni, ruglástand, skapsveiflur, grátur, skynhreyfihömlun, kvíði	
Taugakerfi	Sundl, svefnhöfgi	Höfuðver kur, einbeiting artruflanir , skjálfti, hreyfiglöp , jafnvægis -truflanir	Óeðlileg samhæfing, minnisskerðing, minnisleysi, svefnsækni, sefjun, málstol, tilfinningartruflun, trufluð vöðvaspenna, svefnhöfgi, lyktarglöp, hnykils heilkenni (cerebellar syndrome), krampi, úttaugakvilli, augntin, taltruflanir, tormæli, sviðatilfinning, tilfinningarglöp, mígreni	
Augu		Tvísýni, óskýr sjón	Sjónskerðing, sveiflusýni (oscillopsia), hreyfitruflun í báðum augum, blóðaukning í auga (ocular hyperaemia)	
Eyru og völundarhús		Svimi	Heyrnarskerðing, eyrnasuð	
Hjarta			Hjartsláttarónot, hægsláttur	

Æðar			Háþrýstingur (þ.m.t. háþrýstingskreppa), lágþrýstingur, réttstöðulágþrýstingur, andlitsroði, kuldi í útlimum	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Blóðnasir, brjóstverkur	
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst, niðurgangur	Hægðatregða, meltingartruflanir, magabólga, kviðverkir, munnþurrkur, ópægindi í kvið, þaninn kviður, tannholdsbólga, svartar hægðir, tannverkur	Brisbólga
Lifur og gall			Lifrartruflanir	
Húð og undirhúð		Útbrot	Skalli, þurr húð, ofsviti, roðapöt, húðkvilli, kláði, ofnæmishúðbólga	Eitrunardreplos húðþekju, Stevens- Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og almennum einkennum (DRESS) ofsabjúgur, ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur			Vöðvaverkir, efnaskiptakvilli í beinum, vöðvaþreyta, verkur í útlimum	
Nýru og þvagfæri			Þvagfærasýking	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, truflanir á göngulagi , máttleysi,	Lasleiki, kuldahrollur, bjúgur í útlimum	
Rannsóknaniður stöður		Þyngdar- aukning	Lækkun blóðþrýstings, þyngdartap, hækkun blóðþrýstings, blóðnatríumlækkun , blóðklóríðlækkun, osteókal sín hækkun, lækkuð blóðkornaskil, lækkun blóðrauða, hækkun lifrarensíma	
Áverkar, eitranir			Lyfjaeitrun, byltur,	

og fylgikvillar aðgerðar			hitabruni	
-----------------------------	--	--	-----------	--

Lýsing á völdum aukaverkunum

Augu og taugakerfi

Hjá sjúklingum í samhliða meðferð með karbamazepín og eslikarbazepín asetati í rannsóknum með samanburði við lyfleysu komu eftirfarandi aukaverkanir fram: tvísýni (11,4% einstaklinga sem fengu karbamazepín samhliða, 2,4% einstaklinga sem ekki fengu karbamazepín samhliða), óeðlileg samhæfing (6,7% samhliða karbamazepíni, 2,7% án karbamazepíns samhliða) og sundl (30,0% samhliða karbamazepíni, 11,5% án karbamazepíns samhliða), sjá kafla 4.5.

PR bil

Noktun eslikarbazepín asetats tengist lengingu á PR bili. Aukaverkanir tengdar lengingu PR bils (t.d. gátta- sleglarof, yfirlið, hægláttur) gætu komið fram.

Aukaverkanir tengdar lyfjaflokki

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir svo sem beinmergsbæling, bráðafnæmisviðbrögð, almennur helluroði eða alvarlegar hjartsláttartruflanir komu ekki fram í rannsóknunum með samanburði við lyfleysu í flogaveikíaætluninni fyrir eslikarbazepín asetati. Hins vegar hefur verið greint frá þeim fyrir oxkarbazepín. Því er ekki hægt að útiloka að þær komi fram við meðferð með eslikarbazepín asetati.

Tilkynnt hefur verið um minnkun steinefna í beinum, beinrýrð, beinþynningu og brot hjá sjúklingum í langtíma meðferð með flogaveikilyfjunum karbamazepíni og oxkarbazepíni, sem eru byggingafræðilega skyld. Verkunarmáti á efnaskipti beina er ekki þekktur.

Börn

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu á sjúklingum á aldrinum 2 til 18 ára með hlutaflog (238 sjúklingar meðhöndlaðir með eslikarbazepín asetati og 189 með lyfleysu) fengu 35,7% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með eslikarbazepín asetati og 19% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar hjá hópnum sem var meðhöndlaður með eslikarbazepín asetati voru tvísýni (5,0%), svefnhöfði (8,0%) og uppköst (4,6%).

Aukaverkanir af völdum eslikarbazepín asetats eru venjulega svipaðar hjá öllum aldurshópum. Hjá aldurshópnum 6 til 11 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá fleiri en tveimur sjúklingum sem fengu eslikarbazepín asetati tvísýni (9,5%), svefnhöfði (7,4%), sundl (6,3%), krampar (6,3%) og ógleði (3,2%); hjá aldurshópnum 12 til 18 ára voru það svefnhöfði (7,4%), uppköst (4,2%), tvísýni (3,2%) og þreyta (3,2%). Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi Zebinix hjá börnum á aldrinum 6 ára og yngri.

Öryggi í tengslum við eslikarbazepín asetati reyndist venjulega svipað hjá börnum og fullorðnum nema hvað varðar æsing (algengar, 1,3%) og kviðverk (algengar, 2,1%) sem voru algengari hjá börnum en fullorðnum. Sundl; svefnhöfði; svimi; máttleysi; truflanir á göngulagi; skjálfti; hreyfiglöp; jafnvægistruflanir; óskýr sjón; niðurgangur; útbrot og blóðnatríumlækkun voru síður algengar hjá börnum en hjá fullorðnum. Aðeins var tilkynnt um ofnæmishúðbólgu (sjaldgæfar, 0,8%) hjá börnum.

Gögn um langtímaöryggi hjá börnum, sem fengin voru úr opinni framlengingu III. stigs rannsóknarinnar, voru í samræmi við þekkt öryggissnið lyfsins og komu engar nýjar niðurstöður fram sem vörðuðu öryggi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni sem sést hafa eftir ofskömmtun eslikarbazepín asetats eru einkum tengd einkennum frá miðtaugakerfi (t.d. hvers kyns flog, flogafár (status epilepticus)) og hjartakvillar (t.d. hjartsláttartruflanir). Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Veita skal viðeigandi einkennabundna stuðningsmeðferð. Umbrotsefni eslikarbazepín asetats er hægt að hreinsa með blóðskilun á árangursríkan hátt, ef nauðsyn krefur (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, karboxamíðafleiður, ATC flokkur: N03AF04.

Verkunarháttur

Verkunarháttur eslikarbazepín asetats er ekki þekktur nákvæmlega. Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir *in vitro* benda hins vegar til að bæði eslikarbazepín asetat og umbrotsefni þess auki stöðugleika óvirkra spennustýrðra natríum ganga, komi í veg fyrir að þau fari aftur í virkt ástand og hindri þannig endurtekin taugaboð.

Lyfhrif

Eslikarbazepín asetat og virk umbrotsefni þess komu í veg fyrir þróun floga í forklínískum líkönum til að spá fyrir um krampaleysandi verkun hjá mönnum. Lyfjafræðileg verkun eslikarbazepín asetats hjá mönnum er aðallega fyrir tilstilli virka umbrotsefnisins eslikarbazepíns.

Verkun

Fullorðnir

Sýnt hefur verið fram á verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð í fjórum 3. stigs tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá 1.703 slembiröðuðum fullorðnum sjúklingum með hlutaflog sem ekki hefur tekist að stjórna með einu til þremur flogaveikilyfjum samhliða. Samhliða notkun oxkarbazepíns og felbamats var ekki leyfð í þessum rannsóknum. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem voru 400 mg (aðeins í rannsóknum 301 og 302), 800 mg og 1200 mg einu sinni á dag. Eslikarbazepín asetat 800 mg einu sinni á dag og 1200 mg einu sinni á dag voru marktækt virkari en lyfleysa við að lækka tíðni floga á 12 vikna viðhaldstímabili. Hlutfall einstaklinga með $\geq 50\%$ lækun (1581 greindur) í tíðni floga í öllum 3. stigs rannsóknunum var 19.3% fyrir lyfleysu, 20.8% fyrir eslikarbazepín asetat 400 mg, 30.5% fyrir eslikarbazepín asetat 800 mg og 35.3% fyrir eslikarbazepín asetat 1200 mg á dag.

Sýnt hefur verið fram á verkun eslikarbazepín asetats við einlyfjameðferð í tvíblindri rannsókn með virkum samanburði (karbamazepín með forðaverkun), sem 815 slembiröðuðir, fullorðnir sjúklingar með nýgreind staðbundin hlutaflog tóku þátt í. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem voru 800 mg, 1.200 mg og 1.600 mg, einu sinni á dag. Skammtar virka samanburðarlýfsins karbamazepíns með forðaverkun voru 200 mg, 400 mg og 600 mg, tvisvar á dag. Öllum einstaklingum var slembiröðuð á minnstu skammta og skammtar voru aðeins auknir hjá þeim einstaklingum sem fengu flog. Af 815 slembiröðuðum sjúklingunum fékk 401 sjúklingur meðferð með eslikarbazepín asetati einu sinni á dag [271 sjúklingur (67,6%) héldu áfram á 800 mg skammti, 70 sjúklingar (17,5%) héldu áfram á 1.200 mg skammti og 60 sjúklingar (15,0%) fengu meðferð með 1.600 mg]. Í aðalgreiningunni á verkun þar sem þeir sem hættu þátttöku voru skilgreindir án svörunar voru 71,1% einstaklinga flokkaðir sem án floga í eslikarbazepín asetat hópnum og 75,6% í hópnum sem fékk karbamazepín með forðaverkun á 26 vikna matstímabilinu (meðalmunur á áhættu -4,28%, 95% öryggisbil: [-10,3; 1,74]. Áhrif meðferðar sem komu fram á 26 vikna matstímabilinu viðhélldust í 1 árs meðferð þar sem 64,7% einstaklinga sem fengu eslikarbazepín asetat og 70,3% einstaklinga sem fengu karbamazepín með forðaverkun voru flokkaðir sem án floga (meðalmunur á áhættu -5,46%, 95% öryggisbil: [-11,88; 0,97]. Í greiningunni á meðferðarbresti (hættu á flogum) á grundvelli greiningar á tíma að tilviki (Kaplan Meier greining og Cox aðhvarf), var Kaplan-Meier mat á hættu á flogum í lok matstímabilsins 0,06 fyrir karbamazepín og 0,12 fyrir eslikarbazepín asetat og við lok 1 árs hafði

áhætta aukist í 0,11 fyrir karbamazepín og 0,19 fyrir eslikarbazepín asetat ($p=0,0002$).

Eftir 1 ár voru líkur á að einstaklingar hættu þátttöku, annaðhvort af völdum aukaverkana eða skorts á verkun, 0,26 fyrir eslikarbazepín asetat og 0,21 fyrir karbamazepín með forðaverkun. Verkun eslikarbazepín asetats við skipti yfir á einlyfjameðferð var metin í 2 tvíblindum, slembuðum samanburðarrannsóknnum hjá 365 fullorðnum sjúklingum með staðbundin hlutaflog. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem voru 1.200 og 1.600 mg einu sinni á dag. Hlutfall þeirra sem fengu engin flog allt 10 vikna einlyfjameðferðartímabilið var 7,6% (1.600 mg) og 8,3% (1.200 mg) í annarri rannsókninni og 10,0% (1.600 mg) og 7,4% (1.200 mg) í hinni.

Aldraðir

Öryggi og verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð gegn hlutaflogum hjá öldruðum sjúklingum voru metin í einni 26 vikna rannsókn, án samanburðar, hjá 72 öldruðum (≥ 65 ára að aldri). Samkvæmt upplýsingunum er nýgengi aukaverkana hjá þessu þýði (65,3%) svipuð og hjá almenna þýðinu sem tók þátt í tvíblindu rannsóknunum á flogaveiki (66,8%). Algengustu aukaverkanirnar voru sundl (12,5% einstaklinga), svefnhöfði (9,7%), þreyta, krampar og blóðnatríumlækkun (allar 8,3%), nefkoksþólga (6,9%) og sýking í efri hluta öndunarvegna (5,6%). Alls luku 50 af þeim 72 einstaklingum sem hófu rannsóknina 26 vikna meðferðinni, sem samsvarar 69,4% af heildarþátttöku (sjá upplýsingar um notkun hjá öldruðum í kafla 4.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um einlyfjameðferð hjá öldruðum. Aðeins fáir einstaklingar ($N=27$) eldri en 65 ára fengu meðferð með eslikarbazepín asetati í rannsókn á einlyfjameðferð.

Börn

Öryggi og verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð gegn hlutaflogum hjá börnum voru metin í einni II. stigs rannsókn hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára ($N=123$) og einni III. stigs rannsókn hjá börnum á aldrinum 2 til 18 ára ($N=304$). Báðar rannsóknirnar voru tvíblindar og með samanburði við lyfleysu með viðhaldstímabili sem stóð 8 vikur (rannsókn 208) og 12 vikur (rannsókn 305), í þessari röð. Ennfremur var síðar bætt við rannsókn 208 tveimur opnum langtímaframlengingum (1 ár í hluta II og 2 ár í hluta III) og við rannsókn 305 var síðar bætt fjórum opnum langtímaframlengingum (1 ár í hluta II, III og IV og 2 ár í hluta V). Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem námu 20 og 30 mg/kg/dag og allt að 1.200 mg/dag að hámarki. Markskammturinn var 30 mg/kg í rannsókn 208 og 20 mg/kg í rannsókn 305. Skammta mátti aðlaga samkvæmt þöli og svörum við meðferð.

Í tvíblindu hluta II. stigs rannsóknarinnar var mat á verkun annað markmið. Meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga frá upphafi að viðhaldstímabili var marktækt ($p<0,001$) meiri með eslikarbazepín asetati (-34,8%) en með lyfleysu (-13,8%). Fjörtíu og tveir sjúklingar (50,6%) í eslikarbazepín asetat hópnum sýndu svörum ($\geq 50\%$ lækkun á staðlaðri tíðni floga) samanborið við 10 sjúklinga (25,0%) í lyfleysuhópnum og þessi munur var marktækur ($p=0,009$).

Í tvíblindu hluta III. stigs rannsóknarinnar var meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga með eslikarbazepín asetati (-18,1% samanborið við grunnigildi) önnur en hvað varðar lyfleysu (-8,6% samanborið við grunnigildi) en það var ekki tölfræðilega marktækt ($p=0,2490$). Fjörtíu og einn sjúklingur (30,6%) í eslikarbazepín asetat hópnum sýndi svörum ($\geq 50\%$ lækkun á staðlaðri tíðni floga) samanborið við 40 sjúklinga (31,0%) í lyfleysuhópnum, sem reyndist ekki marktækur munur ($p=0,9017$). Eftirágreiningar hjá undirhópnum III. stigs rannsóknarinnar voru gerðar á lagskiptum aldurshópum og fyrir eldri en 6 ára og skammtastærðum. Hjá börnum eldri en 6 ára sýndu 36 sjúklingar (35,0%) svörum samanborið við 29 sjúklinga (30,2%) í lyfleysuhópnum ($p=0,4759$) og meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga var meiri ($p=0,0478$) í eslikarbazepín asetat hópnum í samanburði við lyfleysu (-24,4% samanborið við -10,5%); munurinn var hins vegar ekki tölfræðilega marktækur ($p=0,1040$). Alls voru skammtar hjá 39% sjúklinga í rannsókn 305 auknir að hámarksskammti (30 mg/kg/dag). Meðal þessara sjúklinga, að frátöldum sjúklingum 6 ára og yngri sýndu 14 (48,3%) sjúklingar í eslikarbazepín asetat hópnum og 11 (30,6%) sjúklingar í lyfleysuhópnum svörum ($p=0,1514$). Þó áreiðanleiki þessara eftirágreininga sé takmarkaður, benda gögnin til þess að stærðargráða áhrifanna tengist aldri og skammtastærð.

Í 1 árs opinni framlengingu III. stigs rannsóknarinnar (hluta II) (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), N=225) var heildarhlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð 46,7% (jókst jafnt og þétt úr 44,9% (vikur 1-4) í 57,5% (vikur >40)). Heildarmiðgildi staðlaðrar flogatíðni (total median standardised seizure frequency) var 6,1 (minnkaði úr 7,0 (vikur 1-4) í 4,0 (vikur >40)), sem leiddi til þess að miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá gildi á upphafstímabilinu var -46,7%). Miðgildi hlutfallslegrar breytingar var hærra í fyrri hópnum sem fékk lyfleysu (-51,4%) en í fyrri hópnum sem fékk ESL (-40,4%). Hlutfall sjúklinga þar sem sjúkdómurinn versnaði (jókst um $\geq 25\%$) miðað við upphafstímabilið var 14,2%.

Í 3 opnum framlengingum (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), N=148) var heildarhlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð 26,6% borið saman við upphafsgildi í hlutum III–V (þ.e. síðustu 4 vikurnar í hluta II). Heildarmiðgildi staðlaðrar flogatíðni var 2,4 (sem leiddi til þess að miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá upphafsgildi í hlutum III–V var -22,9%). Miðgildi hlutfallslegrar minnkunar í hluta I var hærra hjá sjúklingum sem fengu ESL (-25,8%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (-16,4%). Heildarhlutfall sjúklinga þar sem sjúkdómurinn versnaði (jókst um $\geq 25\%$) miðað við upphafsgildi í hlutum III–V var 25,7%.

Af þeim 183 sjúklingum sem luku I. og II. hluta rannsóknarinnar voru 152 sjúklingar teknir inn í hluta III. Af þeim höfðu 65 sjúklingar fengið ESL og 87 sjúklingar fengið lyfleysu í tvíblindum hluta rannsóknarinnar. 14 sjúklingar (9,2%) luku opinni meðferð með ESL í hluta V. Algengasta ástæða fyrir því að sjúklingar hættu þátttöku í einhverjum hluta rannsóknarinnar var ósk bakhjarls rannsóknarinnar (30 sjúklingar í hluta III [19,7% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta III], 9 í hluta IV [9,6% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta IV] og 43 í hluta V [64,2% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta V]).

Að teknu tilliti til takmarkana ganga úr opnum rannsóknum án samanburðar hélst langtímasvörun við eslikarbazepín asetati óbreytt á heildina litið í opnum hlutum rannsóknarinnar.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zebinix hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð gegn flogaveiki með hlutaflogum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eslikarbazepín asetati er að verulegu leyti breytt í eslikarbazepín. Eftir inntöku helst þéttni eslikarbazepín asetats í plasma yfirleitt undir magngreiningarmörkum. $C_{\max}$ fyrir eslikarbazepín næst 2 til 3 klst. eftir inntöku ($T_{\max}$). Gera má ráð fyrir miklu aðgengi vegna þess að magn umbrotsefna sem finnst í þvagi svarar til meira en 90% af skammti eslikarbazepín asetats.

Aðgengi (AUC og $C_{\max}$) eslikarbazepíns er sambærilegt hvort sem taflan er mulin og blandað við eplamauk og tekin inn með vatni eða taflan er tekin inn heil.

Dreifing

Próteinbinding eslikarbazepíns í plasma er tiltölulega lítil (<40%) og óháð þéttni. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að warfarín, díazepam, digoxín, fenýtóín og tolbutamíð höfðu ekki marktæk áhrif á próteinbindingu í plasma. Návist eslikarbazepíns hafði ekki marktæk áhrif á bindingu warfaríns, díazepam, digoxíns, fenýtóíns og tolbutamíðs.

Umbrot

Eslikarbazepín asetat er umbrotið hratt og að verulegu marki í virka aðalumbrotsefnið eslikarbazepín með vatnsrofi í fyrstu umferð um lifur. Jafnvægisþéttni í plasma er náð eftir 4 til 5 daga við skömmtun einu sinni á dag, sem er í samræmi við virkan helmingunartíma á bilinu 20-24 klst. Í rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum og fullorðnum sjúklingum með flogaveiki, virtist helmingunartími eslikarbazepín vera annars vegar 10-20 klst. og hins vegar 13-20 klst. Minniháttar umbrotsefni í plasma eru R-líkarbazepín og oxkarbazepín, sem sýnt var fram á að væru virk og einnig eslikarbazepín asetat, R-líkarbazepín, og oxkarbazepín tengd glúkúrónsýru.

Eslikarbazepín asetat hefur ekki áhrif á eigin umbrot eða úthreinsun.

Eslikarbazepín er veikur CYP3A4 virkir og hefur hindrandi eiginleika gagnvart CYP2C19 (eins og kemur fram í kafla 4.5).

Í rannsóknum með eslikarbazepíni í nýjum lifrarfrumum úr mönnum kom fram væg virkjun glúkúróníðtengingar fyrir tilstilli UGT1A1.

Brotthvarf

Umbrotsefni eslikarbazepín asetats eru skilin út úr blóðrásinni aðallega með útskilnaði um nýru, óbreytt og glúkúróníðtengd. Eslikarbazepín og glúkúróníð þess svara alls til yfir 90% af öllum umbrotsefnum sem skilin eru út í þvagi, um tveir þriðju í óbreyttu formi og einn þriðji glúkúróníðtengdur.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats eru línuleg og skammtaháð á bilinu 400-1200 mg bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats verða ekki fyrir áhrifum hjá öldruðum sjúklingum með kreatínín úthreinsun > 60 ml/mín (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Umbrotsefni eslikarbazepín asetats eru skilin út úr blóði aðallega með útskilnaði um nýru. Rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með væga til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi sýndi að úthreinsun er háð nýrnastarfsemi. Skammtaáðlögun er ráðlögð meðan á meðferð með Zebinix stendur hjá sjúklingum, fullorðnum og börnum eldri en 6 ára, með kreatínín úthreinsun < 60 ml/mín (sjá kafla 4.2).

Ekki er mælt með notkun eslikarbazepín asetats handa börnum á aldrinum 2 til 6 ára. Á þessum aldri hefur innri virkni brotthvarfsferlisins enn ekki náð fullum þroska.

Blóðskilun fjarlægir umbrotsefni eslikarbazepín asetats úr plasma.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahlvörf og umbrot eslikarbazepín asetats voru metin hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á lifrastarfsemi eftir endurtekna skammta til inntöku. Miðlungi mikil skerðing á lifrastarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats. Engin skammtaáðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2). Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi.

Kyn

Rannsóknir hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum sýndu að kyn hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf eslikarbazepíns asetats.

Börn

Eslikarbazepín asetat umbreytist verulega yfir í eslikarbazepín, líkt og hjá fullorðnum. Gildi eslikarbazepín asetats í blóðvökva haldast venjulega neðan við magngreiningarmörk í kjölfar inntöku. C_{max} gildi eslikarbazepíns er náð 2 til 3 klst. eftir skömmtun (t_{max}). Líkamsþyngd reyndist hfa áhrif á dreifingarrúmmál og úthreinsun. Ekki var heldur hægt að útiloka hlutverk aldurs óháð líkamsþyngd hvað varðar úthreinsun eslikarbazepín asetats, sérstaklega hjá yngsta aldurshópnum (2-6 ára).

Börn 6 ára og yngri

Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum gefa til kynna að hjá undirhópi barna á aldrinum 2 til 6 ára sé þörf á skömmtum sem nema 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag til þess að ná útsetningu sem jafngildir

meðferðarskömmtum sem nema 20 og 30 mg/kg/dag hjá börnum eldri en 6 ára.

Börn eldri en 6 ára

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum gefa til kynna að sambærileg útsetning fyrir eslikarbazepíni komi fram á bilinu 20 til 30 mg/kg/dag hjá börnum sem eru eldri en 6 ára og hjá fullorðnum með 800 til 1200 mg eslikarbazepín asetati einu sinni á dag, í þessari röð (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem komu fram í dýrarannsóknunum urðu við útsetningu sem var töluvert lægri en útsetning fyrir eslikarbazepíni (virka aðalumbrotsefni eslikarbazepín asetats) við klíniska notkun. Öryggismörk byggð á samanburði á útsetningu liggja því ekki fyrir.

Vísbendingar um eiturvefnað á taugar kom fram í rannsóknum á eiturvefnunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, en kom ekki fram í rannsóknum hjá músunum eða hundum og er í samræmi við versnun sjálfvakins, langvinns, framsækens nýrnasjúkdóms hjá þessari tegund.

Vefjaauki í lifrablöðum (liver centrilobular hypertrophy) kom fram í rannsóknum á eiturvefnunum við endurtekna skammta hjá músunum og rottum og aukin tíðni lifraræxla kom fram í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músunum; þessar niðurstöður eru í samræmi við örvun ensíma lifrafrymisagna, áhrif sem ekki hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengið hafa eslikarbazepín asetat.

Rannsóknir á ungum dýrum

Í rannsóknum á endurteknum skömmum hjá ungum hundum reyndust eiturvefanir sambærilegar og fram kom hjá fullorðnum dýrum. Í rannsókn sem stóð í 10 mánuði varð vart við minnkun steinefnaforða í beinum, beinsvæðis og/eða beinþéttni í lendaliðum og/eða lærlegg við stóra skammta hjá kvendýrum og við útsetningu sem var minni en klínísk útsetning fyrir eslikarbazepíni hjá börnum.

Rannsóknir á eiturvefnunum á erfðaeftni með eslikarbazepín asetati benda ekki til sérstakrar hættu fyrir menn.

Vart varð við skerta frjósemi hjá kvenkyns rottum; fækkun hreiðrana og lifandi fósturvísa sem kom fram í frjóseminrannsókn á músunum kann einnig að gefa til kynna áhrif á frjósemi kvendýra, en ekki var framkvæmt mat á fjölda gulbúa. Eslikarbazepín asetat olli ekki fósturskemmandi áhrifum hjá rottum eða kanínum en olli frávikum á beinagrind hjá músunum. Vart varð við seinkaða beinmyndun, minnkaða fósturþyngd og aukningu minniháttar frávika í beinagrind og iðrum við skammta sem ollu eiturvefnunum á móður í rannsóknum á eiturvefnunum á fóstur hjá músunum, rottum og kanínum. Vart varð við seinkaðan kynþroska hjá F1-kynslóðinni í rannsóknum við og eftir fæðingu hjá músunum og rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Póvídón K 29/32
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál /álþynnur eða PVC/álþynnur í pappaöskjum sem innihalda 7, 14 eða 28 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/001-006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21 apríl 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 janúar 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Zebinix 600 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 600 mg af eslikarbazepín asetati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar ílangar töflur, merktar með 'ESL 600' á annarri hliðinni og með deiliskoru á hinni, 17,3 mm að lengd. Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zebinix er ætlað sem:

- einlyfjameðferð við staðbundnum hlutaflogum, með eða án síðkominna krampaalfloga hjá fullorðnum með nýgreinda flogaveiki;
- viðbótarmeðferð hjá fullorðnum, unglingum og börnum eldri en 6 ára, með staðbundin hlutaflog, með eða án síðkominna krampaalfloga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Zebinix má nota sem einlyfjameðferð eða sem viðbót við yfirstandandi meðferð við krömpum. Ráðlagður upphafsskammtur er 400 mg einu sinni á dag, sem skal auka í 800 mg einu sinni á dag eftir eina eða tvær vikur. Skammtinn má hækka í 1200 mg einu sinni á dag, í samræmi við einstaklingsbundna svörun. Sumir sjúklingar í einlyfjameðferð gætu notið ávinnings af skammti sem er 1.600 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum að því tilskildu að nýrnastarfsemi sé ekki skert. Vegna mjög takmarkaðra upplýsinga um einlyfjameðferð með 1.600 mg skammti hjá öldruðum er þessi skammtur ekki ráðlagður fyrir þennan hóp.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga, fullorðinna og barna eldri en 6 ára, með skerta nýrnastarfsemi og aðlaga skammtinn samkvæmt kreatínínúthreinsun (CL_{CR}) á eftirfarandi hátt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/mín: Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg
- $CL_{CR} 30$ - 60 ml/mín: Upphafsskammtur er 200 mg (eða 5 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára) einu sinni á dag eða 400 mg (eða 10 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára) annan hvern dag í 2 vikur, fylgt eftir með 400 mg skammti einu sinni á dag (eða 10 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára). Skammta má hins vegar hækka, samkvæmt einstaklingsbundinni svörun
- $CL_{CR} < 30$ ml/mín: Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á

nýrnastarfsemi vegna ófullnægjandi gagna.

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Lyfjahvörf eslikarbazepín asetats hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2) og notkun því ekki ráðlögð hjá þannig sjúklingum.

Börn

Börn eldri en 6 ára

Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg/kg/dag einu sinni á dag. Auka skal skömmtun vikulega eða tvisvar í viku í skrefum sem nema 10 mg/kg/dag upp í 30 mg/kg/dag, byggt á svörun hvers einstaklings. Hámarks skammtur er 1.200 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.1).

Börn með líkamsþyngd sem nemur ≥ 60 kg

Börnum með líkamsþyngd sem nemur 60 kg eða meira skal gefa sama skammt og fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eslikarbazepín asetats hjá börnum 6 ára og yngri. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Zebinix má taka með eða án fæðu.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst heilar töflur er hægt að mylja töflurnar og blanda þeim við vatn eða mjúka fæðu, svo sem eplamauk, strax fyrir notkun og taka þær inn þannig.

Skipt um lyfjaform

Samkvæmt samanburði á aðgengi lyfsins í töflum og dreifu er hægt að skipta úr einu lyfjaforminu yfir í annað fyrir sjúklinga.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum karboxamíðafleiðum (t.d. karbamazepíni, oxkabazepíni) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Gátta- sleglarof af annarri eða þriðju gráðu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjálfsvígshugsanir

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum í meðferð með virkum efnum gegn flogaveiki vegna ýmissa ábendinga. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirliggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun eslikarbazepín asetats. Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkenni um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun.

Sjúkdómar í taugakerfi

Eslikarbazepín asetat hefur verið tengt aukaverkunum á miðtaugakerfi, svo sem svima og svefndruna, sem gæti valdið því að fólk slasi sig oftar.

Önnur varnaðarorð og varúðarreglur

Ef hætta á notkun Zebinix, er ráðlagt að gera það smám saman, til að lágmarka hættu á aukinni tíðni floga.

Viðbrögð í húð

Útbrot komu fram sem aukaverkun hjá 1,2% af heildarþýði sem meðhöndlað var með eslikarbazepín asetati í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með flogaveiki. Tilkynnt hefur verið um tilvik ofsakláða og ofsabjúgs hjá sjúklingum sem taka Zebinix. Ofsabjúgur í tengslum við ofnæmi/bráðafnæmisviðbrögð ásamt bjúg í barkakýli getur verið lífshættulegur. Ef einkenni ofnæmis koma fram verður tafarlaust að hætta notkun Zebinix og hefja aðra meðferð.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (SCARS), þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (SJS)/eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaútbrot með eosínfíklafjöld og almennum einkennum (DRESS) sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, eftir markaðssetningu við meðferð með Zebinix. Þegar ávísun er fyrirhuguð skal upplýsa sjúklinga um einkennin og fylgjast vel með þeim m.t.t. viðbragða í húð. Ef einkenni sem benda til þessara aukaverkana koma fram, skal tafarlaust hætta meðferð með Zebinix og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á). Ef sjúklingar hafa fengið slíkar aukaverkanir má aldrei hefja meðferð með Zebinix á ný hjá þessum sjúklingum.

HLA-B*1502 samsæta - hjá Han Kínverjum, Tælendingum og öðrum Asíuþjóðum

Sýnt hefur verið fram á að HLA-B*1502 samsæta í einstaklingum frá Kína (Han Kínverjum) og Tælandi tengist verulega hættu á að fá alvarleg viðbrögð í húð, þekkt sem Stevens-Johnson heilkenni, við meðferð með karbamazepíni. Efnafræðileg bygging eslikarbazepín asetats er svipuð byggingu karbamazepíns og hugsanlegt er að sjúklingar sem eru jákvæðir fyrir HLA-B*1502 eigi einnig á hættu að fá Stevens-Johnson heilkenni eftir meðferð með eslikarbazepín asetati. Algengi HLA-B*1502 samsætubera er um 10% hjá Han Kínverjum og Tælendingum. Alltaf ætti að skima fyrir þessari samsætu hjá Han Kínverjum og Tælendingum þegar það er mögulegt áður en meðferð með karbamazepíni eða efnafræðilega skyldum virkum efnum er hafin. Ef sjúklingar af þessum uppruna eru jákvæðir fyrir HLA-B*1502 samsætu, má íhuga notkun eslikarbazepín asetats ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta.

Vegna algengi þessarar samsætu hjá öðrum Asíuþjóðum (t.d. yfir 15% í Filippseyjum og Malasíu), skal íhuga erfðaræðilegar prófanir fyrir HLA-B*1502 hjá áhættuhópum.

HLA-A*3101 samsæta - hjá einstaklingum frá Evrópu og Japönum

Einhverjar upplýsingar benda til að HLA-A*3101 tengist aukinni hættu á aukaverkunum í húð af völdum karbamazepíns, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju, DRESS (Drug rash with eosinophilia), eða ekki eins alvarlegur bráður útbreiddur húðroði með útbrotum í formi lítilla graftarfylltra blaðra (AGEP) og dröfnuðruúbrot hjá einstaklingum af evrópskum uppruna og Japönum.

Tíðni HLA-A*3101 samsætunnar er mjög mismunandi milli kynstofna. Algengi HLA-A*3101 samsætunnar er 2 til 5% í evrópskum þýðum og um 10% hjá Japönum.

Ef HLA-A*3101 samsætan er til staðar getur hættu á viðbrögðum í húð af völdum karbamazepíns (yfirleitt ekki alvarlegum) aukist úr 5,0% í almennu þýði í 26,0% hjá einstaklingum sem eiga ættir að rekja til Evrópu, ef hún er ekki til staðar getur hættu hins vegar minnkað úr 5,0% í 3,8%.

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að ráðleggja skimun fyrir HLA-A*3101 áður en meðferð er hafin með karbamazepíni eða öðrum efnafræðilega skyldum lyfjum.

Hjá sjúklingum af evrópskum eða japönskum uppruna, sem vitað er að eru jákvæðir fyrir HLA-A*3101 samsætunni, má íhuga notkun karbamazepíns eða efnafræðilegra skyldra lyfja ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta.

Blóðnatríumlækkun

Greint hefur verið frá blóðnatríumlækkun sem aukaverkun hjá 1,5% sjúklinga í meðferð með Zebinix. Blóðnatríumlækkun er í flestum tilvikum einkennalaus, hins vegar geta fylgt henni klínísk einkenni svo sem versnandi flog, rugl, skert meðvitund. Tíðni blóðnatríumlækkunar jókst við hækkun skammts af eslikarbazepín asetati. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm fyrir, sem veldur blóðnatríumlækkun, eða hjá sjúklingum í samhliða meðferð með lyfjum sem geta sjálf valdið blóðnatríumlækkun (t.d. þvagræsilyfjum, desmópressíni, karbamazepíni), ætti að kanna þéttni natríums í sermi fyrir og meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur. Einnig ætti að mæla þéttni natríums í sermi ef klínísk einkenni blóðnatríumlækkunar koma fram. Auk þessa skal mæla þéttni natríums við reglubundnar rannsóknir. Ef klínískt mikilvæg blóðnatríumlækkun kemur fram skal hætta notkun eslikarbazepín asetats.

PR bil

Lengingar á PR bili hafa komið fram í klínískum rannsóknum á eslikarbazepín asetati. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sjúkdóma (t.d. lága þéttni týroxíns, leiðslutruflanir í hjarta), eða við samhliða notkun lyfja, sem vitað er að tengjast lengingu PR bils.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi og aðlaga skal skamtinn að kretatínínúthreinsun (sjá kafla 4.2). Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með $CL_{CR} < 30$ ml/mín vegna skorts á gögnum.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem klínísk gögn takmarkast við sjúklinga með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og gögn varðandi lyfjahvörf og klínísk gögn vantar fyrir sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, skal gæta varúðar við notkun eslikarbazepín asetats hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og hún er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Eslikarbazepín asetati er að verulegu leyti umbreytt í eslikarbazepín, sem hverfur brott aðallega með glúkúróníðsamtengingu. *In vitro* er eslikarbazepín, vægur virkir CYP3A4 og UDP-glúkúrónýl transferasa. *In vivo* sýndi eslikarbazepín örvandi áhrif á umbrot lyfja sem aðallega hverfa brott með umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastatín). Því gæti þurft að hækka skammtinn af lyfjum sem eru umbrotin aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, við notkun samhliða eslikarbazepín asetati.

Eslikarbazepín gæti því *in vivo* haft örvandi áhrif á umbrot lyfja sem aðallega hverfa brott með samtengingu fyrir tilstilli UDP-glúkúrónýl transferasa. Við upphaf eða lok meðferðar með Zebinix eða við breytingar á skömmtum, getur það tekið 2 til 3 vikur að ná hinu nýja marki ensímvirkni. Þessa töf þarf að hafa í huga þegar Zebinix er notað rétt fyrir eða samhliða öðrum lyfjum sem krefjast skammtaáðlögunar við gjöf samhliða Zebinix. Eslikarbazepín hefur hindrandi eiginleika gagnvart CYP2C19. Milliverkanir geta þannig komið fram við samhliða gjöf hárre skammta af eslikarbazepín asetati og lyfja sem eru umbrotin aðallega af CYP2C19 (t.d. fenýtóín).

Milliverkanir við önnur flogaveikilyf

Karbamazepín

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, leiddi samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 800 mg einu sinni á dag og karbamazepíns 400 mg tvisvar á dag til 32% meðallækkunar í útsetningu fyrir virka umbrotsefninu eslikarbazepíni, líklegast af völdum örvunar á samtengingu við glúkúróníð. Engin breyting varð á útsetningu fyrir karbamazepíni eða umbrotsefni þess, karbamazepín-epoxíði kom fram. Skammtinn af eslikarbazepín asetati gæti þurft að hækka í samræmi við einstaklingsbundna svörun ef það er notað samhliða karbamazepíni. Niðurstöður úr rannsóknum hjá sjúklingum sýndu að samhliða meðferð jók hættuna á eftirfarandi aukaverkunum: tvisýni, óeðlileg samhæfing og sundl. Ekki er hægt að útiloka hættu á aukningu annarra sértækra aukaverkana af völdum samhliða notkunar karbamazepíns og eslikarbazepín asetats.

Fenýtóín

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, leiddi samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag og fenýtóíns til 31-33% meðallækkunar á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu eslikarbazepíni, líklegast vegna örvunar glúkúróníðtengingar og 31-35% meðallækkunar á útsetningu fyrir fenýtóíni, líklegast vegna hindrunar CYP2C19. Því gæti þurft að hækka skammtinn af eslikarbazepín asetati og lækka skammtinn af fenýtóíni, samkvæmt einstaklingsbundinni svörun.

Lamótrigín

Glúkúróníðtenging er megin umbrotsferill bæði eslikarbazepíns og lamótrigíns og því mætti búast við

milliverkun. Rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum með eslikarbazepín asetati 1200 mg einu sinni á dag sýndi að meðaltali væga lyfjahvarfamilliverkun (útsetning lamótrigíns lækkaði um 15%) á milli eslikarbazepín asetats og lamótrigíns og því er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg. Vegna einstaklingsbundins breytileika gætu áhrifin hins vegar haft klínísku þýðingu hjá sumum einstaklingum.

Tópíramat

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum olli samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag og tópiramats ekki neinni marktækri breytingu á útsetningu fyrir eslikarbazepíni, en 18% lækkun á útsetningu fyrir tópiramati, líklegast vegna skerts aðgengis tópiramats. Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.

Valpróat og levetíracetam

Greining á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki, í 3. stigs rannsóknnum bendir til að samhliða gjöf valpróats eða levetíracetams hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir eslikarbazepíni, en það hefur ekki verið staðfest með hefðbundnum rannsóknum á milliverkunum.

Oxkarbazepín

Samhliða notkun eslikarbazepín asetats og oxkarbazepíns er ekki ráðlögð, þar sem þetta gæti valdið of mikilli útsetningu fyrir virku umbrotsefnunum.

Önnur lyf

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Við gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag hjá konum sem notuðu samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku kom fram 37% meðallækkun á almennri útsetningu fyrir levonorgestrel og 42% fyrir etínýlestradíóli, líklegast vegna örvarunar CYP3A4. Konur á barneignaraldri þurfa því að nota viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með Zebinix standur og allt að lokum yfirstandandi tíðahrings þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.6).

Simvastatín

Rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi 50% meðallækkun í almennri (systemic) útsetningu fyrir simvastatíni við gjöf samhliða eslikarbazepín asetati 800 mg einu sinni á dag, sennilega af völdum örvarunar CYP3A4. Hækka gæti þurft skammtinn af simvastatíni við notkun samhliða eslikarbazepín asetati.

Rosuvastatín

Altæk útsetning minnkaði um að meðaltali 36-39% hjá heilbrigðum einstaklingum við gjöf samhliða eslikarbazepín asetati 1.200 mg einu sinni á dag. Verkonarháttur tengdur þessari lækkun er ekki þekktur en gæti verið vegna truflunar á virkni flutningsefna fyrir rosuvastatín eingöngu eða ásamt örvun umbrota þess. Þar sem samband á milli útsetningar og verkonar lyfsins er óljóst er mælt með eftirliti með svörun við meðferð (t.d. þétni kólesteróls).

Warfarín

Við samhliða gjöf eslikarbazepíns asetats 1200 mg einu sinni á dag og warfaríns kom fram lítil (23%) en tölfræðilega marktæk lækkun á útsetningu fyrir S-warfaríni. Engin áhrif komu fram á lyfjahvörf R-warfaríns eða blóðstorknun. Vegna einstaklingsbundins breytileika í milliverkuninni, skal hins vegar fylgjast sérstaklega með INR á fyrstu vikunum eftir að samhliða meðferð með warfaríni og eslikarbazepín asetati er hafin, eða henni hætt.

Digoxín

Engin áhrif komu fram í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, við gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag, á lyfjahvörf digoxíns, sem bendir til þess að eslikarbazepín asetat hafi engin áhrif á P-glýkóflutningspróteinið.

Mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar)

Vegna byggingarlegra tengsla eslikarbazepín asetats og þríhringlaga þunglyndislyfja, er milliverkun á milli eslikarbazepíns og MAO-hemla fræðilega hugsanleg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Hætta tengd flogaveiki og flogaveikilyfjum almennt

Sýnt hefur verið fram á að tíðni vansköpunar hjá börnum kvenna með flogaveiki sem nota flogaveikilyf er tvisvar til þrisvar sinnum hærri en þau um það bil 3% sem eru til staðar í almennu þýði. Oftast er greint frá skarði í vör, hjartagöllum og göllum í taugapíplum. Allar konur á barneignaraldri sem taka flogaveikilyf, og einkum konur sem hyggjast verða þungaðar eða eru þungaðar, skulu fá læknisfræðilega sérfræðiráðgjöf um hugsanlega áhættu fyrir föstur af völdum bæði floga og flogaveikilyfjameðferðar. Forðast skal að hætta flogaveikilyfjameðferð skyndilega, þar sem það getur valdið flogum sem gætu haft alvarlegar afleiðingar bæði fyrir konuna og ófædda barnið. Einlyfjameðferð er talin ákjósanlegasti kosturinn til að meðhöndla flogaveiki á meðgöngu þegar mögulegt er vegna þess að meðferð með fleiri flogaveikilyfjum gæti tengst meiri hættu á meðfæddum vansköpunum en einlyfjameðferð, sem fer eftir viðkomandi flogaveikilyfjum.

Greint hefur verið frá taugaþroskaröskunum hjá börnum mæðra með flogaveiki sem nota flogaveikilyf. Engar upplýsingar liggja fyrir um eslikarbazepín asetat í tengslum við þessa áhættu.

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur. Eslikarbazepín asetat dregur úr verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Því skal nota aðra virka og örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og til loka yfirstandandi tíðahrings þegar meðferð er hætt. Konur á barneignaraldri ættu að fá ráðgjöf um notkun annarra örugga getnaðarvarna. Nota skal a.m.k. eina örugga getnaðarvörn (svo sem lykkjuna) eða tvær tegundir getnaðarvarna sem auka öryggi hvor annarrar, þ.m.t. hindrandi getnaðarvörn. Við val á getnaðarvörn skal meta aðstæður í hverju tilviki og tryggja aðkomu sjúklingsins í umræðunni.

Hætta tengd eslikarbazepín asetati

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eslikarbazepín asetats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá Frjósemi, kafla 5.3). Áhættan hjá mönnum (þ.m.t. á alvarlegum meðfæddum vansköpunum, taugaþroskaröskunum og öðrum eiturvekunum á æxlun) er ekki þekkt. Ekki skal nota eslikarbazepín asetat á meðgöngu nema ávinningurinn sé talinn vega þyngra en áhættan eftir vandlegt mat á öðrum hugsanlegum meðferðarúrræðum.

Ef konur sem fá eslikarbazepín asetat verða þungaðar eða ætla að verða þungaðar skal notkun Zebinix vandlega endurmetin. Nota ætti lægstu virku skammta og einlyfjameðferð alltaf þegar það er hægt, a.m.k. fyrstu þrjá mánuði meðgöngunnar. Sjúklingar skulu fá ráðgjöf varðandi hugsanlega aukna hættu á fæðingargöllum og boðin fösturskimun.

Eftirlit og forvarnir

Flogaveikilyf geta valdið fólínsýruskortum, sem hugsanlega á þátt í að valda fösturskemmdum. Mælt er með töku fólínsýru fyrir og á meðgöngu. Þar sem verkun þessa fæðubótarefnis er ekki sönnuð, er einnig hægt að bjóða konum í viðbótar meðferð með fólínsýru sértæka fösturgreiningu.

Hjá nýburanum

Greint hefur verið frá blæðingatruflunum hjá nýburum af völdum flogaveikilyfja. Sem varnandi meðferð skal gefa K1 vítamín á síðustu vikum meðgöngu og síðan nýburanum.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort eslikarbazepín asetat/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Eslikarbazepín hefur reynt skiljast út í móðurmjólk í dýrarannsóknum. Þar sem ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir

brjóstmylkinginn skal brjóstagið hætt meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif eslikarbazepín asetats á frjósemi manna. Dýrarannsóknir hafa sýnt skerta frjósemi eftir meðferð með eslikarbazepín asetati (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zebinix hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sumir sjúklingar gætu fundið fyrir svima, svefndruna eða sjóntruflunum, einkum í upphafi meðferðar. Því skal ráðleggja sjúklingum að sú líkamlega og/eða andlega færni þeirra sem nauðsynleg er til að stjórna vélum eða aka gæti verið skert og þeim ráðlagt að gera ekki slíkt fyrr en það liggur fyrir að hæfni þeirra til slíkra verka skerðist ekki.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Í klínískum rannsóknum (viðbótarmeðferð og einlyfjameðferð) fengu 2.434 sjúklingar með staðbundin hlutflog meðferð með eslikarbazepín asetati (1.983 fullorðnir sjúklingar og 451 barn) og 51% þessara sjúklinga fengu aukaverkanir.

Aukaverkanir voru yfirleitt vægar til miðlungi alvarlegar og komu aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar með eslikarbazepín asetati.

Áhætta sem greind hefur verið í tengslum við Zebinix er aðallega skammtaháðar aukaverkanir tengdar lyfjaflokki. Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá í rannsóknum á viðbótarmeðferð með samanburði við lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki og rannsókn á einlyfjameðferð með virkum samanburði sem bar saman eslikarbazepín asetat og karbamazepín með forðaverkun voru sundl, svefnhöfði, höfuðverkur og ógleði. Meirihluti aukaverkana kom fram hjá <3% sjúklinga í öllum meðferðarhópum.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (SCARS), þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (SJS)/eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og almennum einkennum (DRESS) eftir markaðssetningu við meðferð með Zebinix (sjá kafla 4.4).

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eslikarbazepín asetats sem komu fram í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir að lyfið kom á markað eru taldar upp í töflu hér á eftir.

Aukaverkanir voru flokkaðar á eftirfarandi hátt: mjög algengar $\geq 1/10$, algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir tengdar Zebinix sem komu fram í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu.

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Blóðleysi	Blóðflagnafæð, hvítornafæð
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	
Innkirtlar			Vanstarfsemi skjaldkirtils	
Efnaskipti og næring		Blóðnatríum-lækkun, minnkuð matarlyst	Ójafnvægi blóðsalta, ofþornun, blóðklóríðlækkun	Heilkenni sem líkist óviðeigandi seytingu þvagstemma

				(inappropriate ADH secretion like syndrome) með einkennunum svefnhöfga, ógleði, sundli, lækkun á osmósupéttni í sermi (blóði), uppköstum, höfuðverk, ruglástandi eða öðrum einkennum frá taugakerfi.
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Geðsjúkdómur, sinnuleysi, þunglyndi, taugaóstyrkur, æsingur, þirringur, athyglisbrestur/ofvi rkni, ruglástand, skapsveiflur, grátur, skynhreyfihömlun, kvíði	
Taugakerfi	Sundl, svefnhöfgi	Höfuðverkur, einbeitingartruflanir, skjálfti, hreyfiglöp, jafnvægis-truflanir	Óeðlileg samhæfing, minnisskerðing, minnisleysi, svefnsækni, sefjun, málstol, tilfinningartruflun, trufluð vöðvaspenna, svefnhöfgi, lyktarglöp, hnykils heilkenni (cerebellar syndrome), krampi, úttaugakvilli, augntin, taltruflanir, tormæli, sviðatilfinning, tilfinningarglöp, mígreni	
Augu		Tvísýni, óskýr sjón	Sjónskerðing, sveiflusýni (oscillopsia), hreyfitruflun í báðum augum, blóðaukning í auga (ocular hyperaemia)	
Eyru og vöfundarhús		Svimi	Heyrnarskerðing, eyrnasuð	
Hjarta			Hjartsláttarónot, hægsláttur	

Æðar			Háþrýstingur (þ.m.t. háþrýstingskreppa), lágþrýstingur, réttstöðulágþrýstingur, andlitsroði, kuldi í útlimum	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Blóðnasir, brjóstverkur	
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst, niðurgangur	Hægðatregða, meltingartruflanir, magabólga, kviðverkir, munnþurrkur, óþægindi í kvið, þaninn kviður, tannholdsbólga, svartar hægðir, tannverkur	Brisbólga
Lifur og gall			Lifrartruflanir	
Húð og undirhúð		Útbrot	Skalli, þurr húð, ofsviti, roðapöt, húðkvilli, kláði, ofnæmishúðbólga	Eitrunardreplos húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og almennum einkennum (DRESS) ofsabjúgur, ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur			Vöðvaverkir, efnaskiptakvilli í beinum, vöðvaþreyta, verkur í útlimum	
Nýru og þvagfæri			Þvagfærasýking	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, truflanir á göngulagi, máttleysi,	Lasleiki, kuldahrollur, bjúgur í útlimum	
Rannsóknaniðu rstöður		Þyngdaraukning	Lækkun blóðþrýstings, þyngdartap, hækkun blóðþrýstings, blóðnatríumlækkun, blóðklóríðlækkun, osteókalasínhækkun, lækkuð blóðkornaskil, lækkun blóðrauða, hækkun lifrarendíma	

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Lyfjaceutrun, byltur, hitabruni	
---	--	--	------------------------------------	--

Lýsing á völdum aukaverknum

Augu og taugakerfi

Hjá sjúklingum í samhliða meðferð með karbamazepíni og eslikarbazepín asetati í rannsóknnum með samanburði við lyfleysu komu eftirfarandi aukaverkanir fram: tvísýni (11,4% einstaklinga sem fengu karbamazepín samhliða, 2,4% einstaklinga sem ekki fengu karbamazepín samhliða), óeðlileg samhæfing (6,7% samhliða karbamazepíni, 2,7% án karbamazepíns samhliða) og sundl (30,0% samhliða karbamazepíni, 11,5% án karbamazepíns samhliða), sjá kafla 4.5.

PR bil

Noktun eslikarbazepín asetats tengist lengingu á PR bili. Aukaverkanir tengdar lengingu PR bils (t.d. gátta- sleglarof, yfirlið, hægláttur) gætu komið fram.

Aukaverkanir tengdar lyfjaflokki

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir svo sem beinmergsbæling, bráðaofnæmisviðbrögð, almennur helluroði eða alvarlegar hjartsláttartruflanir komu ekki fram í rannsóknunum með samanburði við lyfleysu í flogaveikíáætluninni fyrir eslikarbazepín asetat. Hins vegar hefur verið greint frá þeim fyrir oxkarbazepín. Því er ekki hægt að útiloka að þær komi fram við meðferð með eslikarbazepín asetati.

Tilkynnt hefur verið um minnkun steinefna í beinum, beinrýrð, beinþynningu og brot hjá sjúklingum í langtíma meðferð með flogaveikilyfjunum karbamazepíni og oxkarbazepíni, sem eru byggingafræðilega skyld. Verkunarmáti á efnaskipti beina er ekki þekktur.

Börn

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu á sjúklingum á aldrinum 2 til 18 ára með hlutflog (238 sjúklingar meðhöndlaðir með eslikarbazepín asetati og 189 með lyfleysu) fengu 35,7% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með eslikarbazepín asetati og 19% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar hjá hópnum sem var meðhöndlaður með eslikarbazepín asetati voru tvísýni (5,0%), svefnhöfði (8,0%) og uppköst (4,6%).

Aukaverkanir af völdum eslikarbazepín asetats eru venjulega svipaðar hjá öllum aldurshópum. Hjá aldurshópnum 6 til 11 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá fleiri en tveimur sjúklingum sem fengu eslikarbazepín asetat tvísýni (9,5%), svefnhöfði (7,4%), sundl (6,3%), krampar (6,3%) og ógleði (3,2%); hjá aldurshópnum 12 til 18 ára voru það svefnhöfði (7,4%), uppköst (4,2%), tvísýni (3,2%) og þreyta (3,2%). Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi Zebinix hjá börnum á aldrinum 6 ára og yngri.

Öryggi í tengslum við eslikarbazepín asetat reyndist venjulega svipað hjá börnum og fullorðnum nema hvað varðar æsing (algengar, 1,3%) og kviðverk (algengar, 2,1%) sem voru algengari hjá börnum en fullorðnum. Sundl; svefnhöfði; svimi; máttleysi; truflanir á göngulagi; skjálfti; hreyfiglöp; jafnvægistruflanir; óskýr sjón; niðurgangur; útbrot og blóðnatríumlækkun voru síður algengar hjá börnum en hjá fullorðnum. Aðeins var tilkynnt um ofnæmishúðbólgu (sjaldgæfar, 0,8%) hjá börnum.

Gögn um langtímaöryggi hjá börnum, sem fengin voru úr opinni framlengingu III. stigs rannsóknarinnar, voru í samræmi við þekkt öryggisnið lyfsins og komu engar nýjar niðurstöður fram sem vörðuðu öryggi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni sem sést hafa eftir ofskömmun eslikarbazepín asetats eru einkum tengd einkennum frá miðtaugakerfi (t.d. hvers kyns flog, flogafár (status epilepticus)) og hjartakvillar (t.d. hjartsláttartruflanir). Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Veita skal viðeigandi einkennabundna stuðningsmeðferð. Umbrotsefni eslikarbazepín asetats er hægt að hreinsa með blóðskilun á árangursríkan hátt, ef nauðsyn krefur (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, karboxamíðafleiður, ATC flokkur: N03AF04.

Verkunarháttur

Verkunarháttur eslikarbazepín asetats er ekki þekktur nákvæmlega. Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir *in vitro* benda hins vegar til að bæði eslikarbazepín asetat og umbrotsefni þess auki stöðugleika óvirkra spennustýrðra natríum ganga, komi í veg fyrir að þau fari aftur í virkt ástand og hindri þannig endurtekin taugaboð.

Lyfhrif

Eslikarbazepín asetat og virk umbrotsefni þess komu í veg fyrir þróun floga í forklinískum líkönum til að spá fyrir um krampaleysandi verkun hjá mönnum. Lyfjafræðileg verkun eslikarbazepín asetats hjá mönnum er aðallega fyrir tilstilli virka umbrotsefnisins eslikarbazepíns.

Verkun

Fullorðnir

Sýnt hefur verið fram á verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð í fjórum 3. stigs tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá 1.703 slembiröðuðum fullorðnum sjúklingum með hlutaflog sem ekki hefur tekist að stjórna með einu til þremur flogaveikilyfjum samhliða. Samhliða notkun oxkarbazepíns og felbamats var ekki leyfð í þessum rannsóknum. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmum sem voru 400 mg (aðeins í rannsóknum 301 og 302), 800 mg og 1200 mg einu sinni á dag. Eslikarbazepín asetat 800 mg einu sinni á dag og 1200 mg einu sinni á dag voru marktækt virkari en lyfleysa við að lækka tíðni floga á 12 vikna viðhaldstímabili. Hlutfall einstaklinga með $\geq$ 50% lækun (1581 greindur) í tíðni floga í öllum 3. stigs rannsóknunum var 19.3% fyrir lyfleysu, 20.8% fyrir eslikarbazepín asetat 400 mg, 30.5% fyrir eslikarbazepín asetat 800 mg og 35.3% fyrir eslikarbazepín asetat 1200 mg á dag.

Sýnt hefur verið fram á verkun eslikarbazepín asetats við einlyfjameðferð í tvíblindri rannsókn með virkum samanburði (karbamazepín með forðaverkun), sem 815 slembiröðuðir, fullorðnir sjúklingar með nýgreind staðbundin hlutaflog tóku þátt í. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmum sem voru 800 mg, 1.200 mg og 1.600 mg, einu sinni á dag. Skammtar virka samanburðarlyfsins karbamazepíns með forðaverkun voru 200 mg, 400 mg og 600 mg, tvisvar á dag. Öllum einstaklingum var slembiröðuð á minnstu skammta og skammtar voru aðeins auknir hjá þeim einstaklingum sem fengu flog. Af 815 slembiröðuðu sjúklingunum fékk 401 sjúklingur meðferð með eslikarbazepín asetati einu sinni á dag [271 sjúklingur (67,6%) héldu áfram á 800 mg skammti, 70 sjúklingar (17,5%) héldu áfram á 1.200 mg skammti og 60 sjúklingar (15,0%) fengu meðferð með 1.600 mg]. Í aðalgreiningunni á verkun þar sem þeir sem hættu þátttöku voru skilgreindir án svörunar voru 71,1% einstaklinga flokkaðir sem án floga í eslikarbazepín asetat hópnum og 75,6% í hópnum sem fékk karbamazepín með forðaverkun á 26 vikna matstímabilinu (meðalmunur á áhættu -4,28%, 95% öryggisbil: [-10,3; 1,74]. Áhrif meðferðar sem komu fram á 26 vikna matstímabilinu viðhældust í 1 árs meðferð þar sem 64,7% einstaklinga sem fengu eslikarbazepín asetat og 70,3% einstaklinga sem fengu karbamazepín með forðaverkun voru flokkaðir sem án floga (meðalmunur á áhættu -5,46%, 95% öryggisbil: [-11,88; 0,97]. Í greiningunni á meðferðarbresti (hættu á flogum) á grundvelli greiningar á

tíma að tilviki (Kaplan Meier greining og Cox aðhvarf), var Kaplan-Meier mat á hættu á flogum í lok matstímabilsins 0,06 fyrir karbamazepín og 0,12 fyrir eslikarbazepín asetat og við lok 1 árs hafði áhætta aukist í 0,11 fyrir karbamazepín og 0,19 fyrir eslikarbazepín asetat ($p=0,0002$).

Eftir 1 ár voru líkur á að einstaklingar hættu þátttöku, annaðhvort af völdum aukaverkana eða skorts á verkun, 0,26 fyrir eslikarbazepín asetat og 0,21 fyrir karbamazepín með forðaverkun.

Verkun eslikarbazepín asetats við skipti yfir á einlyfjameðferð var metin í 2 tvíblindum, slembuðum samanburðarrannsóknnum hjá 365 fullorðnum sjúklingum með staðbundin hlutaflog. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem voru 1.200 og 1.600 mg einu sinni á dag. Hlutfall þeirra sem fengu engin flog allt 10 vikna einlyfjameðferðartímabilið var 7,6% (1.600 mg) og 8,3% (1.200 mg) í annarri rannsókninni og 10,0% (1.600 mg) og 7,4% (1.200 mg) í hinni.

Aldraðir

Öryggi og verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð gegn hlutaflogum hjá öldruðum sjúklingum voru metin í einni 26 vikna rannsókn, án samanburðar, hjá 72 öldruðum (≥ 65 ára að aldri). Samkvæmt upplýsingunum er nýgengi aukaverkana hjá þessu þýði (65,3%) svipuð og hjá almenna þýðinu sem tók þátt í tvíblindu rannsóknunum á flogaveiki (66,8%). Algengustu aukaverkanirnar voru sundl (12,5% einstaklinga), svefnhöfði (9,7%), þreyta, krampar og blóðnatríumlækkun (allar 8,3%), nefkoksþólga (6,9%) og sýking í efri hluta öndunarvegna (5,6%). Alls luku 50 af þeim 72 einstaklingum sem hófu rannsóknina 26 vikna meðferðinni, sem samsvarar 69,4% af heildarþátttöku (sjá upplýsingar um notkun hjá öldruðum í kafla 4.2).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um einlyfjameðferð hjá öldruðum. Aðeins fáir einstaklingar ($N=27$) eldri en 65 ára fengu meðferð með eslikarbazepín asetati í rannsókn á einlyfjameðferð.

Börn

Öryggi og verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð gegn hlutaflogum hjá börnum voru metin í einni II. stigs rannsókn hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára ($N=123$) og einni III. stigs rannsókn hjá börnum á aldrinum 2 til 18 ára ($N=304$). Báðar rannsóknirnar voru tvíblindar og með samanburði við lyfleysu með viðhaldstímabili sem stóð 8 vikur (rannsókn 208) og 12 vikur (rannsókn 305), í þessari röð. Ennfremur var síðar bætt við rannsókn 208 tveimur opnum langtímaframlengingum (1 ár í hluta II og 2 ár í hluta III) og við rannsókn 305 var síðar bætt fjórum opnum langtímaframlengingum (1 ár í hluta II, III og IV og 2 ár í hluta V). Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem námu 20 og 30 mg/kg/dag og allt að 1.200 mg/dag að hámarki. Markskammturinn var 30 mg/kg í rannsókn 208 og 20 mg/kg í rannsókn 305. Skammta mátti aðlaga samkvæmt þöli og svörun við meðferð.

Í tvíblindu hluta II. stigs rannsóknarinnar var mat á verkun annað markmið. Meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga frá upphafi að viðhaldstímabili var marktækt ($p<0,001$) meiri með eslikarbazepín asetati (-34,8%) en með lyfleysu (-13,8%). Fjörtíu og tveir sjúklingar (50,6%) í eslikarbazepín asetat hópnum sýndu svörun ($\geq 50\%$ lækkun á staðlaðri tíðni floga) samanborið við 10 sjúklinga (25,0%) í lyfleysuhópnum og þessi munur var marktækur ($p=0,009$).

Í tvíblindu hluta III. stigs rannsóknarinnar var meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga með eslikarbazepín asetati (-18,1% samanborið við grunnildi) önnur en hvað varðar lyfleysu (-8,6% samanborið við grunnildi) en það var ekki tölfræðilega marktækt ($p=0,2490$). Fjörtíu og einn sjúklingur (30,6%) í eslikarbazepín asetat hópnum sýndi svörun ($\geq 50\%$ lækkun á staðlaðri tíðni floga) samanborið við 40 sjúklinga (31,0%) í lyfleysuhópnum, sem reyndist ekki marktækur munur ($p=0,9017$). Eftirágreiningar hjá undirhópnum III. stigs rannsóknarinnar voru gerðar á lagskiptum aldurshópum og fyrir eldri en 6 ára og skammtastærðum. Hjá börnum eldri en 6 ára sýndu 36 sjúklingar (35,0%) svörun samanborið við 29 sjúklinga (30,2%) í lyfleysuhópnum ($p=0,4759$) og meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga var meiri ($p=0,0478$) í eslikarbazepín asetat hópnum í samanburði við lyfleysu (-24,4% samanborið við -10,5%); munurinn var hins vegar ekki tölfræðilega marktækur ($p=0,1040$). Alls voru skammtar hjá 39% sjúklinga í rannsókn 305 auknir að hámarksskammti (30 mg/kg/dag). Meðal þessara sjúklinga, að frátöldum sjúklingum 6 ára og yngri sýndu 14 (48,3%) sjúklingar í eslikarbazepín asetat hópnum og 11 (30,6%) sjúklingar í lyfleysuhópnum svörun ($p=0,1514$). Þó áreiðanleiki þessara eftirágreininga sé takmarkaður, benda

gögnin til þess að stærðargráða áhrifanna tengist aldri og skammtastærð.

Í 1 árs opinni framlengingu III. stigs rannsóknarinnar (hluta II) (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), N=225) var heildarhlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð 46,7% (jókst jafnt og þétt úr 44,9% (vikur 1-4) í 57,5% (vikur >40)). Heildarmiðgildi staðlaðrar flogatíðni (total median standardised seizure frequency) var 6,1 (minnkaði úr 7,0 (vikur 1-4) í 4,0 (vikur >40)), sem leiddi til þess að miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá gildi á upphafstímabilinu var -46,7%). Miðgildi hlutfallslegrar breytingar var hærra í fyrri hópnum sem fékk lyfleysu (-51,4%) en í fyrri hópnum sem fékk ESL (-40,4%). Hlutfall sjúklinga þar sem sjúkdómurinn versnaði (jókst um $\geq 25\%$) miðað við upphafstímabilið var 14,2%.

Í 3 opnum framlengingum (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), N=148) var heildarhlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð 26,6% borið saman við upphafsgildi í hlutum III–V (þ.e. síðustu 4 vikurnar í hluta II). Heildarmiðgildi staðlaðrar flogatíðni var 2,4 (sem leiddi til þess að miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá upphafsgildi í hlutum III–V var -22,9%). Miðgildi hlutfallslegrar minnkunar í hluta I var hærra hjá sjúklingum sem fengu ESL (-25,8%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (-16,4%). Heildarhlutfall sjúklinga þar sem sjúkdómurinn versnaði (jókst um $\geq 25\%$) miðað við upphafsgildi í hlutum III–V var 25,7%.

Af þeim 183 sjúklingum sem luku I. og II. hluta rannsóknarinnar voru 152 sjúklingar teknir inn í hluta III. Af þeim höfðu 65 sjúklingar fengið ESL og 87 sjúklingar fengið lyfleysu í tvíblindum hluta rannsóknarinnar. 14 sjúklingar (9,2%) luku opinni meðferð með ESL í hluta V. Algengasta ástæða fyrir því að sjúklingar hættu þátttöku í einhverjum hluta rannsóknarinnar var ósk bakhjarls rannsóknarinnar (30 sjúklingar í hluta III [19,7% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta III], 9 í hluta IV [9,6% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta IV] og 43 í hluta V [64,2% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta V]).

Að teknu tilliti til takmarkana ganga úr opnum rannsóknum án samanburðar hélst langtímasvörun við eslikarbazepín asetati óbreytt á heildina lítið í opnum hlutum rannsóknarinnar.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zebinix hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð gegn flogaveiki með hlutaflogum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eslikarbazepín asetati er að verulegu leyti breytt í eslikarbazepín. Eftir inntöku helst þéttni eslikarbazepín asetats í plasma yfirleitt undir magngreiningarmörkum. $C_{\max}$ fyrir eslikarbazepín næst 2 til 3 klst. eftir inntöku ($T_{\max}$). Gera má ráð fyrir miklu aðgengi vegna þess að magn umbrotsefna sem finnst í þvagi svarar til meira en 90% af skammti eslikarbazepín asetats.

Aðgengi (AUC og $C_{\max}$) eslikarbazepíns er sambærilegt hvort sem taflan er mulin og blandað við eplamauk og tekin inn með vatni eða taflan er tekin inn heil.

Dreifing

Próteinbinding eslikarbazepíns í plasma er tiltölulega lítil (<40%) og óháð þéttni. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að warfarín, díazepam, digoxín, fenýtóín og tolbútamíð höfðu ekki marktæk áhrif á próteinbindingu í plasma. Návist eslikarbazepíns hafði ekki marktæk áhrif á bindingu warfaríns, díazepams, digoxíns, fenýtóíns og tolbútamíðs.

Umbrot

Eslikarbazepín asetat er umbrotið hratt og að verulegu marki í virka aðalumbrotsefnið eslikarbazepín með vatnsrofi í fyrstu umferð um lifur. Jafnvægisþéttni í plasma er náð eftir 4 til 5 daga við skömmtun einu sinni á dag, sem er í samræmi við virkan helmingunartíma á bilinu 20-24 klst. Í rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum og fullorðnum sjúklingum með flogaveiki, virtist helmingunartími eslikarbazepín vera annars vegar 10-20 klst. og hins vegar 13-20 klst. Minniháttar umbrotsefni í

plasma eru R-líkarbazepín og oxkarbazepín, sem sýnt var fram á að væru virk og einnig eslikarbazepín asetat, R-líkarbazepín, og oxkarbazepín tengd glúkúrónsýru.

Eslikarbazepín asetat hefur ekki áhrif á eigin umbrot eða úthreinsun.

Eslikarbazepín er veikur CYP3A4 virkir og hefur hindrandi eiginleika gagnvart CYP2C19 (eins og kemur fram í kafla 4.5).

Í rannsóknum með eslikarbazepíni í nýjum lifrarfrumum úr mönnum kom fram væg virkjun glúkúróníðtengingar fyrir tilstilli UGT1A1.

Brotthvarf

Umbrotsefni eslikarbazepín asetats eru skilin út úr blóðrásinni aðallega með útskilnaði um nýru, óbreytt og glúkúróníðtengd. Eslikarbazepín og glúkúróníð þess svara alls til yfir 90% af öllum umbrotsefnum sem skilin eru út í þvagi, um tveir þriðju í óbreyttu formi og einn þriðji glúkúróníðtengdur.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats eru línuleg og skammtaháð á bilinu 400-1200 mg bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats verða ekki fyrir áhrifum hjá öldruðum sjúklingum með kreatínín úthreinsun > 60 ml/mín (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Umbrotsefni eslikarbazepín asetats eru skilin út úr blóði aðallega með útskilnaði um nýru. Rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með væga til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi sýndi að úthreinsun er háð nýrnastarfsemi. Skammtaaðlögun er ráðlögð meðan á meðferð með Zebinix stendur hjá sjúklingum, fullorðnum og börnum eldri en 6 ára, með kreatínín úthreinsun < 60 ml/mín (sjá kafla 4.2).

Ekki er mælt með notkun eslikarbazepín asetats handa börnum á aldrinum 2 til 6 ára. Á þessum aldri hefur innri virkni brotthvarfsferlisins enn ekki náð fullum þroska.

Blóðskilun fjarlægir umbrotsefni eslikarbazepín asetats úr plasma.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahlvörf og umbrot eslikarbazepín asetats voru metin hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á lifrastarfsemi eftir endurtekna skammta til inntöku. Miðlungi mikil skerðing á lifrastarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2). Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi.

Kyn

Rannsóknir hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum sýndu að kyn hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf eslikarbazepíns asetats.

Börn

Eslikarbazepín asetat umbreytist verulega yfir í eslikarbazepín, líkt og hjá fullorðnum. Gildi eslikarbazepín asetats í blóðvökva haldast venjulega neðan við magngreiningarmörk í kjölfar inntöku. C_{max} gildi eslikarbazepíns er náð 2 til 3 klst. eftir skömmtun (t_{max}). Líkamsþyngd reyndist hfa áhrif á dreifingarrúmmál og úthreinsun. Ekki var heldur hægt að útiloka hlutverk aldurs óháð líkamsþyngd hvað varðar úthreinsun eslikarbazepín asetats, sérstaklega hjá yngsta aldurshópnum (2-6 ára).

Börn 6 ára og yngri

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum gefa til kynna að hjá undirhópi barna á aldrinum 2 til 6 ára sé þörf á skömmtum sem nema 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag til þess að ná útsetningu sem jafngildir meðferðarskömmtum sem nema 20 og 30 mg/kg/dag hjá börnum eldri en 6 ára.

Börn eldri en 6 ára

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum gefa til kynna að sambærileg útsetning fyrir eslikarbazepíni komi fram á bilinu 20 til 30 mg/kg/dag hjá börnum sem eru eldri en 6 ára og hjá fullorðnum með 800 til 1200 mg eslikarbazepín asetati einu sinni á dag, í þessari röð (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem komu fram í dýrarannsóknunum urðu við útsetningu sem var töluvert lægri en útsetning fyrir eslikarbazepíni (virka aðalumbrotsefni eslikarbazepín asetats) við klíniska notkun. Öryggismörk byggð á samanburði á útsetningu liggja því ekki fyrir.

Vísbendingar um eiturvekun á taugar kom fram í rannsóknum á eiturvekunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, en kom ekki fram í rannsóknum hjá músunum eða hundum og er í samræmi við versnun sjálfvakins, langvinns, framsækins nýrnasjúkdóms hjá þessari tegund.

Vefjaauki í lifrablöðum (liver centrilobular hypertrophy) kom fram í rannsóknum á eiturvekunum við endurtekna skammta hjá músunum og rottum og aukin tíðni lifraræxla kom fram í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músunum; þessar niðurstöður eru í samræmi við örvun ensíma lifrarfrymisagna, áhrif sem ekki hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengið hafa eslikarbazepín asetat.

Rannsóknir á ungum dýrum

Í rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá ungum hundum reyndust eiturvekanir sambærilegar og fram kom hjá fullorðnum dýrum. Í rannsókn sem stóð í 10 mánuði varð vart við minnkun steinefnaforða í beinum, beinsvæðis og/eða beinþéttni í lendaliðum og/eða lærlegg við stóra skammta hjá kvendýrum og við útsetningu sem var minni en klínísk útsetning fyrir eslikarbazepíni hjá börnum.

Rannsóknir á eiturvekunum á erfðaeftni með eslikarbazepín asetati benda ekki til sérstakrar hættu fyrir menn.

Vart varð við skerta frjósemi hjá kvenkyns rottum; fækkun hreiðrana og lifandi fósturvísa sem kom fram í frjósemissrannsókn á músunum kann einnig að gefa til kynna áhrif á frjósemi kvendýra, en ekki var framkvæmt mat á fjölda gulbúa. Eslikarbazepín asetat olli ekki fósturskemmandi áhrifum hjá rottum eða kaninum en olli frávikum á beinagrind hjá músunum. Vart varð við seinkaða beinmyndun, minnkaða fósturþyngd og aukningu minniháttar frávika í beinagrind og iðrum við skammta sem ollu eiturvekunum á móður í rannsóknum á eiturvekunum á fóstur hjá músunum, rottum og kaninum. Vart varð við seinkaðan kynþroska hjá F1-kynslóðinni í rannsóknum við og eftir fæðingu hjá músunum og rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Póvidón K 29/32
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Al /álþynnur eða PVC/álþynnur í pappaöskjum sem innihalda 30 eða 60 töflur.

HDPE glös með pólýprópýlen loki með barnaöryggi, í pappaöskjum sem innihalda 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/007-011

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21 apríl 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 janúar 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Zebinix 800 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 800 mg af eslikarbazepín asetati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvítar ílangar töflur, merktar með 'ESL 800' á annarri hliðinni og með deiliskoru á hinni, 19 mm að lengd. Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zebinix er ætlað sem:

- einlyfjameðferð við staðbundnum hlutflogum, með eða án síðkominna krampaalfloga hjá fullorðnum með nýgreinda flogaveiki;
- viðbótarmeðferð hjá fullorðnum, unglingum og börnum eldri en 6 ára, með staðbundin hlutflog, með eða án síðkominna krampaalfloga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Zebinix má nota sem einlyfjameðferð eða sem viðbót við yfirstandandi meðferð við krömpum. Ráðlagður upphafsskammtur er 400 mg einu sinni á dag, sem skal auka í 800 mg einu sinni á dag eftir eina eða tvær vikur. Skammtinn má hækka í 1200 mg einu sinni á dag, í samræmi við einstaklingsbundna svörun. Sumir sjúklingar í einlyfjameðferð gætu notið ávinnings af skammti sem er 1.600 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum að því tilskildu að nýrnastarfsemi sé ekki skert. Vegna mjög takmarkaðra upplýsinga um einlyfjameðferð með 1.600 mg skammti hjá öldruðum er þessi skammtur ekki ráðlagður fyrir þennan hóp.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga, fullorðinna og barna eldri en 6 ára, með skerta nýrnastarfsemi og aðlaga skammtinn samkvæmt kreatínínúthreinsun (CL_{CR}) á eftirfarandi hátt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/mín: Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg
- $CL_{CR} 30$ - 60 ml/mín: Upphafsskammtur er 200 mg (eða 5 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára) einu sinni á dag eða 400 mg (eða 10 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára) annan hvern dag í 2 vikur, fylgt eftir með 400 mg skammti einu sinni á dag (eða 10 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára). Skammta má hins vegar hækka, samkvæmt einstaklingsbundinni svörun
- $CL_{CR} < 30$ ml/mín: Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á

nýrnastarfsemi vegna ófullnægjandi gagna.

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Lyfjahvörf eslikarbazepín asetats hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2) og notkun því ekki ráðlögð hjá þannig sjúklingum.

Börn

Börn eldri en 6 ára

Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg/kg/dag einu sinni á dag. Auka skal skömmtun vikulega eða tvisvar í viku í skrefum sem nema 10 mg/kg/dag upp í 30 mg/kg/dag, byggt á svörun hvers einstaklings. Hámarks skammtur er 1.200 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.1).

Börn með líkamsþyngd sem nemur ≥ 60 kg

Börnum með líkamsþyngd sem nemur 60 kg eða meira skal gefa sama skammt og fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eslikarbazepín asetats hjá börnum 6 ára og yngri. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Zebinix má taka með eða án fæðu.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst heilar töflur er hægt að mylja töflurnar og blanda þeim við vatn eða mjúka fæðu, svo sem eplamauk, strax fyrir notkun og taka þær inn þannig.

Skipt um lyfjaform

Samkvæmt samanburði á aðgengi lyfsins í töflum og dreifu er hægt að skipta úr einu lyfjaforminu yfir í annað fyrir sjúklinga.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum karboxamíðafleiðum (t.d. karbamazepíni, oxkabazepíni) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Gátta- sleglarof af annarri eða þriðju gráðu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjálfsvígshugsanir

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum í meðferð með virkum efnum gegn flogaveiki vegna ýmissa ábendinga. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirliggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun eslikarbazepín asetats. Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkenni um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun.

Sjúkdómar í taugakerfi

Eslikarbazepín asetat hefur verið tengt aukaverkunum á miðtaugakerfi, svo sem svima og svefndruna, sem gæti valdið því að fólk slasi sig oftar.

Önnur varnaðarorð og varúðarreglur

Ef hætta á notkun Zebinix, er ráðlagt að gera það smám saman, til að lágmarka hættu á aukinni tíðni floga.

Viðbrögð í húð

Útbrot komu fram sem aukaverkun hjá 1,2% af heildarþýði sem meðhöndlað var með eslikarbazepín asetati í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með flogaveiki. Tilkynnt hefur verið um tilvik ofsakláða og ofsabjúgs hjá sjúklingum sem taka Zebinix. Ofsabjúgur í tengslum við ofnæmi/bráðafnæmisviðbrögð ásamt bjúg í barkakýli getur verið lífshættulegur. Ef einkenni ofnæmis koma fram verður tafarlaust að hætta notkun Zebinix og hefja aðra meðferð.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (SCARS), þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (SJS)/eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaútbrot með eosínfíklafjöld og almennum einkennum (DRESS) sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, eftir markaðssetningu við meðferð með Zebinix. Þegar ávísun er fyrirhuguð skal upplýsa sjúklinga um einkennin og fylgjast vel með þeim m.t.t. viðbragða í húð. Ef einkenni sem benda til þessara aukaverkana koma fram, skal tafarlaust hætta meðferð með Zebinix og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á). Ef sjúklingar hafa fengið slíkar aukaverkanir má aldrei hefja meðferð með Zebinix á ný hjá þessum sjúklingum.

HLA-B*1502 samsæta - hjá Han Kínverjum, Tælendingum og öðrum Asíuþjóðum

Sýnt hefur verið fram á að HLA-B*1502 samsæta í einstaklingum frá Kína (Han Kínverjum) og Tælandi tengist verulega hættu á að fá alvarleg viðbrögð í húð, þekkt sem Stevens-Johnson heilkenni, við meðferð með karbamazepíni. Efnafræðileg bygging eslikarbazepín asetats er svipuð byggingu karbamazepíns og hugsanlegt er að sjúklingar sem eru jákvæðir fyrir HLA-B*1502 eigi einnig á hættu að fá Stevens-Johnson heilkenni eftir meðferð með eslikarbazepín asetati. Algengi HLA-B*1502 samsætubera er um 10% hjá Han Kínverjum og Tælendingum. Alltaf ætti að skima fyrir þessari samsætu hjá Han Kínverjum og Tælendingum þegar það er mögulegt áður en meðferð með karbamazepíni eða efnafræðilega skyldum virkum efnum er hafin. Ef sjúklingar af þessum uppruna eru jákvæðir fyrir HLA-B*1502 samsætu, má íhuga notkun eslikarbazepín asetats ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta.

Vegna algengi þessarar samsætu hjá öðrum Asíuþjóðum (t.d. yfir 15% í Filippseyjum og Malasíu), skal íhuga erfðaræðilegar prófanir fyrir HLA-B*1502 hjá áhættuhópum.

HLA-A*3101 samsæta - hjá einstaklingum frá Evrópu og Japönnum

Einhverjar upplýsingar benda til að HLA-A*3101 tengist aukinni hættu á aukaverkunum í húð af völdum karbamazepíns, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju, DRESS (Drug rash with eosinophilia), eða ekki eins alvarlegur bráður útbreiddur húðroði með útbrotum í formi lítilla graftarfylltra blaðra (AGEP) og dröfnuðruúbrot hjá einstaklingum af evrópskum uppruna og Japönnum.

Tíðni HLA-A*3101 samsætunnar er mjög mismunandi milli kynstofna. Algengi HLA-A*3101 samsætunnar er 2 til 5% í evrópskum þýðum og um 10% hjá Japönnum.

Ef HLA-A*3101 samsætan er til staðar getur hættu á viðbrögðum í húð af völdum karbamazepíns (yfirleitt ekki alvarlegum) aukist úr 5,0% í almennu þýði í 26,0% hjá einstaklingum sem eiga ættir að rekja til Evrópu, ef hún er ekki til staðar getur hættu hins vegar minnkað úr 5,0% í 3,8%.

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að ráðleggja skimun fyrir HLA-A*3101 áður en meðferð er hafin með karbamazepíni eða öðrum efnafræðilega skyldum lyfjum.

Hjá sjúklingum af evrópskum eða japönskum uppruna, sem vitað er að eru jákvæðir fyrir HLA-A*3101 samsætunni, má íhuga notkun karbamazepíns eða efnafræðilegra skyldra lyfja ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta.

Blóðnatríumlækkun

Greint hefur verið frá blóðnatríumlækkun sem aukaverkun hjá 1,5% sjúklinga í meðferð með Zebinix. Blóðnatríumlækkun er í flestum tilvikum einkennalaus, hins vegar geta fylgt henni klínísk einkenni svo sem versnandi flog, rugl, skert meðvitund. Tíðni blóðnatríumlækkunar jókst við hækkun skammts af eslikarbazepín asetati. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm fyrir, sem veldur blóðnatríumlækkun, eða hjá sjúklingum í samhliða meðferð með lyfjum sem geta sjálf valdið blóðnatríumlækkun (t.d. þvagræsilyfjum, desmópressíni, karbamazepíni), ætti að kanna þéttni natríums í sermi fyrir og meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur. Einnig ætti að mæla þéttni natríums í sermi ef klínísk einkenni blóðnatríumlækkunar koma fram. Auk þessa skal mæla þéttni natríums við reglubundnar rannsóknir. Ef klínískt mikilvæg blóðnatríumlækkun kemur fram skal hætta notkun eslikarbazepín asetats.

PR bil

Lengingar á PR bili hafa komið fram í klínískum rannsóknum á eslikarbazepín asetati. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sjúkdóma (t.d. lága þéttni týroxíns, leiðslutruflanir í hjarta), eða við samhliða notkun lyfja, sem vitað er að tengjast lengingu PR bils.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi og aðlaga skal skamtinn að kretatínínúthreinsun (sjá kafla 4.2). Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með $CL_{CR} < 30$ ml/mín vegna skorts á gögnum.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem klínísk gögn takmarkast við sjúklinga með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og gögn varðandi lyfjahvörf og klínísk gögn vantar fyrir sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, skal gæta varúðar við notkun eslikarbazepín asetats hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og hún er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Eslikarbazepín asetati er að verulegu leyti umbreytt í eslikarbazepín, sem hverfur brott aðallega með glúkúróníðsamtengingu. *In vitro* er eslikarbazepín, vægur virkir CYP3A4 og UDP-glúkúrónýl transferasa. *In vivo* sýndi eslikarbazepín örvandi áhrif á umbrot lyfja sem aðallega hverfa brott með umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastátín). Því gæti þurft að hækka skammtinn af lyfjum sem eru umbrotin aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, við notkun samhliða eslikarbazepín asetati.

Eslikarbazepín gæti því *in vivo* haft örvandi áhrif á umbrot lyfja sem aðallega hverfa brott með samtengingu fyrir tilstilli UDP-glúkúrónýl transferasa. Við upphaf eða lok meðferðar með Zebinix eða við breytingar á skömmtum, getur það tekið 2 til 3 vikur að ná hinu nýja marki ensímvirkni. Þessa töf þarf að hafa í huga þegar Zebinix er notað rétt fyrir eða samhliða öðrum lyfjum sem krefjast skammtaáðlögunar við gjöf samhliða Zebinix. Eslikarbazepín hefur hindrandi eiginleika gagnvart CYP2C19. Milliverkanir geta þannig komið fram við samhliða gjöf hárra skammta af eslikarbazepín asetati og lyfja sem eru umbrotin aðallega af CYP2C19 (t.d. fenýtóín).

Milliverkanir við önnur flogaveikilyf

Karbamazepín

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, leiddi samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 800 mg einu sinni á dag og karbamazepíns 400 mg tvisvar á dag til 32% meðallækkunar í útsetningu fyrir virka umbrotsefninu eslikarbazepíni, líklegast af völdum örvunar á samtengingu við glúkúróníð. Engin breyting varð á útsetningu fyrir karbamazepíni eða umbrotsefni þess, karbamazepín-epoxíði kom fram. Skammtinn af eslikarbazepín asetati gæti þurft að hækka í samræmi við einstaklingsbundna svörun ef það er notað samhliða karbamazepíni. Niðurstöður úr rannsóknum hjá sjúklingum sýndu að samhliða meðferð jók hættuna á eftirfarandi aukaverkunum: tvisýni, óeðlileg samhæfing og sundl. Ekki er hægt að útiloka hættu á aukningu annarra sértækra aukaverkana af völdum samhliða notkunar karbamazepíns og eslikarbazepín asetats.

Fenýtóín

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, leiddi samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag og fenýtóíns til 31-33% meðallækkunar á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu eslikarbazepíni, líklegast vegna örvunar glúkúróníðtengingar og 31-35% meðallækkunar á útsetningu fyrir fenýtóíni, líklegast vegna hindrunar CYP2C19. Því gæti þurft að hækka skammtinn af eslikarbazepín asetati og lækka skammtinn af fenýtóíni, samkvæmt einstaklingsbundinni svörun.

Lamótrigín

Glúkúróníðtenging er megin umbrotsferill bæði eslikarbazepíns og lamótrigíns og því mætti búast við

milliverkun. Rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum með eslikarbazepín asetati 1200 mg einu sinni á dag sýndi að meðaltali væga lyfjahvarfamilliverkun (útsetning lamótrigíns lækkaði um 15%) á milli eslikarbazepín asetats og lamótrigíns og því er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg. Vegna einstaklingsbundins breytileika gætu áhrifin hins vegar haft klínísku þýðingu hjá sumum einstaklingum.

Tópíramat

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum olli samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag og tópiramats ekki neinni marktækri breytingu á útsetningu fyrir eslikarbazepíni, en 18% lækkun á útsetningu fyrir tópiramati, líklegast vegna skerts aðgengis tópiramats. Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.

Valpróat og levetíracetam

Greining á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki, í 3. stigs rannsóknnum bendir til að samhliða gjöf valpróats eða levetíracetams hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir eslikarbazepíni, en það hefur ekki verið staðfest með hefðbundnum rannsóknum á milliverkunum.

Oxkarbazepín

Samhliða notkun eslikarbazepín asetats og oxkarbazepíns er ekki ráðlögð, þar sem þetta gæti valdið of mikilli útsetningu fyrir virku umbrotsefnunum.

Önnur lyf

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Við gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag hjá konum sem notuðu samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku kom fram 37% meðallækkun á almennri útsetningu fyrir levonorgestrel og 42% fyrir etínýlestradíóli, líklegast vegna örvarunar CYP3A4. Konur á barneignaraldri þurfa því að nota viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með Zebinix stendur og allt að lokum yfirstandandi tíðahrings þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.6).

Simvastatín

Rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi 50% meðallækkun í almennri (systemic) útsetningu fyrir simvastatíni við gjöf samhliða eslikarbazepín asetati 800 mg einu sinni á dag, sennilega af völdum örvarunar CYP3A4. Hækka gæti þurft skammtinn af simvastatíni við notkun samhliða eslikarbazepín asetati.

Rosuvastatín

Altæk útsetning minnkaði um að meðaltali 36-39% hjá heilbrigðum einstaklingum við gjöf samhliða eslikarbazepín asetati 1.200 mg einu sinni á dag. Verkonarháttur tengdur þessari lækkun er ekki þekktur en gæti verið vegna truflunar á virkni flutningsefna fyrir rosuvastatín eingöngu eða ásamt örvun umbrota þess. Þar sem samband á milli útsetningar og verkonar lyfsins er óljóst er mælt með eftirliti með svörun við meðferð (t.d. þétni kólesteróls).

Warfarín

Við samhliða gjöf eslikarbazepíns asetats 1200 mg einu sinni á dag og warfaríns kom fram lítil (23%) en tölfræðilega marktæk lækkun á útsetningu fyrir S-warfaríni. Engin áhrif komu fram á lyfjahvörf R-warfaríns eða blóðstorknun. Vegna einstaklingsbundins breytileika í milliverkuninni, skal hins vegar fylgjast sérstaklega með INR á fyrstu vikunum eftir að samhliða meðferð með warfaríni og eslikarbazepín asetati er hafin, eða henni hætt.

Digoxín

Engin áhrif komu fram í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, við gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag, á lyfjahvörf digoxíns, sem bendir til þess að eslikarbazepín asetat hafi engin áhrif á P-glýkóflutningspróteinið.

Mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar)

Vegna byggingarlegra tengsla eslikarbazepín asetats og þríhringlaga þunglyndislyfja, er milliverkun á milli eslikarbazepíns og MAO-hemla fræðilega hugsanleg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Hætta tengd flogaveiki og flogaveikilyfjum almennt

Sýnt hefur verið fram á að tíðni vansköpunar hjá börnum kvenna með flogaveiki sem nota flogaveikilyf er tvisvar til þrisvar sinnum hærri en þau um það bil 3% sem eru til staðar í almennu þýði. Oftast er greint frá skarði í vör, hjartagöllum og göllum í taugapíplum. Allar konur á barneignaraldri sem taka flogaveikilyf, og einkum konur sem hyggjast verða þungaðar eða eru þungaðar, skulu fá læknisfræðilega sérfræðiráðgjöf um hugsanlega áhættu fyrir föstur af völdum bæði floga og flogaveikilyfjameðferðar. Forðast skal að hætta flogaveikilyfjameðferð skyndilega, þar sem það getur valdið flogum sem gætu haft alvarlegar afleiðingar bæði fyrir konuna og ófædda barnið. Einlyfjameðferð er talin ákjósanlegasti kosturinn til að meðhöndla flogaveiki á meðgöngu þegar mögulegt er vegna þess að meðferð með fleiri flogaveikilyfjum gæti tengst meiri hættu á meðfæddum vansköpunum en einlyfjameðferð, sem fer eftir viðkomandi flogaveikilyfjum.

Greint hefur verið frá taugaþroskaröskunum hjá börnum mæðra með flogaveiki sem nota flogaveikilyf. Engar upplýsingar liggja fyrir um eslikarbazepín asetat í tengslum við þessa áhættu.

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur. Eslikarbazepín asetat dregur úr verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Því skal nota aðra virka og örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og til loka yfirstandandi tíðahrings þegar meðferð er hætt. Konur á barneignaraldri ættu að fá ráðgjöf um notkun annarra örugga getnaðarvarna. Nota skal a.m.k. eina örugga getnaðarvörn (svo sem lykkjuna) eða tvær tegundir getnaðarvarna sem auka öryggi hvor annarrar, þ.m.t. hindrandi getnaðarvörn. Við val á getnaðarvörn skal meta aðstæður í hverju tilviki og tryggja aðkomu sjúklingsins í umræðunni.

Hætta tengd eslikarbazepín asetati

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eslikarbazepín asetats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá Frjósemi, kafla 5.3). Áhættan hjá mönnum (þ.m.t. á alvarlegum meðfæddum vansköpunum, taugaþroskaröskunum og öðrum eiturvekunum á æxlun) er ekki þekkt. Ekki skal nota eslikarbazepín asetat á meðgöngu nema ávinningurinn sé talinn vega þyngra en áhættan eftir vandlegt mat á öðrum hugsanlegum meðferðarúrræðum.

Ef konur sem fá eslikarbazepín asetat verða þungaðar eða ætla að verða þungaðar skal notkun Zebinix vandlega endurmetin. Nota ætti lægstu virku skammta og einlyfjameðferð alltaf þegar það er hægt, a.m.k. fyrstu þrjá mánuði meðgöngunnar. Sjúklingar skulu fá ráðgjöf varðandi hugsanlega aukna hættu á fæðingargöllum og boðin fösturskimun.

Eftirlit og forvarnir

Flogaveikilyf geta valdið fólínsýruskortum, sem hugsanlega á þátt í að valda fösturskemmdum. Mælt er með töku fólínsýru fyrir og á meðgöngu. Þar sem verkun þessa fæðubótarefnis er ekki sönnuð, er einnig hægt að bjóða konum í viðbótar meðferð með fólínsýru sértæka fösturgreiningu.

Hjá nýburanum

Greint hefur verið frá blæðingatruflunum hjá nýburum af völdum flogaveikilyfja. Sem varnandi meðferð skal gefa K1 vítamín á síðustu vikum meðgöngu og síðan nýburanum.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort eslikarbazepín asetat/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Eslikarbazepín hefur reynt skiljast út í móðurmjólk í dýrarannsóknum. Þar sem ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir

brjóstmylkinginn skal brjóstagið hætt meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif eslikarbazepín asetats á frjósemi manna. Dýrarannsóknir hafa sýnt skerta frjósemi eftir meðferð með eslikarbazepín asetati (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zebinix hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sumir sjúklingar gætu fundið fyrir svima, svefndruna eða sjóntruflunum, einkum í upphafi meðferðar. Því skal ráðleggja sjúklingum að sú líkamlega og/eða andlega færni þeirra sem nauðsynleg er til að stjórna vélum eða aka gæti verið skert og þeim ráðlagt að gera ekki slíkt fyrr en það liggur fyrir að hæfni þeirra til slíkra verka skerðist ekki.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Í klínískum rannsóknum (viðbótarmeðferð og einlyfjameðferð) fengu 2.434 sjúklingar með staðbundin hlutflog meðferð með eslikarbazepín asetati (1.983 fullorðnir sjúklingar og 451 barn) og 51% þessara sjúklinga fengu aukaverkanir.

Aukaverkanir voru yfirleitt vægar til miðlungi alvarlegar og komu aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar með eslikarbazepín asetati.

Áhætta sem greind hefur verið í tengslum við Zebinix er aðallega skammtaháðar aukaverkanir tengdar lyfjaflokki. Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá í rannsóknum á viðbótarmeðferð með samanburði við lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki og rannsókn á einlyfjameðferð með virkum samanburði sem bar saman eslikarbazepín asetat og karbamazepín með forðaverkun voru sundl, svefnhöfði, höfuðverkur og ógleði. Meirihluti aukaverkana kom fram hjá <3% sjúklinga í öllum meðferðarhópum.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (SCARS), þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (SJS)/eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og almennum einkennum (DRESS) eftir markaðssetningu við meðferð með Zebinix (sjá kafla 4.4).

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eslikarbazepín asetats sem komu fram í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir að lyfið kom á markað eru taldar upp í töflu hér á eftir.

Aukaverkanir voru flokkaðar á eftirfarandi hátt: mjög algengar $\geq 1/10$, algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir tengdar Zebinix sem komu fram í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu.

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Blóðleysi	Blóðflagnafæð, hvítornafæð
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	
Innkirtlar			Vanstarfsemi skjaldkirtils	

Efnaskipti og næring		Blóðnatríum-lækkun, minnkuð matarlyst	Ójafnvægi blóðsalta, ofþornun, blóðklóríðlækkun	Heilkenni sem líkist óviðeigandi seytingu þvagstemma (inappropriate ADH secretion like syndrome) með einkennunum svefnhöfga, ógleði, sundli, lækkun á osmósupéttni í sermi (blóði), uppköstum, höfuðverk, ruglástandi eða öðrum einkennum frá taugakerfi.
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Geðsjúkdómur, sinnuleysi, þunglyndi, taugaóstyrkur, æsingur, þirringur, athyglisbrestur/ofvi rkni, ruglástand, skapsveiflur, grátur, skynhreyfihömlun, kvíði	
Taugakerfi	Sundl, svefnhöfgi	Höfuðverkur, einbeitingartruflanir, skjálfti, hreyfiglöp, jafnvægis-truflanir	Óeðlileg samhæfing, minnisskerðing, minnisleysi, svefnsækni, sefjun, málstol, tilfinningartruflun, trufluð vöðvaspenna, svefnhöfgi, lyktarglöp, hnykils heilkenni (cerebellar syndrome), krampi, úttaugakvilli, augntin, taltruflanir, tormæli, sviðatilfinning, tilfinningarglöp, mígreni	
Augu		Tvísýni, óskýr sjón	Sjónskerðing, sveiflusýni (oscillopsia), hreyfitruflun í báðum augum, blóðaukning í auga (ocular hyperaemia)	

Eyru og völundarhús		Svimi	Heyrnarskerðing, eyrnasuð	
Hjarta			Hjartsláttarónot, hægsláttur	
Æðar			Háþrýstingur (þ.m.t. háþrýstingskreppa), lágþrýstingur, réttstöðulágþrýstingur, andlitsroði, kuldi í útlimum	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Blóðnasir, brjóstverkur	
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst, niðurgangur	Hægðatregða, meltingartruflanir, magabólga, kviðverkir, munnþurrkur, óþægindi í kvið, þaninn kviður, tannholdsbólga, svartar hægðir, tannverkur	Brisbólga
Lifur og gall			Lifrartruflanir	
Húð og undirhúð		Útbrot	Skalli, þurr húð, ofsviti, roðapöt, húðkvilli, kláði, ofnæmishúðbólga	Eitrunardreplos húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og almennum einkennum (DRESS) ofsabjúgur, ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur			Vöðvaverkir, efnaskiptakvilli í beinum, vöðvaþreyta, verkur í útlimum	
Nýru og þvaggfæri			Þvaggfærasýking	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, truflanir á göngulagi, máttleysi,	Lasleiki, kuldahrollur, bjúgur í útlimum	

Rannsóknaniðu rstöður		Þyngdar- aukning	Lækkun blóðþrýstings, þyngdartap, hækkun blóðþrýstings, blóðnatríumlækkun , blóðklóríðlækkun, osteókalshækkun, lækkuð blóðkornaskil, lækkun blóðrauða, hækkun lifrarensíma	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Lyfjæitrun, byltur, hitabruni	

Lýsing á völdum aukaverknum

Augu og taugakerfi

Hjá sjúklingum í samhliða meðferð með karbamazepíni og eslikarbazepín asetati í rannsóknum með samanburði við lyfleysu komu eftirfarandi aukaverkanir fram: tvísýni (11,4% einstaklinga sem fengu karbamazepín samhliða, 2,4% einstaklinga sem ekki fengu karbamazepín samhliða), óeðlileg samhæfing (6,7% samhliða karbamazepíni, 2,7% án karbamazepíns samhliða) og sundl (30,0% samhliða karbamazepíni, 11,5% án karbamazepíns samhliða), sjá kafla 4.5.

PR bil

Noktun eslikarbazepín asetats tengist lengingu á PR bili. Aukaverkanir tengdar lengingu PR bils (t.d. gátta- sleglarof, yfirlið, hægsláttur) gætu komið fram.

Aukaverkanir tengdar lyfjaflokki

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir svo sem beinmergsbæling, bráðaofnæmisviðbrögð, almennur helluroði eða alvarlegar hjartsláttartruflanir komu ekki fram í rannsóknunum með samanburði við lyfleysu í flogaveikíáætluninni fyrir eslikarbazepín asetat. Hins vegar hefur verið greint frá þeim fyrir oxkarbazepín. Því er ekki hægt að útiloka að þær komi fram við meðferð með eslikarbazepín asetati.

Tilkynnt hefur verið um minnkun steinefna í beinum, beinrýrð, beinþynningu og brot hjá sjúklingum í langtíma meðferð með flogaveikilyfjunum karbamazepíni og oxkarbazepíni, sem eru byggingafræðilega skyld. Verkunarmáti á efnaskipti beina er ekki þekktur.

Börn

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu á sjúklingum á aldrinum 2 til 18 ára með hlutaflog (238 sjúklingar meðhöndlaðir með eslikarbazepín asetati og 189 með lyfleysu) fengu 35,7% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með eslikarbazepín asetati og 19% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar hjá hópnum sem var meðhöndlaður með eslikarbazepín asetati voru tvísýni (5,0%), svefnhöfði (8,0%) og uppköst (4,6%).

Aukaverkanir af völdum eslikarbazepín asetats eru venjulega svipaðar hjá öllum aldurshópum. Hjá aldurshópnum 6 til 11 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá fleiri en tveimur sjúklingum sem fengu eslikarbazepín asetat tvísýni (9,5%), svefnhöfði (7,4%), sundl (6,3%), krampar (6,3%) og ógleði (3,2%); hjá aldurshópnum 12 til 18 ára voru það svefnhöfði (7,4%), uppköst (4,2%), tvísýni (3,2%) og þreyta (3,2%). Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi Zebinix hjá börnum á aldrinum 6 ára og yngri.

Öryggi í tengslum við eslikarbazepín asetat reyndist venjulega svipað hjá börnum og fullorðnum nema hvað varðar æsing (algengar, 1,3%) og kviðverk (algengar, 2,1%) sem voru algengari hjá börnum en

fullorðnum. Sundl; svefnhöfði; svimi; máttleysi; truflanir á göngulagi; skjálfti; hreyfiglöp; jafnvægistruflanir; óskýr sjón; niðurgangur; útbrot og blóðnatríumlækkun voru síður algengar hjá börnum en hjá fullorðnum. Aðeins var tilkynnt um ofnæmishúðbólgu (sjaldgæfar, 0,8%) hjá börnum.

Gögn um langtímaöryggi hjá börnum, sem fengin voru úr opinni framlengingu III. stigs rannsóknarinnar, voru í samræmi við þekkt öryggissnið lyfsins og komu engar nýjar niðurstöður fram sem vörðuðu öryggi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni sem sést hafa eftir ofskömmun eslikarbazepín asetats eru einkum tengd einkennum frá miðtaugakerfi (t.d. hvers kyns flog, flogafár (status epilepticus)) og hjartakvillar (t.d. hjartsláttartruflanir). Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Veita skal viðeigandi einkennabundna stuðningsmeðferð. Umbrotsefni eslikarbazepín asetats er hægt að hreinsa með blóðskilun á árangursríkan hátt, ef nauðsyn krefur (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, karboxamíðafleiður, ATC flokkur: N03AF04.

Verkunarháttur

Verkunarháttur eslikarbazepín asetats er ekki þekktur nákvæmlega. Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir *in vitro* benda hins vegar til að bæði eslikarbazepín asetat og umbrotsefni þess auki stöðugleika óvirkra spennustýrðra natríum ganga, komi í veg fyrir að þau fari aftur í virkt ástand og hindri þannig endurtekin taugaboð.

Lyfhrif

Eslikarbazepín asetat og virk umbrotsefni þess komu í veg fyrir þróun floga í forklínískum líkönum til að spá fyrir um krampaleysandi verkun hjá mönnum. Lyfjafræðileg verkun eslikarbazepín asetats hjá mönnum er aðallega fyrir tilstilli virka umbrotsefnisins eslikarbazepíns.

Verkun

Fullorðnir

Sýnt hefur verið fram á verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð í fjórum 3. stigs tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá 1.703 slembiröðuðum fullorðnum sjúklingum með hlutflog sem ekki hefur tekist að stjórna með einu til þremur flogaveikilyfjum samhliða. Samhliða notkun oxkarbazepíns og felbamats var ekki leyfð í þessum rannsóknum. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmum sem voru 400 mg (aðeins í rannsóknum 301 og 302), 800 mg og 1200 mg einu sinni á dag. Eslikarbazepín asetat 800 mg einu sinni á dag og 1200 mg einu sinni á dag voru marktækt virkari en lyfleysa við að lækka tíðni floga á 12 vikna viðhaldstímabili. Hlutfall einstaklinga með $\geq 50\%$ lækkun (1581 greindur) í tíðni floga í öllum 3. stigs rannsóknunum var 19.3% fyrir lyfleysu, 20.8% fyrir eslikarbazepín asetat 400 mg, 30.5% fyrir eslikarbazepín asetat 800 mg og 35.3% fyrir eslikarbazepín asetat 1200 mg á dag.

Sýnt hefur verið fram á verkun eslikarbazepín asetats við einlyfjameðferð í tvíblindri rannsókn með virkum samanburði (karbamazepín með forðaverkun), sem 815 slembiraðaðir, fullorðnir sjúklingar með nýgreind staðbundin hlutflog tóku þátt í. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmum sem voru

800 mg, 1.200 mg og 1.600 mg, einu sinni á dag. Skammtar virka samanburðarlyfsins karbamazepíns með forðaverkun voru 200 mg, 400 mg og 600 mg, tvisvar á dag. Öllum einstaklingum var slembiræðið á minnstu skammta og skammtar voru aðeins auknir hjá þeim einstaklingum sem fengu flog. Af 815 slembiræðuðu sjúklingunum fékk 401 sjúklingur meðferð með eslikarbazepín asetati einu sinni á dag [271 sjúklingur (67,6%) héldu áfram á 800 mg skammti, 70 sjúklingar (17,5%) héldu áfram á 1.200 mg skammti og 60 sjúklingar (15,0%) fengu meðferð með 1.600 mg]. Í aðalgreiningunni á verkun þar sem þeir sem hættu þátttöku voru skilgreindir án svörunar voru 71,1% einstaklinga flokkaðir sem án floga í eslikarbazepín asetat hópnum og 75,6% í hópnum sem fékk karbamazepín með forðaverkun á 26 vikna matstímabilinu (meðalmunur á áhættu -4,28%, 95% öryggisbil: [-10,3; 1,74]. Áhrif meðferðar sem komu fram á 26 vikna matstímabilinu viðhældust í 1 árs meðferð þar sem 64,7% einstaklinga sem fengu ezlikarbazepín asetat og 70,3% einstaklinga sem fengu karbamazepín með forðaverkun voru flokkaðir sem án floga (meðalmunur á áhættu -5,46%, 95% öryggisbil: [-11,88; 0,97]. Í greiningunni á meðferðarbresti (hættu á flogum) á grundvelli greiningar á tíma að tilviki (Kaplan Meier greining og Cox aðhvarf), var Kaplan-Meier mat á hættu á flogum í lok matstímabilsins 0,06 fyrir karbamazepín og 0,12 fyrir eslikarbazepín asetat og við lok 1 árs hafði áhætta aukist í 0,11 fyrir karbamazepín og 0,19 fyrir eslikarbazepín asetat ($p=0,0002$).

Eftir 1 ár voru líkur á að einstaklingar hættu þátttöku, annaðhvort af völdum aukaverkana eða skorts á verkun, 0,26 fyrir eslikarbazepín asetat og 0,21 fyrir karbamazepín með forðaverkun. Verkun eslikarbazepín asetats við skipti yfir á einlyfjameðferð var metin í 2 tvíblindum, slembuðum samanburðarrannsóknnum hjá 365 fullorðnum sjúklingum með staðbundin hlutaflog. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem voru 1.200 og 1.600 mg einu sinni á dag. Hlutfall þeirra sem fengu engin flog allt 10 vikna einlyfjameðferðartímabilið var 7,6% (1.600 mg) og 8,3% (1.200 mg) í annarri rannsókninni og 10,0% (1.600 mg) og 7,4% (1.200 mg) í hinni.

Aldraðir

Öryggi og verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð gegn hlutaflogum hjá öldruðum sjúklingum voru metin í einni 26 vikna rannsókn, án samanburðar, hjá 72 öldruðum (≥ 65 ára að aldri). Samkvæmt upplýsingunum er nýgengi aukaverkana hjá þessu þýði (65,3%) svipuð og hjá almenna þýðinu sem tók þátt í tvíblindu rannsóknunum á flogaveiki (66,8%). Algengustu aukaverkanirnar voru sundl (12,5% einstaklinga), svefnhöfði (9,7%), þreyta, krampar og blóðnatríumlækkun (allar 8,3%), nefkoksþolga (6,9%) og sýking í efri hluta öndunarvegjar (5,6%). Alls luku 50 af þeim 72 einstaklingum sem hófu rannsóknina 26 vikna meðferðinni, sem samsvarar 69,4% af heildarþátttöku (sjá upplýsingar um notkun hjá öldruðum í kafla 4.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um einlyfjameðferð hjá öldruðum. Aðeins fáir einstaklingar ($N=27$) eldri en 65 ára fengu meðferð með eslikarbazepín asetati í rannsókn á einlyfjameðferð.

Börn

Öryggi og verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð gegn hlutaflogum hjá börnum voru metin í einni II. stigs rannsókn hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára ($N=123$) og einni III. stigs rannsókn hjá börnum á aldrinum 2 til 18 ára ($N=304$). Báðar rannsóknirnar voru tvíblindar og með samanburði við lyfleysu með viðhaldstímabili sem stóð 8 vikur (rannsókn 208) og 12 vikur (rannsókn 305), í þessari röð. Ennfremur var síðar bætt við rannsókn 208 tveimur opnum langtímaframlengingum (1 ár í hluta II og 2 ár í hluta III) og við rannsókn 305 var síðar bætt fjórum opnum langtímaframlengingum (1 ár í hluta II, III og IV og 2 ár í hluta V). Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem námu 20 og 30 mg/kg/dag og allt að 1.200 mg/dag að hámarki. Marksskammturinn var 30 mg/kg í rannsókn 208 og 20 mg/kg í rannsókn 305. Skammta mátti aðlaga samkvæmt þoli og svörun við meðferð.

Í tvíblinda hluta II. stigs rannsóknarinnar var mat á verkun annað markmið. Meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga frá upphafi að viðhaldstímabili var marktækt ($p<0,001$) meiri með eslikarbazepín asetati (-34,8%) en með lyfleysu (-13,8%). Fjörtíu og tveir sjúklingar (50,6%) í eslikarbazepín asetat hópnum sýndu svörun ($\geq 50\%$ lækkun á staðlaðri tíðni floga) samanborið við 10 sjúklinga (25,0%) í lyfleysuhópnum og þessi munur var marktækur ($p=0,009$).

Í tvíblinda hluta III. stigs rannsóknarinnar var meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða

tíðni floga með eslikarbazepín asetati (-18,1% samanborið við grunnildi) önnur en hvað varðar lyfleysu (-8,6% samanborið við grunnildi) en það var ekki tölfræðilega marktækt ($p=0,2490$). Fjörtíu og einn sjúklingur (30,6%) í eslikarbazepín asetat hópnum sýndi svörun ($\geq 50\%$ lækun á staðlaðri tíðni floga) samanborið við 40 sjúklinga (31,0%) í lyfleysuhópnum, sem reyndist ekki marktækur munur ($p=0,9017$). Eftirágreiningar hjá undirhópnum III. stigs rannsóknarinnar voru gerðar á lagskiptum aldurshópum og fyrir eldri en 6 ára og skammtastærðum. Hjá börnum eldri en 6 ára sýndu 36 sjúklingar (35,0%) svörun samanborið við 29 sjúklinga (30,2%) í lyfleysuhópnum ($p=0,4759$) og meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga var meiri ($p=0,0478$) í eslikarbazepín asetat hópnum í samanburði við lyfleysu (-24,4% samanborið við -10,5%); munurinn var hins vegar ekki tölfræðilega marktækur ($p=0,1040$). Alls voru skammtar hjá 39% sjúklinga í rannsókn 305 auknir að hámarksskammti (30 mg/kg/dag). Meðal þessara sjúklinga, að frátöldum sjúklingum 6 ára og yngri sýndu 14 (48,3%) sjúklingar í eslikarbazepín asetat hópnum og 11 (30,6%) sjúklingar í lyfleysuhópnum svörun ($p=0,1514$). Þó áreiðanleiki þessara eftirágreininga sé takmarkaður, benda gögnin til þess að stærðargráða áhrifanna tengist aldri og skammtastærð.

Í 1 árs opinni framlengingu III. stigs rannsóknarinnar (hluta II) (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), $N=225$) var heildarhlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð 46,7% (jókst jafnt og þétt úr 44,9% (vikur 1-4) í 57,5% (vikur >40)). Heildarmiðgildi staðlaðrar flogatíðni (total median standardised seizure frequency) var 6,1 (minnkaði úr 7,0 (vikur 1-4) í 4,0 (vikur >40)), sem leiddi til þess að miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá gildi á upphafstímabilinu var -46,7%). Miðgildi hlutfallslegrar breytingar var hærra í fyrri hópnum sem fékk lyfleysu (-51,4%) en í fyrri hópnum sem fékk ESL (-40,4%). Hlutfall sjúklinga þar sem sjúkdómurinn versnaði (jókst um $\geq 25\%$) miðað við upphafstímabilið var 14,2%.

Í 3 opnum framlengingum (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), $N=148$) var heildarhlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð 26,6% borið saman við upphafsgildi í hlutum III–V (þ.e. síðustu 4 vikurnar í hluta II). Heildarmiðgildi staðlaðrar flogatíðni var 2,4 (sem leiddi til þess að miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá upphafsgildi í hlutum III–V var -22,9%). Miðgildi hlutfallslegrar minnkunar í hluta I var hærra hjá sjúklingum sem fengu ESL (-25,8%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (-16,4%). Heildarhlutfall sjúklinga þar sem sjúkdómurinn versnaði (jókst um $\geq 25\%$) miðað við upphafsgildi í hlutum III–V var 25,7%.

Af þeim 183 sjúklingum sem luku I. og II. hluta rannsóknarinnar voru 152 sjúklingar teknir inn í hluta III. Af þeim höfðu 65 sjúklingar fengið ESL og 87 sjúklingar fengið lyfleysu í tvíblindum hluta rannsóknarinnar. 14 sjúklingar (9,2%) luku opinni meðferð með ESL í hluta V. Algengasta ástæða fyrir því að sjúklingar hættu þátttöku í einhverjum hluta rannsóknarinnar var ósk bakhjarls rannsóknarinnar (30 sjúklingar í hluta III [19,7% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta III], 9 í hluta IV [9,6% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta IV] og 43 í hluta V [64,2% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta V]).

Að teknu tilliti til takmarkana ganga úr opnum rannsóknum án samanburðar helst langtímasvörun við eslikarbazepín asetati óbreytt á heildina lítið í opnum hlutum rannsóknarinnar.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zebinix hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð gegn flogaveiki með hlutaflogum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eslikarbazepín asetati er að verulegu leyti breytt í eslikarbazepín. Eftir inntöku helst þéttni eslikarbazepín asetats í plasma yfirleitt undir magngreiningarmörkum. $C_{\max}$ fyrir eslikarbazepín næst 2 til 3 klst. eftir inntöku ($T_{\max}$). Gera má ráð fyrir miklu aðgengi vegna þess að magn umbrotsefna sem finnst í þvagi svarar til meira en 90% af skammti eslikarbazepín asetats.

Aðgengi (AUC og $C_{\max}$) eslikarbazepíns er sambærilegt hvort sem taflan er mulin og blandað við eplamauk og tekin inn með vatni eða taflan er tekin inn heil.

Dreifing

Próteinbinding eslikarbazepíns í plasma er tiltölulega lítil (<40%) og óháð þéttni. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að warfarín, díazepam, digoxín, fenýtóín og tolbutamíð höfðu ekki marktæk áhrif á próteinbindingu í plasma. Návist eslikarbazepíns hafði ekki marktæk áhrif á bindingu warfaríns, díazepams, digoxíns, fenýtóíns og tolbutamíðs.

Umbrot

Eslikarbazepín asetat er umbrotið hratt og að verulegu marki í virka aðalumbrotsefnið eslikarbazepín með vatnsrofi í fyrstu umferð um lifur. Jafnvægisþéttni í plasma er náð eftir 4 til 5 daga við skömmtun einu sinni á dag, sem er í samræmi við virkan helmingunartíma á bilinu 20-24 klst. Í rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum og fullorðnum sjúklingum með flogaveiki, virtist helmingunartími eslikarbazepín vera annars vegar 10-20 klst. og hins vegar 13-20 klst. Minniháttar umbrotsefni í plasma eru R-likarbazepín og oxkarbazepín, sem sýnt var fram á að væru virk og einnig eslikarbazepín asetat, R-likarbazepín, og oxkarbazepín tengd glúkúrónsýru.

Eslikarbazepín asetat hefur ekki áhrif á eigin umbrot eða úthreinsun.

Eslikarbazepín er veikur CYP3A4 virkir og hefur hindrandi eiginleika gagnvart CYP2C19 (eins og kemur fram í kafla 4.5).

Í rannsóknum með eslikarbazepíni í nýjum lifrarfrumum úr mönnum kom fram væg virkjun glúkúróníðtengingar fyrir tilstilli UGT1A1.

Brotthvarf

Umbrotsefni eslikarbazepín asetats eru skilin út úr blóðrásinni aðallega með útskilnaði um nýru, óbreytt og glúkúróníðtengd. Eslikarbazepín og glúkúróníð þess svara alls til yfir 90% af öllum umbrotsefnum sem skilin eru út í þvagi, um tveir þriðju í óbreyttu formi og einn þriðji glúkúróníðtengdur.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats eru línuleg og skammtaháð á bilinu 400-1200 mg bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats verða ekki fyrir áhrifum hjá öldruðum sjúklingum með kreatínín úthreinsun > 60 ml/mín (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Umbrotsefni eslikarbazepín asetats eru skilin út úr blóði aðallega með útskilnaði um nýru. Rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með væga til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi sýndi að úthreinsun er háð nýrnastarfsemi. Skammtaaðlögun er ráðlögð meðan á meðferð með Zebinix stendur hjá sjúklingum, fullorðnum og börnum eldri en 6 ára, með kreatínín úthreinsun < 60 ml/mín (sjá kafla 4.2).

Ekki er mælt með notkun eslikarbazepín asetats handa börnum á aldrinum 2 til 6 ára. Á þessum aldri hefur innri virkni brothvarfsferlisins enn ekki náð fullum þroska.

Blóðskilun fjarlægir umbrotsefni eslikarbazepín asetats úr plasma.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf og umbrot eslikarbazepín asetats voru metin hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi eftir endurtekna skammta til inntöku. Miðlungi mikil skerðing á lifrarstarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Kyn

Rannsóknir hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum sýndu að kyn hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf eslikarbazepíns asetats.

Börn

Eslikarbazepín asetat umbreytist verulega yfir í eslikarbazepín, líkt og hjá fullorðnum. Gildi eslikarbazepín asetats í blóðvökva haldast venjulega neðan við magngreiningarmörk í kjölfar inntöku. C_{max} gildi eslikarbazepíns er náð 2 til 3 klst. eftir skömmtun (t_{max}). Líkamsþyngd reyndist hafa áhrif á dreifingarrúmmál og úthreinsun. Ekki var heldur hægt að útiloka hlutverk aldurs óháð líkamsþyngd hvað varðar úthreinsun eslikarbazepín asetats, sérstaklega hjá yngsta aldurshópnum (2-6 ára).

Börn 6 ára og yngri

Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum gefa til kynna að hjá undirhópi barna á aldrinum 2 til 6 ára sé þörf á skömmtum sem nema 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag til þess að ná útsetningu sem jafngildir meðferðarskömmtum sem nema 20 og 30 mg/kg/dag hjá börnum eldri en 6 ára.

Börn eldri en 6 ára

Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum gefa til kynna að sambærileg útsetning fyrir eslikarbazepíni komi fram á bilinu 20 til 30 mg/kg/dag hjá börnum sem eru eldri en 6 ára og hjá fullorðnum með 800 til 1200 mg eslikarbazepín asetati einu sinni á dag, í þessari röð (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem komu fram í dýrarrannsóknum urðu við útsetningu sem var töluvert lægri en útsetning fyrir eslikarbazepíni (virka aðalumbrotsefni eslikarbazepín asetats) við klíniska notkun. Öryggismörk byggð á samanburði á útsetningu liggja því ekki fyrir.

Vísbendingar um eiturvefnað á taugar komu fram í rannsóknum á eiturvefnaðum eftir endurtekna skammta hjá rottum, en kom ekki fram í rannsóknum hjá músum eða hundum og er í samræmi við versnun sjálfvakins, langvinnis, framsækis nýrnasjúkdóms hjá þessari tegund.

Vefjaauki í lifrablöðum (liver centrilobular hypertrophy) kom fram í rannsóknum á eiturvefnaðum við endurtekna skammta hjá músum og rottum og aukin tíðni lifraræxla kom fram í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum; þessar niðurstöður eru í samræmi við örvun ensíma lifrafrymisagna, áhrif sem ekki hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengið hafa eslikarbazepín asetat.

Rannsóknir á ungum dýrum

Í rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá ungum hundum reyndust eiturvefanir sambærilegar og fram kom hjá fullorðnum dýrum. Í rannsókn sem stóð í 10 mánuði varð vart við minnkun steinefnaforða í beinum, beinsvæðis og/eða beinþéttni í lendaliðum og/eða lærlegg við stóra skammta hjá kvendýrum og við útsetningu sem var minni en klínísk útsetning fyrir eslikarbazepíni hjá börnum.

Rannsóknir á eiturvefnaðum á erfðafni með eslikarbazepín asetati benda ekki til sérstakrar hættu fyrir menn.

Vart varð við skerta frjósemi hjá kvenkyns rottum; fækkun hreiðrana og lifandi fósturvísa sem kom fram í frjósemsrannsókn á músum kann einnig að gefa til kynna áhrif á frjósemi kvendýra, en ekki var framkvæmt mat á fjölda gulbúa. Eslikarbazepín asetat olli ekki fósturskemmandi áhrifum hjá rottum eða kaninum en olli frávikum á beinagrind hjá músum. Vart varð við seinkaða beinmyndun, minnkaða fósturþyngd og aukningu minniháttar frávika í beinagrind og iðrum við skammta sem ollu eiturvefnaðum á móður í rannsóknum á eiturvefnaðum á fóstur hjá músum, rottum og kaninum. Vart varð við seinkaðan kynþroska hjá F1-kynslóðinni í rannsóknum við og eftir fæðingu hjá músum og rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Póvidón K 29/32
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/álþynnur eða PVC/álþynnur í pappaöskjum sem innihalda 20, 30, 60 eða 90 töflur og fjölpakkningum sem innihalda 180 (2 öskjur með 90) töflur.

HDPE glös með pólýprópýlen loki með barnaöryggi, í pappaöskjum sem innihalda 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21 apríl 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 janúar 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Zebinix 50 mg/ml mixtúra, dreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 50 mg af eslikarbazepín asetati.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 2,0 mg af metýlparahýdroxýbensóati (E218) og u.þ.b. 0,00001 mg af súlfítum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa.

Beinhvít eða hvít dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zebinix er ætlað sem:

- einlyfjameðferð við staðbundnum hlutflogum, með eða án síðkominna krampaalfloga hjá fullorðnum með nýgreinda flogaveiki;
- viðbótarmeðferð hjá fullorðnum, unglingum og börnum eldri en 6 ára, með staðbundin hlutflog, með eða án síðkominna krampaalfloga.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Zebinix má nota sem einlyfjameðferð eða sem viðbót við yfirstandandi meðferð við krömpum. Ráðlagður upphafsskammtur er 400 mg einu sinni á dag, sem skal auka í 800 mg einu sinni á dag eftir eina eða tvær vikur. Skammtinn má hækka í 1200 mg einu sinni á dag, í samræmi við einstaklingsbundna svörun. Sumir sjúklingar í einlyfjameðferð gætu notið ávinnings af skammti sem er 1.600 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum að því tilskildu að nýrnastarfsemi sé ekki skert. Vegna mjög takmarkaðra upplýsinga um einlyfjameðferð með 1.600 mg skammti hjá öldruðum er þessi skammtur ekki ráðlagður fyrir þennan hóp.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga, fullorðinna og barna eldri en 6 ára, með skerta nýrnastarfsemi og aðlaga skammtinn samkvæmt kreatínínúthreinsun (CL_{CR}) á eftirfarandi hátt:

- $CL_{CR} > 60$ ml/mín: Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg
- $CL_{CR} 30-60$ ml/mín: Upphafsskammtur er 200 mg (eða 5 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára) einu sinni á dag eða 400 mg (eða 10 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára) annan hvern dag í 2 vikur, fylgt eftir með 400 mg skammti einu sinni á dag (eða 10 mg/kg hjá börnum eldri en 6 ára). Skammta má hins vegar hækka, samkvæmt einstaklingsbundinni svörun

- $CL_{CR} < 30$ ml/mín: Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi vegna ófullnægjandi gagna.

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Lyfjahvörf eslikarbazepín asetats hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2) og notkun því ekki ráðlögð hjá þannig sjúklingum.

Börn

Börn eldri en 6 ára

Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg/kg/dag einu sinni á dag. Auka skal skömmtun vikulega eða tvisvar í viku í skrefum sem nema 10 mg/kg/dag upp í 30 mg/kg/dag, byggt á svörun hvers einstaklings. Hámarks skammtur er 1.200 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.1).

Börn með líkamsþyngd sem nemur ≥ 60 kg

Börnum með líkamsþyngd sem nemur 60 kg eða meira skal gefa sama skammt og fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eslikarbazepín asetats hjá börnum 6 ára og yngri. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Zebinix má taka með eða án fæðu.

Skipt um lyfjaform

Samkvæmt samanburði á aðgengi lyfsins í töflum og dreifu er hægt að skipta úr einu lyfjaforminu yfir í annað fyrir sjúklinga.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum karboxamíðafleiðum (t.d. karbamazepíni, oxkabazepíni) eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Gátta- sleglarof af annarri eða þriðju gráðu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjálfsvígshugsanir

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum í meðferð með virkum efnum gegn flogaveiki vegna ýmissa ábendinga. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirliggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun eslikarbazepín asetats. Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkenni um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun.

Sjúkdómar í taugakerfi

Eslikarbazepín asetat hefur verið tengt aukaverkunum á miðtaugakerfi, svo sem svima og svefndruna, sem gæti valdið því að fólk slasi sig oftar.

Önnur varnaðarorð og varúðarreglur

Ef hætta á notkun Zebinix, er ráðlagt að gera það smám saman, til að lágmarka hættu á aukinni tíðni floga.

Viðbrögð í húð

Útbrot komu fram sem aukaverkun hjá 1,2% af heildarþýði sem meðhöndlað var með eslikarbazepín asetati í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með flogaveiki. Tilkynnt hefur verið um tilvik ofsakláða og ofsabjúgs hjá sjúklingum sem taka Zebinix. Ofsabjúgur í tengslum við ofnæmi/bráðafnæmisviðbrögð ásamt bjúg í barkakýli getur verið lífshættulegur. Ef einkenni ofnæmis koma fram verður tafarlaust að hætta notkun Zebinix og hefja aðra meðferð.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (SCARS), þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (SJS)/eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og almennum einkennum (DRESS) sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, eftir markaðssetningu við meðferð með Zebinix. Þegar ávísun er fyrirhuguð skal upplýsa sjúklinga um einkennin og fylgjast vel með þeim m.t.t. viðbragða í húð. Ef einkenni sem benda til þessara aukaverkana koma fram, skal tafarlaust hætta meðferð með Zebinix og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á). Ef sjúklingar hafa fengið slíkar aukaverkanir má aldrei hefja meðferð með Zebinix á ný hjá þessum sjúklingum.

HLA-B*1502 samsæta - hjá Han Kínverjum, Tælendingum og öðrum Asíuþjóðum

Sýnt hefur verið fram á að HLA-B*1502 samsæta í einstaklingum frá Kína (Han Kínverjum) og Tælandi tengist verulega hættu á að fá alvarleg viðbrögð í húð, þekkt sem Stevens-Johnson heilkenni, við meðferð með karbamazepíni. Efnafræðileg bygging eslikarbazepín asetats er svipuð byggingu karbamazepíns og hugsanlegt er að sjúklingar sem eru jákvæðir fyrir HLA-B*1502 eigi einnig á hættu að fá Stevens-Johnson heilkenni eftir meðferð með eslikarbazepín asetati. Algengi HLA-B*1502 samsætubera er um 10% hjá Han Kínverjum og Tælendingum. Alltaf ætti að skima fyrir þessari samsætu hjá Han Kínverjum og Tælendingum þegar það er mögulegt áður en meðferð með karbamazepíni eða efnafræðilega skyldum virkum efnum er hafin. Ef sjúklingar af þessum uppruna eru jákvæðir fyrir HLA-B*1502 samsætu, má íhuga notkun eslikarbazepín asetats ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta.

Vegna algengi þessarar samsætu hjá öðrum Asíuþjóðum (t.d. yfir 15% í Filippseyjum og Malasíu), skal íhuga erfðaræðilegar prófanir fyrir HLA-B*1502 hjá áhættuhópum.

HLA-A*3101 samsæta - hjá einstaklingum frá Evrópu og Japönnum

Einhverjar upplýsingar benda til að HLA-A*3101 tengist aukinni hættu á aukaverkunum í húð af völdum karbamazepíns, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju, DRESS (Drug rash with eosinophilia), eða ekki eins alvarlegur bráður útbreiddur húðroði með útbrotum í formi lítilla graftarfylltra blaðra (AGEP) og dröfnuðruúbrot hjá einstaklingum af evrópskum uppruna og Japönnum.

Tíðni HLA-A*3101 samsætunnar er mjög mismunandi milli kynstofna. Algengi HLA-A*3101 samsætunnar er 2 til 5% í evrópskum þýðum og um 10% hjá Japönnum.

Ef HLA-A*3101 samsætan er til staðar getur hættu á viðbrögðum í húð af völdum karbamazepíns (yfirleitt ekki alvarlegum) aukist úr 5,0% í almennu þýði í 26,0% hjá einstaklingum sem eiga ættir að rekja til Evrópu, ef hún er ekki til staðar getur hættu hins vegar minnkað úr 5,0% í 3,8%.

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að ráðleggja skimun fyrir HLA-A*3101 áður en meðferð er hafin með karbamazepíni eða öðrum efnafræðilega skyldum lyfjum.

Hjá sjúklingum af evrópskum eða japönskum uppruna, sem vitað er að eru jákvæðir fyrir HLA-A*3101 samsætunni, má íhuga notkun karbamazepíns eða efnafræðilegra skyldra lyfja ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta.

Blóðnatríumlækkun

Greint hefur verið frá blóðnatríumlækkun sem aukaverkun hjá 1,5% sjúklinga í meðferð með Zebinix. Blóðnatríumlækkun er í flestum tilvikum einkennalaus, hins vegar geta fylgt henni klínísk einkenni svo sem versnandi flog, rugl, skert meðvitund. Tíðni blóðnatríumlækkunar jókst við hækkun skammts af eslikarbazepín asetati. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm fyrir, sem veldur blóðnatríumlækkun, eða hjá sjúklingum í samhliða meðferð með lyfjum sem geta sjálf valdið blóðnatríumlækkun (t.d. þvagræsilyfjum, desmópressíni, karbamazepíni), ætti að kanna þéttni natríums í sermi fyrir og meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur. Einnig ætti að mæla þéttni natríums í sermi ef klínísk einkenni blóðnatríumlækkunar koma fram. Auk þessa skal mæla þéttni natríums við reglubundnar rannsóknir. Ef klínískt mikilvæg blóðnatríumlækkun kemur fram skal hætta notkun eslikarbazepín asetats.

PR bil

Lengingar á PR bili hafa komið fram í klínískum rannsóknum á eslikarbazepín asetati. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sjúkdóma (t.d. lága þéttni týroxíns, leiðsluflaunar í hjarta), eða við samhliða notkun lyfja, sem vitað er að tengjast lengingu PR bils.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi og aðlaga skal skamtinn að kretatínínúthreinsun (sjá kafla 4.2). Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með $CL_{CR} < 30$ ml/mín vegna skorts á gögnum.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem klínísk gögn takmarkast við sjúklinga með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og gögn varðandi lyfjahvörf og klínísk gögn vantar fyrir sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, skal gæta varúðar við notkun eslikarbazepín asetats hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og hún er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Zebinix mixtúra, dreifa inniheldur metýlparahýdroxýbensóat (E218) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum) og súlfít sem getur í mjög sjaldgæfum tilfellum valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum og berkjukrampa.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Eslikarbazepín asetati er að verulegu leyti umbreytt í eslikarbazepín, sem hverfur brott aðallega með glúkúróníðsamtengingu. *In vitro* er eslikarbazepín, vægur virkir CYP3A4 og UDP-glúkúrónýl transferasa. *In vivo* sýndi eslikarbazepín örvandi áhrif á umbrot lyfja sem aðallega hverfa brott með umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastatín). Því gæti þurft að hækka skammtinn af lyfjum sem eru umbrotin aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, við notkun samhliða eslikarbazepín asetati.

Eslikarbazepín gæti því *in vivo* haft örvandi áhrif á umbrot lyfja sem aðallega hverfa brott með samtengingu fyrir tilstilli UDP-glúkúrónýl transferasa. Við upphaf eða lok meðferðar með Zebinix eða við breytingar á skömmtum, getur það tekið 2 til 3 vikur að ná hinu nýja marki ensímvirgni. Þessa töf þarf að hafa í huga þegar Zebinix er notað rétt fyrir eða samhliða öðrum lyfjum sem krefjast skammtaöðlögunar við gjöf samhliða Zebinix. Eslikarbazepín hefur hindrandi eiginleika gagnvart CYP2C19. Milliverkanir geta þannig komið fram við samhliða gjöf hárre skammta af eslikarbazepín asetati og lyfja sem eru umbrotin aðallega af CYP2C19 (t.d. fenýtóín).

Milliverkanir við önnur flogaveikilyf

Karbamazepín

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, leiddi samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 800 mg einu sinni á dag og karbamazepíns 400 mg tvisvar á dag til 32% meðallækkunar í útsetningu fyrir virka umbrotsefninu eslikarbazepíni, líklegast af völdum örvunar á samtengingu við glúkúróníð. Engin breyting varð á útsetningu fyrir karbamazepíni eða umbrotsefni þess, karbamazepín-epoxíði kom fram. Skammtinn af eslikarbazepín asetati gæti þurft að hækka í samræmi við einstaklingsbundna svörun ef það er notað samhliða karbamazepíni. Niðurstöður úr rannsóknum hjá sjúklingum sýndu að samhliða meðferð jók hættuna á eftirfarandi aukaverkunum: tvísýni, óeðlileg samhæfing og sundl. Ekki er hægt að útiloka hættu á aukningu annarra sértækra aukaverkana af völdum samhliða notkunar karbamazepíns og eslikarbazepín asetats.

Fenýtóín

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, leiddi samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag og fenýtóíns til 31-33% meðallækkunar á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu eslikarbazepíni, líklegast vegna örvunar glúkúróníðtengingar og 31-35% meðallækkunar á útsetningu fyrir fenýtóíni, líklegast vegna hindrunar CYP2C19. Því gæti þurft að hækka skammtinn af eslikarbazepín asetati og lækka skammtinn af fenýtóíni, samkvæmt einstaklingsbundinni svörun.

Lamótrigín

Glúkúróníðtenging er megin umbrotsferill bæði eslikarbazepíns og lamótrigíns og því mætti búast við milliverkun. Rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum með eslikarbazepín asetati 1200 mg einu sinni á dag sýndi að meðaltali væga lyfjahvarfamilliverkun (útsetning lamótrigíns lækkaði um 15%) á milli eslikarbazepín asetats og lamótrigíns og því er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg. Vegna einstaklingsbundins breytileika gætu áhrifin hins vegar haft klínísku þýðingu hjá sumum einstaklingum.

Tópiramat

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum olli samhliða gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag og tópiramats ekki neinni marktækri breytingu á útsetningu fyrir eslikarbazepíni, en 18% lækkun á útsetningu fyrir tópiramati, líklegast vegna skerts aðgengis tópiramats. Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.

Valpróat og levetíracetam

Greining á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki, í 3. stigs rannsóknnum bendir til að samhliða gjöf valpróats eða levetíracetams hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir eslikarbazepíni, en það hefur ekki verið staðfest með hefðbundnum rannsóknnum á milliverkunum.

Oxkarbazepín

Samhliða notkun eslikarbazepín asetats og oxkarbazepíns er ekki ráðlögð, þar sem þetta gæti valdið of mikilli útsetningu fyrir virku umbrotsefnunum.

Önnur lyf

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Við gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag hjá konum sem notuðu samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku kom fram 37% meðallækkun á almennri útsetningu fyrir levonorgestrel og 42% fyrir etínýlestradíóli, líklegast vegna örvunar CYP3A4. Konur á barneignaraldri þurfa því að nota viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með Zebinix standur og allt að lokum yfirstandandi tíðahrings þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.6).

Simvastatín

Rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi 50% meðallækkun í almennri (systemic) útsetningu fyrir simvastatíni við gjöf samhliða eslikarbazepín asetati 800 mg einu sinni á dag, sennilega af völdum örvunar CYP3A4. Hækka gæti þurft skammtinn af simvastatíni við notkun samhliða eslikarbazepín asetati.

Rosuvastatín

Altæk útsetning minnkaði um að meðaltali 36-39% hjá heilbrigðum einstaklingum við gjöf samhliða eslikarbazepín asetati 1.200 mg einu sinni á dag. Verkunarháttur tengdur þessari lækkun er ekki þekktur en gæti verið vegna truflunar á virkni flutningsefna fyrir rosuvastatín eingöngu eða ásamt örvun umbrota þess. Þar sem samband á milli útsetningar og verkunar lyfsins er óljóst er mælt með eftirliti með svörum við meðferð (t.d. þéttni kólesteróls).

Warfarín

Við samhliða gjöf eslikarbazepíns asetats 1200 mg einu sinni á dag og warfaríns kom fram lítil (23%) en tölfraðilega marktæk lækkun á útsetningu fyrir S-warfaríni. Engin áhrif komu fram á lyfjahvörf R-warfaríns eða blóðstorknun. Vegna einstaklingsbundins breytileika í milliverkuninni, skal hins vegar fylgjast sérstaklega með INR á fyrstu vikunum eftir að samhliða meðferð með warfaríni og eslikarbazepín asetati er hafin, eða henni hætt.

Digoxín

Engin áhrif komu fram í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, við gjöf eslikarbazepín asetats 1200 mg einu sinni á dag, á lyfjahvörf digoxíns, sem bendir til þess að eslikarbazepín asetat hafi engin áhrif á P-glýkóflutningspróteinið.

Mónóaminoxidasa hemlar (MAO-hemlar)

Vegna byggingarlegra tengsla eslikarbazepín asetats og þríhringlaga þunglyndislyfja, er milliverkun á milli eslikarbazepíns og MAO-hemla fræðilega hugsanleg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Hætta tengd flogaveiki og flogaveikilyfjum almennt

Sýnt hefur verið fram á að tíðni vansköpunar hjá börnum kvenna með flogaveiki sem nota flogaveikilyf er tvisvar til þrisvar sinnum hærri en þau um það bil 3% sem eru til staðar í almennu þýði. Oftast er greint frá skarði í vör, hjartagöllum og göllum í taugapíplum. Allar konur á barneignaraldri sem taka flogaveikilyf, og einkum konur sem hyggjast verða þungaðar eða eru þungaðar, skulu fá lækisfræðilega sérfræðiráðgjöf um hugsanlega áhættu fyrir föstur af völdum bæði floga og flogaveikilyfjameðferðar. Forðast skal að hætta flogaveikilyfjameðferð skyndilega, þar sem það getur valdið flogum sem gætu haft alvarlegar afleiðingar bæði fyrir konuna og ófædda barnið. Einlyfjameðferð er talin ákjósanlegasti kosturinn til að meðhöndla flogaveiki á meðgöngu þegar mögulegt er vegna þess að meðferð með fleiri flogaveikilyfjum gæti tengst meiri hættu á meðfæddum vansköpunum en einlyfjameðferð, sem fer eftir viðkomandi flogaveikilyfjum.

Greint hefur verið frá taugabroskaröskunum hjá börnum mæðra með flogaveiki sem nota flogaveikilyf. Engar upplýsingar liggja fyrir um eslikarbazepín asetat í tengslum við þessa áhættu.

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur. Eslikarbazepín asetat dregur úr verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Því skal nota aðra virka og örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og til loka yfirstandandi tíðahrings þegar meðferð er hætt. Konur á barneignaraldri ættu að fá ráðgjöf um notkun annarra örugga getnaðarvarna. Nota skal a.m.k. eina örugga getnaðarvörn (svo sem lykkjuna) eða tvær tegundir getnaðarvarna sem auka öryggi hvor annarrar, þ.m.t. hindrandi getnaðarvörn. Við val á getnaðarvörn skal meta aðstæður í hverju tilviki og tryggja aðkomu sjúklingsins í umræðunni.

Hætta tengd eslikarbazepín asetati

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eslikarbazepín asetats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá Frjósemi, kafla 5.3). Áhættan hjá mönnum (þ.m.t. á alvarlegum meðfæddum vansköpunum, taugabroskaröskunum og öðrum eiturvekunum á æxlun) er ekki þekkt. Ekki skal nota eslikarbazepín asetat á meðgöngu nema ávinningurinn sé talinn vega þyngra en áhættan eftir vandlegt mat á öðrum hugsanlegum meðferðarúrræðum.

Ef konur sem fá eslikarbazepín asetat verða þungaðar eða ætla að verða þungaðar skal notkun Zebinix vandlega endurmetin. Nota ætti lægstu virku skammta og einlyfjameðferð alltaf þegar það er hægt, a.m.k. fyrstu þrjá mánuði meðgöngunnar. Sjúklingar skulu fá ráðgjöf varðandi hugsanlega aukna hættu á fæðingargöllum og boðin fösturskimun.

Eftirlit og forvarnir

Flogaveikilyf geta valdið fólínsýruskort, sem hugsanlega á þátt í að valda fösturskemmdum. Mælt er með töku fólínsýru fyrir og á meðgöngu. Þar sem verkun þessa fæðubótarefnis er ekki sönnuð, er einnig hægt að bjóða konum í viðbótarmeðferð með fólínsýru sértæka fösturgreiningu.

Hjá nýburanum

Greint hefur verið frá blæðingatruflunum hjá nýburum af völdum flogaveikilyfja. Sem varnandi meðferð skal gefa K1 vítamín á síðustu vikum meðgöngu og síðan nýburanum.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort eslikarbazepín asetat/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Eslikarbazepín hefur reynst skiljast út í móðurmjólk í dýrarannsóknnum. Þar sem ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinginn skal brjóstagjöf hætt meðan á meðferð með eslikarbazepín asetati stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif eslikarbazepín asetats á frjósemi manna. Dýrarannsóknir hafa sýnt skerta frjósemi eftir meðferð með eslikarbazepín asetati (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zebinix hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sumir sjúklingar gætu fundið fyrir svima, svefndruna eða sjóntruflunum, einkum í upphafi meðferðar. Því skal ráðleggja sjúklingum að sú líkamlega og/eða andlega færni þeirra sem nauðsynleg er til að stjórna vélum eða aka gæti verið skert og þeim ráðlagt að gera ekki slíkt fyrr en það liggur fyrir að hæfni þeirra til slíkra verka skerðist ekki.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Í klínískum rannsóknum (viðbótarmeðferð og einlyfjameðferð) fengu 2.434 sjúklingar með staðbundin hlutflog meðferð með eslikarbazepín asetati (1.983 fullorðnir sjúklingar og 451 barn) og 51% þessara sjúklinga fengu aukaverkanir.

Aukaverkanir voru yfirleitt vægar til miðlungi alvarlegar og komu aðallega fram á fyrstu vikum meðferðar með eslikarbazepín asetati.

Áhætta sem greind hefur verið í tengslum við Zebinix er aðallega skammtaháðar aukaverkanir tengdar lyfjaflokki. Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá í rannsóknum á viðbótarmeðferð með samanburði við lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki og rannsókn á einlyfjameðferð með virkum samanburði sem bar saman eslikarbazepín asetat og karbamazepín með forðaverkun, voru sundl, svefnhöfði, höfuðverkur og ógleði. Meirihluti aukaverkana kom fram hjá <3% sjúklinga í öllum meðferðarhópum.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð í húð (SCARS), þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (SJS)/eitrunardreplos húðþekju (TEN) og lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS) eftir markaðssetningu við meðferð með Zebinix (sjá kafla 4.4).

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eslikarbazepín asetats sem komu fram í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir að lyfið kom á markað eru taldar upp í töflu hér á eftir.

Aukaverkanir voru flokkaðar á eftirfarandi hátt: mjög algengar $\geq 1/10$, algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir tengdar Zebinix sem komu fram í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu.

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Blóðleysi	Blóðflagnafæð, hvítkornafæð
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	
Innkirtlar			Vanstarfsemi skjaldkirtils	

Efnaskipti og næring		Blóðnatríum-lækkun, minnkuð matarlyst	Ójafnvægi blóðsalta, ofþornun, blóðklóríðlækkun	Heilkenni sem líkist óviðeigandi seytingu þvagstemma vaka (inappropriate ADH secretion like syndrome) með einkennum svefnhöfga, ógleði, sundli, lækkun á osmósupéttni í sermi (blóði), uppköstum, höfuðverk, ruglástandi eða öðrum einkennum frá taugakerfi.
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Geðsjúkdómur, sinnuleysi, þunglyndi, taugaóstyrkur, æsingur, þirringur, athyglisbrestur/ofvi rkni, ruglástand, skapsveiflur, grátur, skynhreyfihömlun, kvíði	
Taugakerfi	Sundl, svefnhöfgi	Höfuðverkur, einbeitingartruflanir, skjálfti, hreyfiglöp, jafnvægis-truflanir	Óeðlileg samhæfing, minnisskerðing, minnisleysi, svefnsækni, sefjun, málstol, tilfinningartruflun, trufluð vöðvaspenna, svefnhöfgi, lyktarglöp, hnykils heilkenni (cerebellar syndrome), krampi, úttaugakvilli, augntin, taltruflanir, tormæli, sviðatilfinning, tilfinningarglöp, mígreni	
Augu		Tvísýni, óskýr sjón	Sjónskerðing, sveiflusýni (oscillopsia), hreyfitruflun í báðum augum, blóðaukning í auga (ocular hyperaemia)	
Eyru og vöfundarhús		Svimi	Heyrnarskerðing, eynasuð	
Hjarta			Hjartsláttarónot, hægsláttur	

Æðar			Háþrýstingur (þ.m.t. háþrýstingskreppa), lágþrýstingur, réttstöðulágþrýstingur, andlitsroði, kuldi í útlimum	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Blóðnasir, brjóstverkur	
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst, niðurgangur	Hægðatregða, meltingartruflanir, magabólga, kviðverkir, munnþurrkur, ópægindi í kvið, þaninn kviður, tannholdsbólga, svartar hægðir, tannverkur	Brisbólga
Lifur og gall			Lifrartruflanir	
Húð og undirhúð		Útbrot	Skalli, þurr húð, ofsviti, roðapöt, húðkvilli, kláði, ofnæmishúðbólga	Eitrunardreplos húðþekju, Stevens- Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og almennum einkennum (DRESS) ofsabjúgur, ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur			Vöðvaverkir, efnaskiptakvilli í beinum, vöðvaþreyta, verkur í útlimum	
Nýru og þvagfæri			Þvagfærasýking	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, truflanir á göngulagi, máttleysi,	Lasleiki, kuldahrollur, bjúgur í útlimum	
Rannsóknaniður stöður		Þyngdar- aukning	Lækkun blóðþrýstings, þyngdartap, hækkun blóðþrýstings, blóðnatríumlækkun , blóðklóríðlækkun, osteókal sín hækkun, lækkun blóðkornaskil, lækkun blóðrauða, hækkun lifrarensíma	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Lyfjaeitrun, byltur, hitabruni	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Augu og taugakerfi

Hjá sjúklingum í samhliða meðferð með karbamazepíni og eslikarbazepín asetati í rannsóknnum með samanburði við lyfleysu komu eftirfarandi aukaverkanir fram: tvísýni (11,4% einstaklinga sem fengu karbamazepín samhliða, 2,4% einstaklinga sem ekki fengu karbamazepín samhliða), óeðlileg samhæfing (6,7% samhliða karbamazepíni, 2,7% án karbamazepíns samhliða) og sundl (30,0% samhliða karbamazepíni, 11,5% án karbamazepíns samhliða), sjá kafla 4.5.

PR bil

Noktun eslikarbazepín asetats tengist lengingu á PR bili. Aukaverkanir tengdar lengingu PR bils (t.d. gátta- sleglarof, yfirlið, hægsláttur) gætu komið fram.

Aukaverkanir tengdar lyfjaflokki

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir svo sem beinmergsbæling, bráðaofnæmisviðbrögð, almennur helluroði eða alvarlegar hjartsláttartruflanir komu ekki fram í rannsóknunum með samanburði við lyfleysu í flogaveikíáætluninni fyrir eslikarbazepín asetat. Hins vegar hefur verið greint frá þeim fyrir oxkarbazepín. Því er ekki hægt að útiloka að þær komi fram við meðferð með eslikarbazepín asetati.

Tilkynnt hefur verið um minnkun steinefna í beinum, beinrýrð, beinþynningu og brot hjá sjúklingum í langtíma meðferð með flogaveikilyfjunum karbamazepíni og oxkarbazepíni, sem eru byggingafræðilega skyld. Verkunarmáti á efnaskipti beina er ekki þekktur.

Börn

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu á sjúklingum á aldrinum 2 til 18 ára með hlutaflog (238 sjúklingar meðhöndlaðir með eslikarbazepín asetati og 189 með lyfleysu) fengu 35,7% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með eslikarbazepín asetati og 19% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar hjá hópnum sem var meðhöndlaður með eslikarbazepín asetati voru tvísýni (5,0%), svefnhöfgi (8,0%) og uppköst (4,6%).

Aukaverkanir af völdum eslikarbazepín asetats eru venjulega svipaðar hjá öllum aldurshópum. Hjá aldurshópnum 6 til 11 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá fleiri en tveimur sjúklingum sem fengu eslikarbazepín asetat tvísýni (9,5%), svefnhöfgi (7,4%), sundl (6,3%), krampar (6,3%) og ógleði (3,2%); hjá aldurshópnum 12 til 18 ára voru það svefnhöfgi (7,4%), uppköst (4,2%), tvísýni (3,2%) og þreyta (3,2%). Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi Zebinix hjá börnum á aldrinum 6 ára og yngri.

Öryggi í tengslum við eslikarbazepín asetat reyndist venjulega svipað hjá börnum og fullorðnum nema hvað varðar æsing (algengar, 1,3%) og kviðverk (algengar, 2,1%) sem voru algengari hjá börnum en fullorðnum. Sundl; svefnhöfgi; svimi; máttleysi; truflanir á göngulagi; skjálfti; hreyfiglöp; jafnvægistruflanir; óskýr sjón; niðurgangur; útbrot og blóðnatríumlækkun voru síður algengar hjá börnum en hjá fullorðnum. Aðeins var tilkynnt um ofnæmishúðbólgu (sjaldgæfar, 0,8%) hjá börnum.

Gögn um langtímaöryggi hjá börnum, sem fengin voru úr opinni framlengingu III. stigs rannsóknarinnar, voru í samræmi við þekkt öryggissnið lyfsins og komu engar nýjar niðurstöður fram sem vörðuðu öryggi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni sem sést hafa eftir ofskömmtnun eslikarbazepín asetats eru einkum tengd einkennum frá miðtaugakerfi (t.d. hvers kyns flog, flogafár (status epilepticus)) og hjartakvillar (t.d.

hjartsláttartruflanir). Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Veita skal viðeigandi einkennabundna stuðningsmeðferð. Umbrotsefni eslikarbazepín asetats er hægt að hreinsa með blóðskilun á árangursríkan hátt, ef nauðsyn krefur (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, karboxamíðafleiður, ATC flokkur: N03AF04.

Verkunarháttur

Verkunarháttur eslikarbazepín asetats er ekki þekktur nákvæmlega. Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir *in vitro* benda hins vegar til að bæði eslikarbazepín asetat og umbrotsefni þess auki stöðugleika óvirkra spennustýrðra natríum ganga, komi í veg fyrir að þau fari aftur í virkt ástand og hindri þannig endurtekintaugaboð.

Lyfhrif

Eslikarbazepín asetat og virk umbrotsefni þess komu í veg fyrir þróun floga í forklínískum líkönum til að spá fyrir um krampaleysandi verkun hjá mönnum. Lyfjafræðileg verkun eslikarbazepín asetats hjá mönnum er aðallega fyrir tilstilli virka umbrotsefnisins eslikarbazepíns.

Verkun

Fullorðnir

Sýnt hefur verið fram á verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð í fjórum 3. stigs tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá 1.703 slembiröðuðum fullorðnum sjúklingum með hlutflog sem ekki hefur tekist að stjórna með einu til þremur flogaveikilyfjum samhliða. Samhliða notkun oxkarbazepíns og felbamats var ekki leyfð í þessum rannsóknum. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem voru 400 mg (aðeins í rannsóknum 301 og 302), 800 mg og 1200 mg einu sinni á dag. Eslikarbazepín asetat 800 mg einu sinni á dag og 1200 mg einu sinni á dag voru marktækt virkari en lyfleysa við að lækka tíðni floga á 12 vikna viðhaldstímabili. Hlutfall einstaklinga með $\geq 50\%$ lækkan (1581 greindur) í tíðni floga í öllum 3. stigs rannsóknunum var 19.3% fyrir lyfleysu, 20.8% fyrir eslikarbazepín asetat 400 mg, 30.5% fyrir eslikarbazepín asetat 800 mg og 35.3% fyrir eslikarbazepín asetat 1200 mg á dag.

Sýnt hefur verið fram á verkun eslikarbazepín asetats við einlyfjameðferð í tvíblindri rannsókn með virkum samanburði (karbamazepín með forðaverkun), sem 815 slembiröðuðir, fullorðnir sjúklingar með nýgreind staðbundin hlutflog tóku þátt í. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem voru 800 mg, 1.200 mg og 1.600 mg, einu sinni á dag. Skammtar virka samanburðarlyfsins karbamazepíns með forðaverkun voru 200 mg, 400 mg og 600 mg, tvisvar á dag. Öllum einstaklingum var slembiröðuð á minnstu skammta og skammtar voru aðeins auknir hjá þeim einstaklingum sem fengu flog. Af 815 slembiröðuðu sjúklingunum fékk 401 sjúklingur meðferð með eslikarbazepín asetati einu sinni á dag [271 sjúklingur (67,6%) héldu áfram á 800 mg skammti, 70 sjúklingar (17,5%) héldu áfram á 1.200 mg skammti og 60 sjúklingar (15,0%) fengu meðferð með 1.600 mg]. Í aðalgreiningunni á verkun þar sem þeir sem hættu þátttöku voru skilgreindir án svörunar voru 71,1% einstaklinga flokkaðir sem án floga í eslikarbazepín asetat hópnum og 75,6% í hópnum sem fékk karbamazepín með forðaverkun á 26 vikna matstímabilinu (meðalmunur á áhættu -4,28%, 95% öryggisbil: [-10,3; 1,74]. Áhrif meðferðar sem komu fram á 26 vikna matstímabilinu viðhélldust í 1 árs meðferð þar sem 64,7% einstaklinga sem fengu eslikarbazepín asetat og 70,3% einstaklinga sem fengu karbamazepín með forðaverkun voru flokkaðir sem án floga (meðalmunur á áhættu -5,46%, 95% öryggisbil: [-11,88; 0,97]. Í greiningunni á meðferðarbresti (hættu á flogum) á grundvelli greiningar á tíma að tilviki (Kaplan Meier greining og Cox aðhvarf), var Kaplan-Meier mat á hættu á flogum í lok matstímabilsins 0,06 fyrir karbamazepín og 0,12 fyrir eslikarbazepín asetat og við lok 1 árs hafði áhætta aukist í 0,11 fyrir karbamazepín og 0,19 fyrir eslikarbazepín asetat ($p=0,0002$).

Eftir 1 ár voru líkur á að einstaklingar hættu þátttöku, annaðhvort af völdum aukaverkana eða skorts á

verkun, 0,26 fyrir eslikarbazepín asetat og 0,21 fyrir karbamazepín með forðaverkun.

Verkun eslikarbazepín asetats við skipti yfir á einlyfjameðferð var metin í 2 tvíblindum, slembuðum samanburðarrannsóknnum hjá 365 fullorðnum sjúklingum með staðbundin hlutaflog. Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem voru 1.200 og 1.600 mg einu sinni á dag. Hlutfall þeirra sem fengu engin flog allt 10 vikna einlyfjameðferðartímabilið var 7,6% (1.600 mg) og 8,3% (1.200 mg) í annarri rannsókninni og 10,0% (1.600 mg) og 7,4% (1.200 mg) í hinni.

Aldraðir

Öryggi og verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð gegn hlutaflogum hjá öldruðum sjúklingum voru metin í einni 26 vikna rannsókn, án samanburðar, hjá 72 öldruðum (≥ 65 ára að aldri). Samkvæmt upplýsingunum er nýgengi aukaverkana hjá þessu þýði (65,3%) svipuð og hjá almenna þýðinu sem tók þátt í tvíblindu rannsóknunum á flogaveiki (66,8%). Algengustu aukaverkanirnar voru sundl (12,5% einstaklinga), svefnhöfði (9,7%), þreyta, krampar og blóðnatríumlækkun (allar 8,3%), nefkoksþólga (6,9%) og sýking í efri hluta öndunarvegjar (5,6%). Alls luku 50 af þeim 72 einstaklingum sem hófu rannsóknina 26 vikna meðferðinni, sem samsvarar 69,4% af heildarþátttöku (sjá upplýsingar um notkun hjá öldruðum í kafla 4.2).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um einlyfjameðferð hjá öldruðum. Aðeins fáir einstaklingar (N=27) eldri en 65 ára fengu meðferð með eslikarbazepín asetati í rannsókn á einlyfjameðferð.

Börn

Öryggi og verkun eslikarbazepín asetats við viðbótarmeðferð gegn hlutaflogum hjá börnum voru metin í einni II. stigs rannsókn hjá börnum á aldrinum 6 til 16 ára (N=123) og einni III. stigs rannsókn hjá börnum á aldrinum 2 til 18 ára (N=304). Báðar rannsóknirnar voru tvíblindar og með samanburði við lyfleysu með viðhaldstímabili sem stóð 8 vikur (rannsókn 208) og 12 vikur (rannsókn 305), í þessari röð. Ennfremur var síðar bætt við rannsókn 208 tveimur opnum langtímaframlengingum (1 ár í hluta II og 2 ár í hluta III) og við rannsókn 305 var síðar bætt fjórum opnum langtímaframlengingum (1 ár í hluta II, III og IV og 2 ár í hluta V). Eslikarbazepín asetat var prófað í skömmtum sem námu 20 og 30 mg/kg/dag og allt að 1.200 mg/dag að hámarki. Markskammturinn var 30 mg/kg í rannsókn 208 og 20 mg/kg í rannsókn 305. Skammta mátti aðlaga samkvæmt þöli og svörun við meðferð.

Í tvíblindu hluta II. stigs rannsóknarinnar var mat á verkun annað markmið. Meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga frá upphafi að viðhaldstímabili var marktækt ($p < 0,001$) meiri með eslikarbazepín asetati (-34,8%) en með lyfleysu (-13,8%). Fjörtíu og tveir sjúklingar (50,6%) í eslikarbazepín asetat hópnum sýndu svörun ($\geq 50\%$ lækkun á staðlaðri tíðni floga) samanborið við 10 sjúklinga (25,0%) í lyfleysuhópnum og þessi munur var marktækur ($p = 0,009$).

Í tvíblindu hluta III. stigs rannsóknarinnar var meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga með eslikarbazepín asetati (-18,1% samanborið við grunnigildi) önnur en hvað varðar lyfleysu (-8,6% samanborið við grunnigildi) en það var ekki tölfræðilega marktækt ($p = 0,2490$). Fjörtíu og einn sjúklingur (30,6%) í eslikarbazepín asetat hópnum sýndi svörun ($\geq 50\%$ lækkun á staðlaðri tíðni floga) samanborið við 40 sjúklinga (31,0%) í lyfleysuhópnum, sem reyndist ekki marktækur munur ($p = 0,9017$). Eftirágreiningar hjá undirhópnum III. stigs rannsóknarinnar voru gerðar á lagskiptum aldurshópum og fyrir eldri en 6 ára og skammtastærðum. Hjá börnum eldri en 6 ára sýndu 36 sjúklingar (35,0%) svörun samanborið við 29 sjúklinga (30,2%) í lyfleysuhópnum ($p = 0,4759$) og meðallækkun minnstu kvaðrata hvað varðar staðlaða tíðni floga var meiri ($p = 0,0478$) í eslikarbazepín asetat hópnum í samanburði við lyfleysu (-24,4% samanborið við -10,5%); munurinn var hins vegar ekki tölfræðilega marktækur ($p = 0,1040$). Alls voru skammtar hjá 39% sjúklinga í rannsókn 305 auknir að hámarksskammti (30 mg/kg/dag). Meðal þessara sjúklinga, að frátöldum sjúklingum 6 ára og yngri sýndu 14 (48,3%) sjúklingar í eslikarbazepín asetat hópnum og 11 (30,6%) sjúklingar í lyfleysuhópnum svörun ($p = 0,1514$). Þó áreiðanleiki þessara eftirágreininga sé takmarkaður, benda gögnin til þess að stærðargráða áhrifanna tengist aldri og skammtastærð.

Í 1 árs opinni framlengingu III. stigs rannsóknarinnar (hluta II) (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), N=225) var heildarhlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð 46,7% (jókst jafnt og þétt úr 44,9% (vikur 1-4) í 57,5% (vikur >40)). Heildarmiðgildi staðlaðrar flogatíðni (total median standardised

seizure frequency) var 6,1 (minnkaði úr 7,0 (vikur 1-4) í 4,0 (vikur >40), sem leiddi til þess að miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá gildi á upphafstímabilinu var -46,7%). Miðgildi hlutfallslegrar breytingar var hærra í fyrri hópnum sem fékk lyfleysu (-51,4%) en í fyrri hópnum sem fékk ESL (-40,4%). Hlutfall sjúklinga þar sem sjúkdómurinn versnaði (jókst um $\geq 25\%$) miðað við upphafstímabilið var 14,2%.

Í 3 opnum framlengingum (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), N=148) var heildarhlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð 26,6% borið saman við upphafsgildi í hlutum III–V (þ.e. síðustu 4 vikurnar í hluta II). Heildarmiðgildi staðlaðrar flogatíðni var 2,4 (sem leiddi til þess að miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá upphafsgildi í hlutum III–V var -22,9%). Miðgildi hlutfallslegrar minnkunar í hluta I var hærra hjá sjúklingum sem fengu ESL (-25,8%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (-16,4%). Heildarhlutfall sjúklinga þar sem sjúkdómurinn versnaði (jókst um $\geq 25\%$) miðað við upphafsgildi í hlutum III–V var 25,7%.

Af þeim 183 sjúklingum sem luku I. og II. hluta rannsóknarinnar voru 152 sjúklingar teknir inn í hluta III. Af þeim höfðu 65 sjúklingar fengið ESL og 87 sjúklingar fengið lyfleysu í tvíblindum hluta rannsóknarinnar. 14 sjúklingar (9,2%) luku opinni meðferð með ESL í hluta V. Algengasta ástæða fyrir því að sjúklingar hættu þátttöku í einhverjum hluta rannsóknarinnar var ósk bakhjarls rannsóknarinnar (30 sjúklingar í hluta III [19,7% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta III], 9 í hluta IV [9,6% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta IV] og 43 í hluta V [64,2% þeirra sjúklinga sem hófu þátttöku í hluta V]).

Að teknu tilliti til takmarkana ganga úr opnum rannsóknum án samanburðar hélst langtímasvörun við eslikarbazepín asetati óbreytt á heildina litið í opnum hlutum rannsóknarinnar.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zebinix hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð gegn flogaveiki með hlutaflogum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Eslikarbazepín asetati er að verulegu leyti breytt í eslikarbazepín. Eftir inntöku helst þéttni eslikarbazepín asetats í plasma yfirleitt undir magngreiningarmörkum. C_{max} fyrir eslikarbazepín næst 2 til 3 klst. eftir inntöku (T_{max}). Gera má ráð fyrir miklu aðgengi vegna þess að magn umbrotsefna sem finnst í þvagi svarar til meira en 90% af skammti eslikarbazepín asetats.

Dreifing

Próteinbinding eslikarbazepíns í plasma er tiltölulega lítil (<40%) og óháð þéttni. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að warfarín, díazepam, digoxín, fenýtóín og tolbutamíð höfðu ekki marktæk áhrif á próteinbindingu í plasma. Návist eslikarbazepíns hafði ekki marktæk áhrif á bindingu warfaríns, díazepams, digoxíns, fenýtóíns og tolbutamíðs.

Umbrot

Eslikarbazepín asetat er umbrotið hratt og að verulegu marki í virka aðalumbrotsefnið eslikarbazepín með vatnsrofi í fyrstu umferð um lifur. Jafnvægisþéttni í plasma er náð eftir 4 til 5 daga við skömmtun einu sinni á dag, sem er í samræmi við virkan helmingunartíma á bilinu 20-24 klst. Í rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum og fullorðnum sjúklingum með flogaveiki, virtist helmingunartími eslikarbazepín vera annars vegar 10-20 klst. og hins vegar 13-20 klst. Minniháttar umbrotsefni í plasma eru R-líkarbazepín og oxkarbazepín, sem sýnt var fram á að væru virk og einnig eslikarbazepín asetat, R-líkarbazepín, og oxkarbazepín tengd glúkúrónsýru.

Eslikarbazepín asetat hefur ekki áhrif á eigin umbrot eða úthreinsun.

Eslikarbazepín er veikur CYP3A4 virkir og hefur hindrandi eiginleika gagnvart CYP2C19 (eins og kemur fram í kafla 4.5).

Í rannsóknum með eslikarbazepíni í nýjum lifrarfrumum úr mönnum kom fram væg virkjun glúkúróníðtengingar fyrir tilstilli UGT1A1.

Brotthvarf

Umbrotsefni eslikarbazepín asetats eru skilin út úr blóðrásinni aðallega með útskilnaði um nýru, óbreytt og glúkúróníðtengd. Eslikarbazepín og glúkúróníð þess svara alls til yfir 90% af öllum umbrotsefnum sem skilin eru út í þvagi, um tveir þriðju í óbreyttu formi og einn þriðji glúkúróníðtengdur.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats eru línuleg og skammtaháð á bilinu 400-1200 mg bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats verða ekki fyrir áhrifum hjá öldruðum sjúklingum með kreatínín úthreinsun > 60 ml/mín (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Umbrotsefni eslikarbazepín asetats eru skilin út úr blóði aðallega með útskilnaði um nýru. Rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með væga til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi sýndi að úthreinsun er háð nýrnastarfsemi. Skammtaaðlögun er ráðlögð meðan á meðferð með Zebinix stendur hjá sjúklingum, fullorðnum og börnum eldri en 6 ára, með kreatínín úthreinsun < 60 ml/mín (sjá kafla 4.2).

Ekki er mælt með notkun eslikarbazepín asetats handa börnum á aldrinum 2 til 6 ára. Á þessum aldri hefur innri virkni brotthvarfsferlisins enn ekki náð fullum þroska.

Blóðskilun fjarlægir umbrotsefni eslikarbazepín asetats úr plasma.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf og umbrot eslikarbazepín asetats voru metin hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi eftir endurtekna skammta til inntöku. Miðlungi mikil skerðing á lifrarstarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Lyfjahlvörf eslikarbazepín asetats hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Kyn

Rannsóknir hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum sýndu að kyn hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf eslikarbazepíns asetats.

Börn

Eslikarbazepín asetat umbreytist verulega yfir í eslikarbazepín, líkt og hjá fullorðnum. Gildi eslikarbazepín asetats í blóðvökva haldast venjulega neðan við magngreiningarmörk í kjölfar inntöku. C_{max} gildi eslikarbazepíns er náð 2 til 3 klst. eftir skömmtun (t_{max}). Líkamsþyngd reyndist hfa áhrif á dreifingarrúmmál og úthreinsun. Ekki var heldur hægt að útiloka hlutverk aldurs óháð líkamsþyngd hvað varðar úthreinsun eslikarbazepín asetats, sérstaklega hjá yngsta aldurshópnum (2-6 ára).

Börn 6 ára og yngri

Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum gefa til kynna að hjá undirhópi barna á aldrinum 2 til 6 ára sé þörf á skömmtum sem nema 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag til þess að ná útsetningu sem jafngildir meðferðarskömmtum sem nema 20 og 30 mg/kg/dag hjá börnum eldri en 6 ára.

Börn eldri en 6 ára

Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum gefa til kynna að sambærileg útsetning fyrir eslikarbazepíni komi fram á bilinu 20 til 30 mg/kg/dag hjá börnum sem eru eldri en 6 ára og hjá fullorðnum með 800 til 1200 mg eslikarbazepín asetati einu sinni á dag, í þessari röð (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem komu fram í dýrarannsóknnum urðu við útsetningu sem var töluvert lægri en útsetning fyrir eslikarbazepíni (virka aðalumbrotsefni eslikarbazepín asetats) við klíniska notkun. Öryggismörk byggð á samanburði á útsetningu liggja því ekki fyrir.

Vísbendingar um eiturvekun á taugar kom fram í rannsóknum á eiturvekunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, en kom ekki fram í rannsóknum hjá músum eða hundum og er í samræmi við versnun sjálfvakins, langvinns, framsækings nýrnasjúkdóms hjá þessari tegund.

Vefjaauki í lifrablöðum (liver centrilobular hypertrophy) kom fram í rannsóknum á eiturvekunum við endurtekna skammta hjá músum og rottum og aukin tíðni lifraræxla kom fram í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum; þessar niðurstöður eru í samræmi við örvun ensíma lifrarfrymisagna, áhrif sem ekki hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengið hafa eslikarbazepín asetat.

Rannsóknir á ungum dýrum

Í rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá ungum hundum reyndust eiturvekanir sambærilegar og fram kom hjá fullorðnum dýrum. Í rannsókn sem stóð í 10 mánuði varð vart við minnkun steinefnaforða í beinum, beinsvæðis og/eða beinþéttni í lendaliðum og/eða lærlegg við stóra skammta hjá kvendýrum og við útsetningu sem var minni en klínísk útsetning fyrir eslikarbazepíni hjá börnum.

Rannsóknir á eiturvekunum á erfðafni með eslikarbazepín asetati benda ekki til sérstakrar hættu fyrir menn.

Vart varð við skerta frjósemi hjá kvenkyns rottum; fækkun hreiðrana og lifandi fósturvísa sem kom fram í frjósemissrannsókn á músum kann einnig að gefa til kynna áhrif á frjósemi kvendýra, en ekki var framkvæmt mat á fjölda gulbúa. Eslikarbazepín asetat olli ekki fósturskemmandi áhrifum hjá rottum eða kaninum en olli frávikum á beinagrind hjá músum. Vart varð við seinkaða beinmyndun, minnkaða fósturþyngd og aukningu minniháttar frávika í beinagrind og iðrum við skammta sem ollu eiturvekunum á móður í rannsóknum á eiturvekunum á fóstur hjá músum, rottum og kaninum. Vart varð við seinkaðan kynþroska hjá F1-kynslóðinni í rannsóknum við og eftir fæðingu hjá músum og rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Xantangúmmí (E415)

Makrógól-100 sterat

Metýlparahýdroxýbensóat (E218)

Sakkarín natríum (E954)

Tilbúið tutti-frutti bragðefni (inniheldur maltódestrín, própýlen glýkól, náttúruleg og tilbúin bragðefni og arabískt gúmmí (E414)

Bragðeyðandi bragðefni (inniheldur própýlen glýkól, vatn og náttúruleg og tilbúin bragðefni)

Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin: 2 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rafgul glös úr gleri með HDPE loki með barnaöryggi sem innihalda 200 ml af mixtúru, dreifu, í pappaðskjum. Hver pappaaskja inniheldur kvarðaða 10 ml sprautu úr pólýetýleni með og tengi úr samfjölliðu sem þrýsta má inn í glasið.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/024

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21 apríl 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 janúar 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þessað mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja með 20 eða 60 töflum

1. HEITI LYFS

Zebinix 200 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af eslikarbazepín asetati.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

20 töflur
60 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/021 20 töflur - PVC/ÁL þynna
EU/1/09/514/022 60 töflur - PVC/ÁL þynna

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

zebinix 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**PVC/ÁL þynna****1. HEITI LYFS**

Zebinix 200 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BIAL

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja fyrir HDPE glös og HDPE glös með 60 töflum

1. HEITI LYFS

Zebinix 200 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af eslikarbazepín asetati.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/023

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

zebinix 200 mg

(aðeins ytri umbúðir)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja með 7, 14 eða 28 töflum

1. HEITI LYFS

Zebinix 400 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 400 mg af eslikarbazepín asetati.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 töflur
14 töflur
28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/001 7 töflur - ÁL/ÁL þynna
EU/1/09/514/002 14 töflur - ÁL/ÁL þynna
EU/1/09/514/003 28 töflur - ÁL/ÁL þynna
EU/1/09/514/004 7 töflur - PVC/ÁL þynna
EU/1/09/514/005 14 töflur - PVC/ÁL þynna
EU/1/09/514/006 28 töflur - PVC/ÁL þynna

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

zebinix 400 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM

ÁL/ÁL þynna
PVC/ÁL þynna

1. HEITI LYFS

Zebinix 400 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BIAL

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja með 30 eða 60 töflum

1. HEITI LYFS

Zebinix 600 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 600 mg af eslikarbazepín asetati.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 töflur
60 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/007 30 töflur - ÁL/ÁL þynna
EU/1/09/514/008 60 töflur - ÁL/ÁL þynna
EU/1/09/514/009 30 töflur - PVC/ÁL þynna
EU/1/09/514/010 60 töflur - PVC/ÁL þynna

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

zebinix 600 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM

ÁL/ÁL þynna
PVC/ÁL þynna

1. HEITI LYFS

Zebinix 600 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BIAL

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja fyrir HDPE glös og HDPE glös með 90 töflum

1. HEITI LYFS

Zebinix 600 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 600 mg af eslikarbazepín asetati.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/011

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

zebinix 600 mg

(aðeins ytri umbúðir)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja með 20, 30 60 eða 90 töflum

1. HEITI LYFS

Zebinix 800 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 800 mg af eslikarbazepín asetati.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

20 töflur
30 töflur
60 töflur
90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/012 20 töflur - ÁL/ÁL þynna
EU/1/09/514/013 30 töflur - ÁL/ÁL þynna
EU/1/09/514/014 60 töflur - ÁL/ÁL þynna
EU/1/09/514/015 90 töflur - ÁL/ÁL þynna
EU/1/09/514/016 20 töflur - PVC/ÁL þynna
EU/1/09/514/017 30 töflur - PVC/ÁL þynna
EU/1/09/514/018 60 töflur - PVC/ÁL þynna
EU/1/09/514/019 90 töflur - PVC/ÁL þynna

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

zebinix 800 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM

ÁL/ÁL þynna
PVC/ÁL þynna

1. HEITI LYFS

Zebinix 800 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BIAL

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja fyrir HDPE glös og HDPE glös með 90 töflum

1. HEITI LYFS

Zebinix 800 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 800 mg af eslikarbazepín asetati.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/020

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

zebinix 800 mg

(aðeins ytri umbúðir)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fyrir fjölpakkningar (með „blue box“)

1. HEITI LYFS

Zebinix 800 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 800 mg af eslikarbazepín asetati.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpakkning: 180 (2 öskjur sem hvor inniheldur 90) töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/025-026

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

zebinix 800 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Innri askja fjölpakkninga (án „blue box“)

1. HEITI LYFS

Zebinix 800 mg töflur
Eslikarbazepín asetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 800 mg af eslikarbazepín asetati.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 töflur. Hluti af fjölpakkningu sem ekki má selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/025-026

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

zebinix 800 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Ytri askja/glas

1. HEITI LYFS

Zebinix 50 mg/ml mixtúra, dreifa
Eslikarbazepín asetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 50 mg af eslikarbazepín asetati.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur metýlparahýdroxíbensóat (E218) og súlfít
Sjá frekar upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa

200 ml glas
Munngjafarsprauta (10 ml) (aðeins ytri umbúðir)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Hristið vel fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin má nota mixtúru, dreifu í allt að 2 mánuði
Dagsetning opnunar: ---/---/---

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/514/024

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

zebinix 50 mg/ml

(aðeins ytri umbúðir)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.
(aðeins fyrir ytri umbúðir)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

(aðeins fyrir ytri umbúðir)

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zebinix 200 mg töflur

Eslikarbazepín asetat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið byrjið að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zebinix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zebinix
3. Hvernig nota á Zebinix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zebinix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zebinix og við hverju það er notað

Zebinix inniheldur virka efnið eslikarbazepín asetat.

Zebinix tilheyrir flokki lyfja sem kallast flogaveikilyf og eru notuð til meðferðar við flogaveiki, sjúkdómi sem veldur því að viðkomandi fær endurtekin flog eða krampaköst.

Zebinix er notað:

- eitt sér (einlyfjameðferð) hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreinda flogaveiki
- með öðrum flogaveikilyfjum (viðbótarmeðferð) hjá fullorðnum sjúklingum, unglingum og börnum eldri en 6 ára sem fá flog sem hafa áhrif í hluta heilans (hlutaflog). Þessum flogum geta fylgt flog sem hafa áhrif í öllum heilanum (krampaflög).

Læknirinn hefur gefið þér Zebinix til að fækka flogum.

2. Áður en byrjað er að nota Zebinix

Ekki má nota Zebinix ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir eslikarbazepín asetati, eða öðrum karboxamíð afleiðum (t.d. karbamazepíni eða oxkarbazepíni, lyf notuð við flogaveiki) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- um er að ræða ákveðna tegund hjartsláttartruflana (gátta- sleglarof af annarri eða þriðju gráðu).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Zebinix er notað.

Hafðu strax samband við lækinn:

- ef þú ert með blöðrumyndun eða flögnun í húð og/eða slímhúð, útbrot, kyngingar- eða öndunarörðugleika, þrota í vörum, andliti, augnlokum, hálsi eða tungu. Þetta gætu verið einkenni ofnæmisviðbragða.
- ef þú finnur fyrir rugli, versnandi flogum eða skertri meðvitund, sem gætu verið einkenni lágrar þéttni salta í blóði.

Láttu lækninn vita:

- ef þú ert með nýrnavandamál. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega nýrnasjúkdóma.
- ef þú ert með lifrарvandamál. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarleg lifrарvandamál.
- ef þú tekur einhver lyf sem geta valdið frávikum á hjartarafriti sem kallast lengt PR bil. Ef þú ert ekki viss um hvort lyfin sem þú tekur geti haft þessi áhrif skalt þú ræða við lækninn.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm svo sem hjartabilun eða hjartaáfall, eða ert með hjartsláttartruflanir.
- ef þú færð flog sem byrja með dreifðri rafspennulosun sem báðar hliðar heilans verða fyrir.

Fáeinir einstaklingar sem hafa fengið meðferð með flogaveikilyfjum hafa fengið hugmyndir um að skaða sjálfa sig eða fremja sjálfsvíg. Ef slíkar hugsanir leita einhvern tíma á þig, meðan þú tekur Zebinix, skalt þú strax hafa samband við lækninn.

Zebinix gæti valdið sundli og/eða syfju hjá þér, einkum í upphafi meðferðar. Gættu þess sérstaklega að varast slys svo sem byltur þegar þú tekur Zebinix.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Zebinix:

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og hugsanlega lífshættuleg húðviðbrögð, þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju og lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS), eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu Zebinix.

Ef þú færð alvarleg útbrot eða önnur einkenni í húð (sjá kafla 4) skaltu hætta að taka Zebinix og hafðu tafarlaust samband við lækninn eða leitaðu læknishjálpar.

Hjá Han-Kínverjum eða Tælendingum er hægt að spá fyrir um hættuna á alvarlegum viðbrögðum í húð í tengslum við karbamazepín eða efnafræðilega skyld lyf, með því að rannsaka blóðsýni úr þessum sjúklingum. Læknirinn á að geta gefið ráðleggingar um hvort blóðprufa sé nauðsynleg áður en Zebinix er notað.

Börn

Ekki skal gefa börnum á aldrinum 6 ára og yngri Zebinix.

Notkun annarra lyfja samhliða Zebinix

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er ef ske kynni að einhver þeirra hafi áhrif á verkun Zebinix, eða Zebinix hafi áhrif á verkun þeirra.

Láttu lækninn vita ef þú tekur:

- fenýtóín (lyf notað við flogaveiki) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn.
- karbamazepín (lyf notað við flogaveiki) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn og eftirtalдар aukaverkanir Zebinix gætu komið fyrir í hærri tíðni: tvísýni, óeðlileg samhæfing og sundl.
- hormónagetnaðarvarnarlyf (svo sem getnaðarvarnarpillan) þar sem Zebinix getur dregið úr verkun þeirra.
- simvastatín (lyf notað til að lækka þéttni kólesteróls) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn.
- rosuvastatín, lyf notað til að lækka þéttni kólesteróls.
- blóðþynningarlyfið – warfarín.
- mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar), þunglyndislyf.
- ekki taka oxkarbazepín (lyf notað við flogaveiki) með Zebinix, þar sem ekki er vitað hvort það er öruggt að taka þessi lyf saman.

Sjá kaflann „Meðganga og brjóstgjöf“ varðandi ráðleggingar um getnaðarvarnir.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki er ráðlagt að taka Zebinix ef þú ert þunguð, vegna þess að áhrif Zebinix á meðgöngu og ófætt barn eru ekki þekkt.

Ef þú hyggst verða þunguð skaltu ræða við lækinn áður en þú hættir á getnaðarvörn og áður en þú verður þunguð. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferð þinni.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eslikarbazepíns asetats á meðgöngu. Rannsóknir hafa sýnt aukna tíðni fæðingargalla og vandamál með taugabroska (þroska heilans) hjá börnum kvenna sem taka flogaveikilyf, einkum ef fleiri en eitt flogaveikilyf eru tekin á sama tíma.

Láttu lækinn strax vita ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð. Þú ættir ekki að hætta að taka lyfið fyrr en þú hefur rætt það við lækinn. Ef þú hættir að taka lyfið án samráðs við lækinn gæti það valdið flogum, sem gætu verið hættuleg fyrir þig og ófætt barn þitt. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferð þinni.

Ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki í hyggju að verða þunguð ættirðu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zebinix stendur. Zebinix getur haft áhrif á hvernig hormónagetnaðarvarnir eins og getnaðarvarnarpillan virka og gert þær óöryggari sem getnaðarvörn. Því er þér ráðlagt að nota virka og örugga getnaðarvörn af annarri gerð. Ráðfærðu þig við lækinn, sem mun ræða við þig um hvaða getnaðarvörn er hentugust að nota á meðan þú tekur Zebinix. Ef meðferð með Zebinix er hætt skaltu halda áfram að nota örugga getnaðarvörn þar til yfirstandandi tíðahring lýkur.

Ef þú tekur Zebinix á meðgöngu er barnið þitt einnig í hættu á að fá blæðingarvandamál strax eftir fæðingu. Læknirinn gæti gefið þér og barninu þínu lyf til að koma í veg fyrir þetta.

Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú notar Zebinix. Ekki er vitað hvort það berst í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

Zebinix getur valdið svima, syfju og áhrifum á sjónina hjá þér, einkum í upphafi meðferðar. Ef þú finnur fyrir þessu, ekki aka eða nota tæki eða vélar.

3. Hvernig nota á Zebinix

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Fullorðnir

Skömmtun þegar meðferð er hafin

400 mg einu sinni á dag í eina eða tvær vikur, áður en hækkað er í viðhaldsskammt. Læknirinn mun ákveða hvort þú færð þennan skammt í eina eða tvær vikur.

Viðhaldsskammtur

Venjulegur viðhaldsskammtur er 800 mg einu sinni á dag.

Skammtinn má hækka í 1200 mg á dag í samræmi við svörun hjá þér. Ef þú tekur Zebinix eitt sér gæti læknirinn talið ávinning af notkun 1.600 mg skammts einu sinni á dag.

Sjúklingar með nýrnavandamál

Ef þú ert með nýrnavandamál verður þér yfirleitt gefinn lægri skammtur af Zebinix. Læknirinn mun finna út rétta skammtinn fyrir þig. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð ef þú ert með alvarleg nýrnavandamál.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ef þú ert aldraður/öldruð og tekur Zebinix eitt sér er 1.600 mg skammtur ekki hentugur fyrir þig.

Börn eldri en 6 ára

Skömmtun þegar meðferð er hafin

Upphafsskammtur er 10 mg á kg líkamsþyngdar, tekinn einu sinni á dag í eina eða tvær vikur, áður en hækkað er í viðhaldsskammt.

Viðhaldsskammtur

Byggt á svörum þinni gagnvart Zebinix er hugsanlegt að skammturinn verði aukinn um 10 mg á kg líkamsþyngdar með einnar eða tveggja vikna millibili, allt að 30 mg á kg líkamsþyngdar. Hámarks skammtur er 1.200 mg einu sinni á dag.

Börn sem eru ≥ 60 kg

Börn með líkamsþyngd sem nemur 60 kg eða meira skulu taka sama skammt og fullorðnir.

Önnur lyfjaform, svo sem mixtúra, dreifa, kunna að henta börnum betur. Spyrðu lækinn eða lyfjafræðing.

Lyfjagjöf og íkomuleið

Zebinix er til inntöku. Kyngið töflunni með glasi af vatni.

Zebinix töflur má taka með eða án fæðu.

Ef þú átt erfitt með að gleypa töfluna heila getur þú mulið hana og blandað henni við lítið rúmmál af vatni eða eplamauki og tekið skammtinn inn þannig tafarlaust.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú fyrir slysi tekur meira af Zebinix en þú ættir að gera gætir þú átt á hættu að fá fleiri flog eða fundið fyrir óreglulegum eða hraðari hjartslætti. Hafðu strax samband við lækni eða farðu á sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna einkenna. Taktu lyfjaumbúðirnar með þér til þess að lækinn viti hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Zebinix

Ef þú gleymir að taka töflu, taktu hana um leið og þú manst eftir henni og haltu áfram eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Zebinix

Ekki hætta skyndilega að taka töflurnar. Ef þú gerir það átt þú á hættu að fá fleiri flog. Læknirinn mun ákveða hve lengi þú átt að taka Zebinix. Ef læknirinn ákveður að hætta meðferðinni með Zebinix verður skammturinn venjulega lækkaður smám saman. Það er mikilvægt að þú ljúkir meðferðinni samkvæmt ráðleggingum læknisins annars gætu einkenni þín versnað.

Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta verið mjög alvarlegar. Ef þú færð þær skalt þú hætta að taka Zebinix og láta lækinn vita eða fara strax á sjúkrahús þar sem þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- blöðrumyndun eða flögnun á húð og/eða slímhúð, útbrot, kyngingar- eða öndunarörðugleikar, þroti á vörum, andliti, augnlokum, hálsi eða tungu. Þetta gætu verið vísbendingar um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- svimi eða syfja.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- óstöðugleiki eða finnast allt hringsnúast eða fljóta
- ógleði eða uppköst
- höfuðverkur

- niðurgangur
- að sjá allt tvöfalt eða óskýrt
- einbeitingarerfiðleikar
- orkuleysi eða þreyta
- skjálfti
- útbrot á húð
- blóðrannsóknir sýna að þú hafir lága þéttni natríums í blóði
- minnkuð matarlyst
- svefnvandamál
- erfiðleikar við að samræma hreyfingar
- þyngdaraukning.

Skjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:

- klaufagangur
- ofnæmi
- hægðatregða
- flog
- vanstarfsemi skjaldkirtils. Einkenni eru m.a. lækkuð þéttni skjaldkirtilshormóna (kemur fram í blóðprufum), óþol fyrir kulda, stór tunga, þunnar og viðkvæmar neglur eða hár og lágur líkamshiti.
- lifrарvandamál (svo sem aukin lifrарensím)
- hár blóðþrýstingur eða alvarleg hækkun blóðþrýstings
- lágur blóðþrýstingur eða blóðþrýstingsfall þegar staðið er á fætur
- blóðpróf sýna að þú hafir lága þéttni salta (þ.m.t. klóríðs) í blóði eða fækkun rauðra blóðfrumna
- ofþornun
- breytingar á augnhreyfingum, óskýr sjón eða rauð augu
- byltur
- hitabruni
- lélegt minni eða gleymaska
- grátur, finna fyrir þunglyndi, taugaóstyrk eða rugli, áhugaleysi eða tilfinningaleysi
- skortur á hæfni til að tala eða skrifa eða skilja talað eða ritað mál
- æsingur
- athyglisbrestur með ofvirkni
- pirringur
- skapbreytingar eða ofskynjanir
- talvandamál
- blóðnasir
- brjóstverkur
- náladofi og/eða doði í einhverjum hluta líkamans
- mígreni
- sviðatilfinning
- óeðlilegt snertiskyn
- truflanir á lyktarskyni
- eyrnasuð
- heyrnarvandamál
- þroti í fót- eða handleggjum
- brjóstsviði, magavandamál, kviðverkir, þaninn kviður og vanlíðan eða munnsþurrkur
- dökkar hægðir
- bólga í tannholdi eða tannverkur
- svítamyndun eða þurr húð
- kláði
- breytingar á húð (t.d. rauð húð)
- hármisir
- þvagfærasýking
- máttleysi, vanlíðan eða kuldahrollur
- þyngdartap
- vöðvaverkir, verkur í útlimum, vöðvaþreyta

- efnaskiptakvilli í beinum
- aukning beinprótína
- andlitsroði, kaldir útlímir
- hægari eða óreglulegur hjartsláttur
- mikil syfja
- slæving
- taugafræðileg hreyfitruflun, þar sem vöðvarnir dragast saman og valda vindingu eða endurteknum hreyfingum eða óeðlilegri líkamsstöðu. Einkennin eru m.a. skjálfti, verkir, krampar
- eiturverkanir lyfja
- kvíði.

Aukaverkanir þar sem **tíðni er ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- fækkun blóðflagna ásamt aukinni hættu á blæðingum eða mari
- alvarlegur verkur í baki og maga (vegna brisbólgu)
- fækkun hvítra blóðfrumna sem eykur líkur á sýkingum
- rauðleitir, kringlóttir (líkjast skotskífu) blettir eða hringlaga skellur á bolnum, oft með blöðrumyndun í miðju, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum, rauð og bólgin augu og þessu getur fylgt hiti og/eða flensulík einkenni (Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju)
- flensulík einkenni í upphafi, útbrot í andliti og síðan útbreidd útbrot, hár líkamshiti, hækkun lifrarensíma, afbrigðileiki í blóði (eósinfíklafjöld), stækkaðir eitlar og áhrif á önnur líffæri (lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og almennum einkennum sem einnig er þekkt sem DRESS eða lyfjaofnæmisheilkenni)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti, hálsi, höndum, fótum, ökkum eða neðri hluta fótleggja
- ofsakláði (húðútbrot með kláða)
- svefnhöfði, ruglástand, vöðvakippir eða veruleg versnun krampa (hugsanleg einkenni lágs natriúms í blóði vegna truflunar á seytingu þvagstemma)

Notkun Zebinix tengist frávikum á hjartalínuriti sem kallast lengt PR bil. Aukaverkanir tengdar þessu fráviki í hjartalínuritinu (t.d. yfirlið og hægari hjartsláttur) gætu komið fyrir.

Tilkynnt hefur verið um kvilla í beinum, þ.m.t. beinrýrð, beinþynningu og brot við notkun á flogaveikilyfjunum karbamazepíni og oxkarbazepíni, sem eru byggingafræðilega skyld. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú ert í langtíma meðferð með flogaveikilyfjum, hefur sögu um beinþynningu eða tekur stera.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zebinix

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni, glasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zebinix inniheldur

- Virka innihaldsefnið er eslikarbazepín asetat. Hver tafla inniheldur 200 mg af eslikarbazepín asetati.
- Önnur innihaldsefni eru póvidón K29/32, natríumkroskarmellósi og magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Zebinix og pakkningastærðir

Zebinix 200 mg töflur eru hvítar og ílangar. Töflurnar eru merktar með 'ESL 200' á annarri hliðinni og með deiliskoru á hinni, 11 mm að lengd. Töflunni má skipta í jafna skammta.

Töflunum er pakkað í þynnur í pappaðskjum sem innihalda 20 eða 60 töflur og í HDPE glös með loki með barnaöryggi í öskjum sem innihalda 60 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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)

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

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)

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zebinix 400 mg töflur

Eslikarbazepín asetat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið byrjið að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zebinix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zebinix
3. Hvernig nota á Zebinix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zebinix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zebinix og við hverju það er notað

Zebinix inniheldur virka efnið eslikarbazepín asetat.

Zebinix tilheyrir flokki lyfja sem kallast flogaveikilyf og eru notuð til meðferðar við flogaveiki, sjúkdómi sem veldur því að viðkomandi fær endurtekin flog eða krampaköst.

Zebinix er notað:

- eitt sér (einlyfjameðferð) hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreinda flogaveiki
- með öðrum flogaveikilyfjum (viðbótarmeðferð) hjá fullorðnum sjúklingum, unglingum og börnum eldri en 6 ára sem fá flog sem hafa áhrif í hluta heilans (hlutaflog). Þessum flogum geta fylgt flog sem hafa áhrif í öllum heilanum (krampaflög).

Læknirinn hefur gefið þér Zebinix til að fækka flogum.

2. Áður en byrjað er að nota Zebinix

Ekki má nota Zebinix ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir eslikarbazepín asetati, eða öðrum karboxamíð afleiðum (t.d. karbamazepíni eða oxkarbazepíni, lyf notuð við flogaveiki) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- um er að ræða ákveðna tegund hjartsláttartruflana (gátta- sleglarof af annarri eða þriðju gráðu).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en Zebinix er notað.

Hafðu strax samband við lækinn:

- ef þú ert með blöðrumyndun eða flögnun í húð og/ eða slímhúð, útbrot, kyngingar- eða öndunarörðugleika, þrota í vörum, andliti, augnlokum, hálsi eða tungu. Þetta gætu verið einkenni ofnæmisviðbragða.
- ef þú finnur fyrir rugli, versnandi flogum eða skertri meðvitund, sem gætu verið einkenni lágrar þéttni salta í blóði.

Láttu lækninn vita:

- ef þú ert með nýrnavandamál. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega nýrnasjúkdóma.
- ef þú ert með lifrарvandamál. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarleg lifrарvandamál.
- ef þú tekur einhver lyf sem geta valdið frávikum á hjartarafriti sem kallast lengt PR bil. Ef þú ert ekki viss um hvort lyfin sem þú tekur geti haft þessi áhrif skalt þú ræða við lækninn.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm svo sem hjartabilun eða hjartaáfall, eða ert með hjartsláttartruflanir.
- ef þú færð flog sem byrja með dreifðri rafspennulosun sem báðar hliðar heilans verða fyrir.

Fáeinir einstaklingar sem hafa fengið meðferð með flogaveikilyfjum hafa fengið hugmyndir um að skaða sjálfa sig eða fremja sjálfsvíg. Ef slíkar hugsanir leita einhvern tíma á þig, meðan þú tekur Zebinix, skalt þú strax hafa samband við lækninn.

Zebinix gæti valdið sundli og/eða syfju hjá þér, einkum í upphafi meðferðar. Gættu þess sérstaklega að varast slys svo sem byltur þegar þú tekur Zebinix.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Zebinix:

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og hugsanlega lífshættuleg húðviðbrögð, þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju og lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS), eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu Zebinix.

Ef þú færð alvarleg útbrot eða önnur einkenni í húð (sjá kafla 4) skaltu hætta að taka Zebinix og hafðu tafarlaust samband við lækninn eða leitaðu læknishjálpar.

Hjá Han-Kínverjum eða Tælendingum er hægt að spá fyrir um hættuna á alvarlegum viðbrögðum í húð í tengslum við karbamazepín eða efnafræðilega skyld lyf, með því að rannsaka blóðsýni úr þessum sjúklingum. Læknirinn á að geta gefið ráðleggingar um hvort blóðprufa sé nauðsynleg áður en Zebinix er notað.

Börn

Ekki skal gefa börnum á aldrinum 6 ára og yngri Zebinix.

Notkun annarra lyfja samhliða Zebinix

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er ef ske kynni að einhver þeirra hafi áhrif á verkun Zebinix, eða Zebinix hafi áhrif á verkun þeirra.

Láttu lækninn vita ef þú tekur:

- fenýtóín (lyf notað við flogaveiki) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn.
- karbamazepín (lyf notað við flogaveiki) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn og eftirtalдар aukaverkanir Zebinix gætu komið fyrir í hærri tíðni: tvísýni, óeðlileg samhæfing og sundl.
- hormónagetnaðarvarnarlyf (svo sem getnaðarvarnarpillan) þar sem Zebinix getur dregið úr verkun þeirra.
- simvastatín (lyf notað til að lækka þéttni kólesteróls) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn.
- rosuvastatín, lyf notað til að lækka þéttni kólesteróls.
- blóðþynningarlyfið – warfarín.
- mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar), þunglyndislyf.
- ekki taka oxkarbazepín (lyf notað við flogaveiki) með Zebinix, þar sem ekki er vitað hvort það er öruggt að taka þessi lyf saman.

Sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“ varðandi ráðleggingar um getnaðarvarnir.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki er ráðlagt að taka Zebinix ef þú ert þunguð, vegna þess að áhrif Zebinix á meðgöngu og ófætt barn eru ekki þekkt.

Ef þú hyggst verða þunguð skaltu ræða við lækninn áður en þú hættir á getnaðarvörn og áður en þú

verður þunguð. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferð þinni.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eslikarbazepíns asetats á meðgöngu. Rannsóknir hafa sýnt aukna tíðni fæðingargalla og vandamál með taugaproska (þroska heilans) hjá börnum kvenna sem taka flogaveikilyf, einkum ef fleiri en eitt flogaveikilyf eru tekin á sama tíma.

Láttu lækninn strax vita ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð. Þú ættir ekki að hætta að taka lyfið fyrr en þú hefur rætt það við lækninn. Ef þú hættir að taka lyfið án samráðs við lækninn gæti það valdið flogum, sem gætu verið hættuleg fyrir þig og ófætt barn þitt. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferð þinni.

Ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki í hyggju að verða þunguð ættirðu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zebinix stendur. Zebinix getur haft áhrif á hvernig hormónagetnaðarvarnir eins og getnaðarvarnarpillan virka og gert þær óöruggar sem getnaðarvörn. Því er þér ráðlagt að nota virka og örugga getnaðarvörn af annarri gerð. Ráðfærðu þig við lækninn, sem mun ræða við þig um hvaða getnaðarvörn er hentugust að nota á meðan þú tekur Zebinix. Ef meðferð með Zebinix er hætt skaltu halda áfram að nota örugga getnaðarvörn þar til yfirstandandi tíðahring lýkur.

Ef þú tekur Zebinix á meðgöngu er barnið þitt einnig í hættu á að fá blæðingarvandamál strax eftir fæðingu. Læknirinn gæti gefið þér og barninu þínu lyf til að koma í veg fyrir þetta.

Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú notar Zebinix. Ekki er vitað hvort það berst í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Zebinix getur valdið svima, syfju og áhrifum á sjónina hjá þér, einkum í upphafi meðferðar. Ef þú finnur fyrir þessu, ekki aka eða nota tæki eða vélar.

3. Hvernig nota á Zebinix

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Fullorðnir

Skömmtun þegar meðferð er hafin

400 mg einu sinni á dag í eina eða tvær vikur, áður en hækkað er í viðhaldsskammt. Læknirinn mun ákveða hvort þú færð þennan skammt í eina eða tvær vikur.

Viðhaldsskammtur

Venjulegur viðhaldsskammtur er 800 mg einu sinni á dag.

Skammtinn má hækka í 1200 mg á dag í samræmi við svörun hjá þér. Ef þú tekur Zebinix eitt sér gæti læknirinn talið ávinning af notkun 1.600 mg skammts einu sinni á dag.

Sjúklingar með nýrnavandamál

Ef þú ert með nýrnavandamál verður þér yfirleitt gefinn lægri skammtur af Zebinix. Læknirinn mun finna út rétta skammtinn fyrir þig. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð ef þú ert með alvarleg nýrnavandamál.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ef þú ert aldraður/öldruð og tekur Zebinix eitt sér er 1.600 mg skammtur ekki hentugur fyrir þig.

Börn eldri en 6 ára

Skömmtun þegar meðferð er hafin

Upphafsskammtur er 10 mg á kg líkamspyngdar, tekinn einu sinni á dag í eina eða tvær vikur, áður en

hækkað er í viðhaldsskammt.

Viðhaldsskammtur

Byggt á svörum þinni gagnvart Zebinix er hugsanlegt að skammturinn verði aukinn um 10 mg á kg líkamsþyngdar með einnar eða tveggja vikna millibili, allt að 30 mg á kg líkamsþyngdar. Hámarks skammtur er 1.200 mg einu sinni á dag.

Börn sem eru ≥60 kg

Börn með líkamsþyngd sem nemur 60 kg eða meira skulu taka sama skammt og fullorðnir.

Önnur lyfjaform, svo sem mixtúra, dreifa, kunna að henta börnum betur. Spyrðu lækinn eða lyfjafræðing.

Lyfjagiöf og íkomuleið

Zebinix er til inntöku. Kyngið töflunni með glasi af vatni.

Zebinix töflur má taka með eða án fæðu.

Ef þú átt erfitt með að gleypa töfluna heila getur þú mulið hana og blandað henni við lítið rúmmál af vatni eða eplamauki og tekið skammtinn inn þannig tafarlaust.

Skoran í töflunni er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo að auðveldara sé að kyngja henni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú fyrir slysi tekur meira af Zebinix en þú ættir að gera gætir þú átt á hættu að fá fleiri flog eða fundið fyrir óreglulegum eða hraðari hjartslætti. Hafðu strax samband við lækni eða farðu á sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna einkenna. Taktu lyfjaumbúðirnar með þér til þess að lækinn viti hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Zebinix

Ef þú gleymir að taka töflu, taktu hana um leið og þú manst eftir henni og haltu áfram eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Zebinix

Ekki hætta skyndilega að taka töflurnar. Ef þú gerir það átt þú á hættu að fá fleiri flog. Læknirinn mun ákveða hve lengi þú átt að taka Zebinix. Ef læknirinn ákveður að hætta meðferðinni með Zebinix verður skammturinn venjulega lækkaður smám saman. Það er mikilvægt að þú ljúkir meðferðinni samkvæmt ráðleggingum læknisins annars gætu einkenni þín versnað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta verið mjög alvarlegar. Ef þú færð þær skalt þú hætta að taka Zebinix og láta lækinn vita eða fara strax á sjúkrahús þar sem þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- blóðrumyndun eða flögnun á húð og/eða slímhúð, útbrot, kyngingar- eða öndunarörðugleikar, þroti á vörum, andliti, augnlokum, hálsi eða tungu. Þetta gætu verið vísbendingar um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- svimi eða syfja.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- óstöðugleiki eða finnast allt hringsnúast eða fljóta
- ógleði eða uppköst
- höfuðverkur

- niðurgangur
- að sjá allt tvöfalt eða óskýrt
- einbeitingarerfiðleikar
- orkuleysi eða þreyta
- skjálfti
- útbrot á húð
- blóðrannsóknir sýna að þú hafir lága þéttni natríums í blóði
- minnkuð matarlyst
- svefnvandamál
- erfiðleikar við að samræma hreyfingar
- þyngdaraukning.

Skjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:

- klaufagangur
- ofnæmi
- hægðatregða
- flog
- vanstarfsemi skjaldkirtils. Einkenni eru m.a. lækkuð þéttni skjaldkirtilshormóna (kemur fram í blóðprufum), óþol fyrir kulda, stór tunga, þunnar og viðkvæmar neglur eða hár og lágur líkamshiti.
- lifrарvandamál (svo sem aukin lifrарensím)
- hár blóðþrýstingur eða alvarleg hækkun blóðþrýstings
- lágur blóðþrýstingur eða blóðþrýstingsfall þegar staðið er á fætur
- blóðþróf sýna að þú hafir lága þéttni salta (þ.m.t. klóríðs) í blóði eða fækkun rauðra blóðfrumna
- ofþornun
- breytingar á augnhreyfingum, óskýr sjón eða rauð augu
- byltur
- hitabruni
- lélegt minni eða gleymaska
- grátur, finna fyrir þunglyndi, taugaóstyrk eða rugli, áhugaleysi eða tilfinningaleysi
- skortur á hæfni til að tala eða skrifa eða skilja talað eða ritað mál
- æsingur
- athyglisbrestur með ofvirkni
- þíringur
- skapbreytingar eða ofskynjanir
- talvandamál
- blóðnasir
- brjóstverkur
- náladofi og/eða doði í einhverjum hluta líkamans
- mígreni
- sviðatilfinning
- óeðlilegt snertiskyn
- truflanir á lyktarskyni
- eyrnasuð
- heyrnarvandamál
- þroti í fót- eða handleggjum
- brjóstsviði, magavandamál, kviðverkir, þaninn kviður og vanlíðan eða munnsþurrkur
- dökkar hægðir
- bólga í tannholdi eða tannverkur
- svítamyndun eða þurr húð
- kláði
- breytingar á húð (t.d. rauð húð)
- hármisur
- þvagfærasýking
- máttleysi, vanlíðan eða kuldahrollur
- þyngdartap
- vöðvaverkir, verkur í útlimum, vöðvaþreyta

- efnaskiptakvilli í beinum
- aukning beinprótína
- andlitsroði, kaldir útlímir
- hægari eða óreglulegur hjartsláttur
- mikil syfja
- slæving
- taugafræðileg hreyfitruflun, þar sem vöðvarnir dragast saman og valda vindingu eða endurteknum hreyfingum eða óeðlilegri líkamsstöðu. Einkennin eru m.a. skjálfti, verkir, krampar
- eiturverkanir lyfja
- kvíði.

Aukaverkanir þar sem **tíðni er ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- fækkun blóðflagna ásamt aukinni hættu á blæðingum eða mari
- alvarlegur verkur í baki og maga (vegna brisbólgu)
- fækkun hvítra blóðfrumna sem eykur líkur á sýkingum
- rauðleitir, kringlóttir (target-like) blettir eða hringlaga skellur á bolnum, oft með blóðrumyndun í miðju, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum, rauð og bólgin augu og þessu getur fylgt hiti og/eða flensulík einkenni (Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju)
- flensulík einkenni í upphafi, útbrot í andliti og síðan útbreidd útbrot, hár líkamshiti, hækkun lifrarensíma, afbrigðileiki í blóði (eósínfíklafjöld), stækkaðir eitlar og áhrif á önnur líffæri (lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og almennum einkennum sem einnig er þekkt sem DRESS eða lyfjaofnæmisheilkenni)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti, hálsi, höndum, fótum, ökkulum eða neðri hluta fótleggja
- ofsakláði (húðútbrot með kláða)
- svefnhöfgi, ruglástand, vöðvakippir eða veruleg versnun krampa (hugsanleg einkenni lágs natriúms í blóði vegna truflunar á seytingu þvagstemma)

Notkun Zebinix tengist frávikum á hjartalínuriti sem kallast lengt PR bil. Aukaverkanir tengdar þessu fráviki í hjartalínuritinu (t.d. yfirlið og hægari hjartsláttur) gætu komið fyrir.

Tilkynnt hefur verið um kvilla í beinum, þ.m.t. beinrýrð, beinþynningu og brot við notkun á flogaveikilyfjunum karbamazepíni og oxkarbazepíni, sem eru byggingafræðilega skyld. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú ert í langtímameðferð með flogaveikilyfjum, hefur sögu um beinþynningu eða tekur stera.

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zebinix

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zebinix inniheldur

- Virka innihaldsefnið er eslikarbazepín asetat. Hver tafla inniheldur 400 mg af eslikarbazepín asetati.
- Önnur innihaldsefni eru póvidón K29/32, natríumkroskarmellósi og magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Zebinix og pakkningastærðir

Zebinix 400 mg töflur eru hvítar, kringlóttar og tvíkúptar. Töflurnar eru merktar 'ESL 400' á annarri hliðinni og með deiliskoru á hinni hliðinni, 11 mm í þvermál.

Töflunum er pakkað í þynnur í pappaðskjum sem innihalda 7, 14 eða 28 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

España

Laboratorios BIAL, S.A.

Tel: + 34 91 562 41 96

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

Tél: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB

Sími: +46 (0) 8 601 24 40

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

RomâniaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalia)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalska)

Slovenská republikaBIAL-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 KingdomBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zebinix 600 mg töflur

Eslikarbazepín asetat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið byrjið að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zebinix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zebinix
3. Hvernig nota á Zebinix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zebinix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zebinix og við hverju það er notað

Zebinix inniheldur virka efnið eslikarbazepín asetat.

Zebinix tilheyrir flokki lyfja sem kallast flogaveikilyf og eru notuð til meðferðar við flogaveiki, sjúkdómi sem veldur því að viðkomandi fær endurtekin flog eða krampaköst.

Zebinix er notað:

- eitt sér (einlyfjameðferð) hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreinda flogaveiki
- með öðrum flogaveikilyfjum (viðbótarmeðferð) hjá fullorðnum sjúklingum, unglingum og börnum eldri en 6 ára sem fá flog sem hafa áhrif í hluta heilans (hlutaflog). Þessum flogum geta fylgt flog sem hafa áhrif í öllum heilanum (krampaflög).

Læknirinn hefur gefið þér Zebinix til að fækka flogum.

2. Áður en byrjað er að nota Zebinix

Ekki má nota Zebinix ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir eslikarbazepín asetati, eða öðrum karboxamíð afleiðum (t.d. karbamazepíni eða oxkarbazepíni, lyf notuð við flogaveiki) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- um er að ræða ákveðna tegund hjartsláttartruflana (gátta- sleglarof af annarri eða þriðju gráðu).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Zebinix er notað.

Hafðu strax samband við lækinn:

- ef þú ert með blöðrumyndun eða flögnun í húð og/ eða slímhúð, útbrot, kyngingar- eða öndunarörðugleika, þrota í vörum, andliti, augnlokum, hálsi eða tungu. Þetta gætu verið einkenni ofnæmisviðbragða.
- ef þú finnur fyrir rugli, versnandi flogum eða skertri meðvitund, sem gætu verið einkenni lágrar þéttni salta í blóði.

Láttu lækninn vita:

- ef þú ert með nýrnavandamál. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega nýrnasjúkdóma.
- ef þú ert með lifrарvandamál. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarleg lifrарvandamál.
- ef þú tekur einhver lyf sem geta valdið frávikum á hjartarafriti sem kallast lengt PR bil. Ef þú ert ekki viss um hvort lyfin sem þú tekur geti haft þessi áhrif skalt þú ræða við lækninn.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm svo sem hjartabilun eða hjartaáfall, eða ert með hjartsláttartruflanir.
- ef þú færð flog sem byrja með dreifðri rafspennulosun sem báðar hliðar heilans verða fyrir.

Fáeinir einstaklingar sem hafa fengið meðferð með flogaveikilyfjum hafa fengið hugmyndir um að skaða sjálfa sig eða fremja sjálfsvíg. Ef slíkar hugsanir leita einhvern tíma á þig, meðan þú tekur Zebinix, skalt þú strax hafa samband við lækninn.

Zebinix gæti valdið sundli og/eða syfju hjá þér, einkum í upphafi meðferðar. Gættu þess sérstaklega að varast slys svo sem byltur þegar þú tekur Zebinix.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Zebinix:

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og hugsanlega lífshættuleg húðviðbrögð, þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju og lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS), eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu Zebinix.

Ef þú færð alvarleg útbrot eða önnur einkenni í húð (sjá kafla 4) skaltu hætta að taka Zebinix og hafðu tafarlaust samband við lækninn eða leitaðu læknishjálpar.

Hjá Han-Kínverjum eða Tælendingum er hægt að spá fyrir um hættuna á alvarlegum viðbrögðum í húð í tengslum við karbamazepín eða efnafræðilega skyld lyf, með því að rannsaka blóðsýni úr þessum sjúklingum. Læknirinn á að geta gefið ráðleggingar um hvort blóðprufa sé nauðsynleg áður en Zebinix er notað.

Börn

Ekki skal gefa börnum á aldrinum 6 ára og yngri Zebinix.

Notkun annarra lyfja samhliða Zebinix

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er ef ske kynni að einhver þeirra hafi áhrif á verkun Zebinix, eða Zebinix hafi áhrif á verkun þeirra.

Láttu lækninn vita ef þú tekur:

- fenýtóín (lyf notað við flogaveiki) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn.
- karbamazepín (lyf notað við flogaveiki) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn og eftirtalдар aukaverkanir Zebinix gætu komið fyrir í hærri tíðni: tvísýni, óeðlileg samhæfing og sundl.
- hormónagetnaðarvarnarlyf (svo sem getnaðarvarnarpillan) þar sem Zebinix getur dregið úr verkun þeirra.
- simvastatín (lyf notað til að lækka þéttni kólesteróls) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn.
- rosuvastatín, lyf notað til að lækka þéttni kólesteróls.
- blóðþynningarlyfið – warfarín.
- mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar), þunglyndislyf.
- ekki taka oxkarbazepín (lyf notað við flogaveiki) með Zebinix, þar sem ekki er vitað hvort það er öruggt að taka þessi lyf saman.

Sjá kaflann „Meðganga og brjóstgjöf“ varðandi ráðleggingar um getnaðarvarnir.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki er ráðlagt að taka Zebinix ef þú ert þunguð, vegna þess að áhrif Zebinix á meðgöngu og ófætt barn eru ekki þekkt.

Ef þú hyggst verða þunguð skaltu ræða við lækninn áður en þú hættir á getnaðarvörn og áður en þú

verður þunguð. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferð þinni.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eslikarbazepíns asetats á meðgöngu. Rannsóknir hafa sýnt aukna tíðni fæðingargalla og vandamál með taugaproska (þroska heilans) hjá börnum kvenna sem taka flogaveikilyf, einkum ef fleiri en eitt flogaveikilyf eru tekin á sama tíma.

Láttu lækninn strax vita ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð. Þú ættir ekki að hætta að taka lyfið fyrr en þú hefur rætt það við lækninn. Ef þú hættir að taka lyfið án samráðs við lækninn gæti það valdið flogum, sem gætu verið hættuleg fyrir þig og ófætt barn þitt. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferð þinni.

Ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki í hyggju að verða þunguð ættirðu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zebinix stendur. Zebinix getur haft áhrif á hvernig hormónagetnaðarvarnir eins og getnaðarvarnarpillan virka og gert þær óöryggari sem getnaðarvörn. Því er þér ráðlagt að nota virka og örugga getnaðarvörn af annarri gerð. Ráðfærðu þig við lækninn, sem mun ræða við þig um hvaða getnaðarvörn er hentugust að nota á meðan þú tekur Zebinix. Ef meðferð með Zebinix er hætt skaltu halda áfram að nota örugga getnaðarvörn þar til yfirstandandi tíðahring lýkur.

Ef þú tekur Zebinix á meðgöngu er barnið þitt einnig í hættu á að fá blæðingarvandamál strax eftir fæðingu. Læknirinn gæti gefið þér og barninu þínu lyf til að koma í veg fyrir þetta.

Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú notar Zebinix. Ekki er vitað hvort það berst í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Zebinix getur valdið svima, syfju og áhrifum á sjónina hjá þér, einkum í upphafi meðferðar. Ef þú finnur fyrir þessu, ekki aka eða nota tæki eða vélar.

3. Hvernig nota á Zebinix

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Fullorðnir

Skömmtun þegar meðferð er hafin

400 mg einu sinni á dag í eina eða tvær vikur, áður en hækkað er í viðhaldsskammt. Læknirinn mun ákveða hvort þú færð þennan skammt í eina eða tvær vikur.

Viðhaldsskammtur

Venjulegur viðhaldsskammtur er 800 mg einu sinni á dag.

Skammtinn má hækka í 1200 mg á dag í samræmi við svörun hjá þér. Ef þú tekur Zebinix eitt sér gæti læknirinn talið ávinning af notkun 1.600 mg skammts einu sinni á dag.

Sjúklingar með nýrnavandamál

Ef þú ert með nýrnavandamál verður þér yfirleitt gefinn lægri skammtur af Zebinix. Læknirinn mun finna út rétta skammtinn fyrir þig. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð ef þú ert með alvarleg nýrnavandamál.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ef þú ert aldraður/öldruð og tekur Zebinix eitt sér er 1.600 mg skammtur ekki hentugur fyrir þig.

Börn eldri en 6 ára

Skömmtun þegar meðferð er hafin

Upphafsskammtur er 10 mg á kg líkamspyngdar, tekinn einu sinni á dag í eina eða tvær vikur, áður en

hækkað er í viðhaldsskammt.

Viðhaldsskammtur

Byggt á svörum þinni gagnvart Zebinix er hugsanlegt að skammturinn verði aukinn um 10 mg á kg líkamsþyngdar með einnar eða tveggja vikna millibili, allt að 30 mg á kg líkamsþyngdar. Hámarks skammtur er 1.200 mg einu sinni á dag.

Börn sem eru ≥60 kg

Börn með líkamsþyngd sem nemur 60 kg eða meira skulu taka sama skammt og fullorðnir.

Önnur lyfjaform, svo sem mixtúra, dreifa, kunna að henta börnum betur. Spyrðu lækinn eða lyfjafræðing.

Lyfjagiöf og íkomuleið

Zebinix er til inntöku. Kyngið töflunni með glasi af vatni.

Zebinix töflur má taka með eða án fæðu.

Ef þú átt erfitt með að gleypa töfluna heila getur þú mulið hana og blandað henni við lítið rúmmál af vatni eða eplamauki og tekið skammtinn inn þannig tafarlaust.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú fyrir slysi tekur meira af Zebinix en þú ættir að gera gætir þú átt á hættu að fá fleiri flog eða fundið fyrir óreglulegum eða hraðari hjartslætti. Hafðu strax samband við lækni eða farðu á sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna einkenna. Taktu lyfjaumbúðirnar með þér til þess að lækinn viti hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Zebinix

Ef þú gleymir að taka töflu, taktu hana um leið og þú manst eftir henni og haltu áfram eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Zebinix

Ekki hætta skyndilega að taka töflurnar. Ef þú gerir það átt þú á hættu að fá fleiri flog. Læknirinn mun ákveða hve lengi þú átt að taka Zebinix. Ef læknirinn ákveður að hætta meðferðinni með Zebinix verður skammturinn venjulega lækkaður smám saman. Það er mikilvægt að þú ljúkir meðferðinni samkvæmt ráðleggingum læknisins annars gætu einkenni þín versnað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta verið mjög alvarlegar. Ef þú færð þær skalt þú hætta að taka Zebinix og láta lækinn vita eða fara strax á sjúkrahús þar sem þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- blöðrumyndun eða flögnun á húð og/eða slímhúð, útbrot, kyngingar- eða öndunarörðugleikar, þroti á vörum, andliti, augnlökum, hálsi eða tungu. Þetta gætu verið vísbendingar um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- svimi eða syfja.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- óstöðugleiki eða finnast allt hringsnúast eða fljóta
- ógleði eða uppköst
- höfuðverkur
- niðurgangur

- að sjá allt tvöfalt eða óskýrt
- einbeitingarerfiðleikar
- orkuleysi eða þreyta
- skjálfti
- útbrot á húð
- blóðrannsóknir sýna að þú hafir lága þéttni natríums í blóði
- minnkuð matarlyst
- svefnvandamál
- erfiðleikar við að samræma hreyfingar
- þyngdaraukning.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:

- klaufagangur
- ofnæmi
- hægðatregða
- flog
- vanstarfsemi skjaldkirtils. Einkenni eru m.a. lækkuð þéttni skjaldkirtilshormóna (kemur fram í blóðprufum), óþol fyrir kulda, stór tunga, þunnar og viðkvæmar neglur eða hár og lágur líkamshiti.
- lifrарvandamál (svo sem aukin lifrарensím)
- hár blóðþrýstingur eða alvarleg hækkun blóðþrýstings
- lágur blóðþrýstingur eða blóðþrýstingsfall þegar staðið er á fætur
- blóðþróf sýna að þú hafir lága þéttni salta (þ.m.t. klóríðs) í blóði eða fækkun rauðra blóðfrumna
- ofþornun
- breytingar á augnhreyfingum, óskýr sjón eða rauð augu
- byltur
- hitabruni
- lélegt minni eða gleymaska
- grátur, finna fyrir þunglyndi, taugaóstyrk eða rugli, áhugaleysi eða tilfinningaleysi
- skortur á hæfni til að tala eða skrifa eða skilja talað eða ritað mál
- æsingur
- athyglisbrestur með ofvirkni
- pírringur
- skapbreytingar eða ofskynjanir
- talvandamál
- blóðnasir
- brjóstverkur
- náladofi og/eða doði í einhverjum hluta líkamans
- mígreni
- sviðatilfinning
- óeðlilegt snertiskyn
- truflanir á lyktarskyni
- eyrnasuð
- heyrnarvandamál
- þroti í fót- eða handleggjum
- brjóstsviði, magavandamál, kviðverkir, þaninn kviður og vanlíðan eða munnþurrkur
- dökkar hægðir
- bólga í tannholdi eða tannverkur
- svitamyndun eða þurr húð
- kláði
- breytingar á húð (t.d. rauð húð)
- hármisir
- þvagfærasýking
- máttleysi, vanlíðan eða kuldahrollur
- þyngdartap
- vöðvaverkir, verkur í útlimum, vöðvaþreyta
- efnaskiptakvilli í beinum

- aukning beinprótína
- andlitsroði, kaldir útlímir
- hægari eða óreglulegur hjartsláttur
- mikil syfja
- slæving
- taugafræðileg hreyfitruflun, þar sem vöðvarnir dragast saman og valda vindingu eða endurteknum hreyfingum eða óeðlilegri líkamsstöðu. Einkennin eru m.a. skjálfti, verkir, krampar
- eiturverkanir lyfja
- kvíði.

Aukaverkanir þar sem **tíðni er ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- fækkun blóðflagna ásamt aukinni hættu á blæðingum eða mari
- alvarlegur verkur í baki og maga (vegna brisbólgu)
- fækkun hvítra blóðfrumna sem eykur líkur á sýkingum
- rauðleitir, kringlóttir (target-like) blettir eða hringlaga skellur á bolnum, oft með blöðrumyndun í miðju, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum, rauð og bólgin augu og þessu getur fylgt hiti og/eða flensulík einkenni (Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju)
- flensulík einkenni í upphafi, útbrot í andliti og síðan útbreidd útbrot, hár líkamshiti, hækkun lifrarendíma, afbrigðileiki í blóði (eósinfíklafjöld), stækkaðir eitlar og áhrif á önnur líffæri (lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og almennum einkennum sem einnig er þekkt sem DRESS eða lyfjaofnæmisheilkenni)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti, hálsi, höndum, fótum, ökkulum eða neðri hluta fótleggja
- ofsakláði (húðútbrot með kláða)
- svefnhöfði, ruglástand, vöðvakippir eða veruleg versnun krampa (hugsanleg einkenni lágs natríums í blóði vegna truflunar á seytingu þvagstemma)

Notkun Zebinix tengist frávikum á hjartalínuriti sem kallast lengt PR bil. Aukaverkanir tengdar þessu fráviki í hjartalínuritinu (t.d. yfirlið og hægari hjartsláttur) gætu komið fyrir.

Tilkynnt hefur verið um kvilla í beinum, þ.m.t. beinrýrð, beinþynningu og brot við notkun á flogaveikilyfjunum karbamazepíni og oxkarbazepíni, sem eru byggingafræðilega skyld. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú ert í langtímameðferð með flogaveikilyfjum, hefur sögu um beinþynningu eða tekur stera.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zebinix

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni, glasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zebinix inniheldur

- Virka innihaldsefnið er eslikarbazepín asetat. Hver tafla inniheldur 600 mg af eslikarbazepín asetati.
- Önnur innihaldsefni eru póvídon K29/32, natríumkroskarmellósi og magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Zebinix og pakkningastærðir

Zebinix 600 mg töflur eru hvítar og ílangar. Töflurnar eru merktar með 'ESL 600' á annarri hliðinni og með deiliskoru á hinni, 17,3 mm að lengd. Töflunni má skipta í jafna skammta.

Töflunum er pakkað í þynnur í pappaðskjum sem innihalda 30 eða 60 töflur og í HDPE glös með loki með barnaöryggi í öskjum sem innihalda 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zebinix 800 mg töflur

Eslikarbazepín asetat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið byrjið að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zebinix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zebinix
3. Hvernig nota á Zebinix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zebinix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zebinix og við hverju það er notað

Zebinix inniheldur virka efnið eslikarbazepín asetat.

Zebinix tilheyrir flokki lyfja sem kallast flogaveikilyf og eru notuð til meðferðar við flogaveiki, sjúkdómi sem veldur því að viðkomandi fær endurtekin flog eða krampaköst.

Zebinix er notað:

- eitt sér (einlyfjameðferð) hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreinda flogaveiki
- með öðrum flogaveikilyfjum (viðbótarmeðferð) hjá fullorðnum sjúklingum, unglingum og börnum eldri en 6 ára sem fá flog sem hafa áhrif í hluta heilans (hlutaflog). Þessum flogum geta fylgt flog sem hafa áhrif í öllum heilanum (krampaflög).

Læknirinn hefur gefið þér Zebinix til að fækka flogum.

2. Áður en byrjað er að nota Zebinix

Ekki má nota Zebinix ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir eslikarbazepín asetati, eða öðrum karboxamíð afleiðum (t.d. karbamazepíni eða oxkarbazepíni, lyf notuð við flogaveiki) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- um er að ræða ákveðna tegund hjartsláttartruflana (gátta- sleglarof af annarri eða þriðju gráðu).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Zebinix er notað.

Hafðu strax samband við lækinn:

- ef þú ert með blöðrumyndun eða flögnun í húð og/ eða slímhúð, útbrot, kyngingar- eða öndunarörðugleika, þrota í vörum, andliti, augnlokum, hálsi eða tungu. Þetta gætu verið einkenni ofnæmisviðbragða.
- ef þú finnur fyrir rugli, versnandi flogum eða skertri meðvitund, sem gætu verið einkenni lágrar þéttni salta í blóði.

Láttu lækninn vita:

- ef þú ert með nýrnavandamál. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega nýrnasjúkdóma.
- ef þú ert með lifrарvandamál. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarleg lifrарvandamál.
- ef þú tekur einhver lyf sem geta valdið frávikum á hjartarafriti sem kallast lengt PR bil. Ef þú ert ekki viss um hvort lyfin sem þú tekur geti haft þessi áhrif skalt þú ræða við lækninn.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm svo sem hjartabilun eða hjartaáföll, eða ert með hjartsláttartruflanir.
- ef þú færð flog sem byrja með dreifðri rafspennulosun sem báðar hliðar heilans verða fyrir.

Fáeinir einstaklingar sem hafa fengið meðferð með flogaveikilyfjum hafa fengið hugmyndir um að skaða sjálfa sig eða fremja sjálfsvíg. Ef slíkar hugsanir leita einhvern tíma á þig, meðan þú tekur Zebinix, skalt þú strax hafa samband við lækninn.

Zebinix gæti valdið sundli og/eða syfju hjá þér, einkum í upphafi meðferðar. Gættu þess sérstaklega að varast slys svo sem byltur þegar þú tekur Zebinix.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Zebinix:

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og hugsanlega lífshættuleg húðviðbrögð, þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju og lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS), eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu Zebinix.

Ef þú færð alvarleg útbrot eða önnur einkenni í húð (sjá kafla 4) skaltu hætta að taka Zebinix og hafðu tafarlaust samband við lækninn eða leitaðu læknishjálpar.

Hjá Han-Kínverjum eða Tælendingum er hægt að spá fyrir um hættuna á alvarlegum viðbrögðum í húð í tengslum við karbamazepín eða efnafræðilega skyld lyf, með því að rannsaka blóðsýni úr þessum sjúklingum. Læknirinn á að geta gefið ráðleggingar um hvort blóðprufa sé nauðsynleg áður en Zebinix er notað.

Börn

Ekki skal gefa börnum á aldrinum 6 ára og yngri Zebinix.

Notkun annarra lyfja samhliða Zebinix

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er ef ske kynni að einhver þeirra hafi áhrif á verkun Zebinix, eða Zebinix hafi áhrif á verkun þeirra.

Láttu lækninn vita ef þú tekur:

- fenýtóín (lyf notað við flogaveiki) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn.
- karbamazepín (lyf notað við flogaveiki) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn og eftirtalдар aukaverkanir Zebinix gætu komið fyrir í hærri tíðni: tvísýni, óeðlileg samhæfing og sundl.
- hormónagetnaðarvarnarlyf (svo sem getnaðarvarnarpillan) þar sem Zebinix getur dregið úr verkun þeirra.
- simvastatín (lyf notað til að lækka þéttni kólesteróls) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn.
- rosuvastatín, lyf notað til að lækka þéttni kólesteróls.
- blóðþynningarlyfið – warfarín.
- mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar), þunglyndislyf.
- ekki taka oxkarbazepín (lyf notað við flogaveiki) með Zebinix, þar sem ekki er vitað hvort það er öruggt að taka þessi lyf saman.

Sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“ varðandi ráðleggingar um getnaðarvarnir.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki er ráðlagt að taka Zebinix ef þú ert þunguð, vegna þess að áhrif Zebinix á meðgöngu og ófætt barn eru ekki þekkt.

Ef þú hyggst verða þunguð skaltu ræða við lækninn áður en þú hættir á getnaðarvörn og áður en þú

verður þunguð. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferð þinni.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eslikarbazepíns asetats á meðgöngu. Rannsóknir hafa sýnt aukna tíðni fæðingargalla og vandamál með taugabroska (þroska heilans) hjá börnum kvenna sem taka flogaveikilyf, einkum ef fleiri en eitt flogaveikilyf eru tekin á sama tíma.

Láttu lækninn strax vita ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð. Þú ættir ekki að hætta að taka lyfið fyrr en þú hefur rætt það við lækninn. Ef þú hættir að taka lyfið án samráðs við lækninn gæti það valdið flogum, sem gætu verið hættuleg fyrir þig og ófætt barn þitt. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferð þinni.

Ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki í hyggju að verða þunguð ættirðu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zebinix stendur. Zebinix getur haft áhrif á hvernig hormónagetnaðarvarnir eins og getnaðarvarnarpillan virka og gert þær óöruggari sem getnaðarvörn. Því er þér ráðlagt að nota virka og örugga getnaðarvörn af annarri gerð. Ráðfærðu þig við lækninn, sem mun ræða við þig um hvaða getnaðarvörn er hentugust að nota á meðan þú tekur Zebinix. Ef meðferð með Zebinix er hætt skaltu halda áfram að nota örugga getnaðarvörn þar til yfirstandandi tíðahring lýkur.

Ef þú tekur Zebinix á meðgöngu er barnið þitt einnig í hættu á að fá blæðingarvandamál strax eftir fæðingu. Læknirinn gæti gefið þér og barninu þínu lyf til að koma í veg fyrir þetta.

Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú notar Zebinix. Ekki er vitað hvort það berst í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

Zebinix getur valdið svima, syfju og áhrifum á sjónina hjá þér, einkum í upphafi meðferðar. Ef þú finnur fyrir þessu, ekki aka eða nota tæki eða vélar.

3. Hvernig nota á Zebinix

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Fullorðnir

Skömmtun þegar meðferð er hafin

400 mg einu sinni á dag í eina eða tvær vikur, áður en hækkað er í viðhaldsskammt. Læknirinn mun ákveða hvort þú færð þennan skammt í eina eða tvær vikur.

Viðhaldsskammtur

Venjulegur viðhaldsskammtur er 800 mg einu sinni á dag.

Skammtinn má hækka í 1200 mg á dag í samræmi við svörun hjá þér. Ef þú tekur Zebinix eitt sér gæti læknirinn talið ávinning af notkun 1.600 mg skammts einu sinni á dag.

Sjúklingar með nýrnavandamál

Ef þú ert með nýrnavandamál verður þér yfirleitt gefinn lægri skammtur af Zebinix. Læknirinn mun finna út rétta skammtinn fyrir þig. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð ef þú ert með alvarleg nýrnavandamál.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ef þú ert aldraður/öldruð og tekur Zebinix eitt sér er 1.600 mg skammtur ekki hentugur fyrir þig.

Börn eldri en 6 ára

Skömmtun þegar meðferð er hafin

Upphafsskammtur er 10 mg á kg líkamspyngdar, tekinn einu sinni á dag í eina eða tvær vikur, áður en

hækkað er í viðhaldsskammt.

Viðhaldsskammtur

Byggt á svörum þinni gagnvart Zebinix er hugsanlegt að skammturinn verði aukinn um 10 mg á kg líkamsþyngdar með einnar eða tveggja vikna millibili, allt að 30 mg á kg líkamsþyngdar. Hámarks skammtur er 1.200 mg einu sinni á dag.

Börn sem eru ≥60 kg

Börn með líkamsþyngd sem nemur 60 kg eða meira skulu taka sama skammt og fullorðnir.

Önnur lyfjaform, svo sem mixtúra, dreifa, kunna að henta börnum betur. Spyrðu lækinn eða lyfjafræðing.

Lyfjagiöf og íkomuleið

Zebinix er til inntöku. Kyngið töflunni með glasi af vatni.

Zebinix töflur má taka með eða án fæðu.

Ef þú átt erfitt með að gleypa töfluna heila getur þú mulið hana og blandað henni við lítið rúmmál af vatni eða eplamauki og tekið skammtinn inn þannig tafarlaust.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú fyrir slysi tekur meira af Zebinix en þú ættir að gera gætir þú átt á hættu að fá fleiri flog eða fundið fyrir óreglulegum eða hraðari hjartslætti. Hafðu strax samband við lækni eða farðu á sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna einkenna. Taktu lyfjaumbúðirnar með þér til þess að lækinn viti hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Zebinix

Ef þú gleymir að taka töflu, taktu hana um leið og þú manst eftir henni og haltu áfram eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Zebinix

Ekki hætta skyndilega að taka töflurnar. Ef þú gerir það átt þú á hættu að fá fleiri flog. Læknirinn mun ákveða hve lengi þú átt að taka Zebinix. Ef læknirinn ákveður að hætta meðferðinni með Zebinix verður skammturinn venjulega lækkaður smám saman. Það er mikilvægt að þú ljúkir meðferðinni samkvæmt ráðleggingum læknisins annars gætu einkenni þín versnað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta verið mjög alvarlegar. Ef þú færð þær skalt þú hætta að taka Zebinix og láta lækinn vita eða fara strax á sjúkrahús þar sem þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- blöðrumyndun eða flögnun á húð og/eða slímhúð, útbrot, kyngingar- eða öndunarörðugleikar, þroti á vörum, andliti, augnlokum, hálsi eða tungu. Þetta gætu verið vísbendingar um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- svimi eða syfja.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- óstöðugleiki eða finnast allt hringsnúast eða fljóta
- ógleði eða uppköst
- höfuðverkur
- niðurgangur

- að sjá allt tvöfalt eða óskýrt
- einbeitingarerfiðleikar
- orkuleysi eða þreyta
- skjálfti
- útbrot á húð
- blóðrannsóknir sýna að þú hafir lága þéttni natríums í blóði
- minnkuð matarlyst
- svefnvandamál
- erfiðleikar við að samræma hreyfingar
- þyngdaraukning.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:

- klaufagangur
- ofnæmi
- hægðatregða
- flog
- vanstarfsemi skjaldkirtils. Einkenni eru m.a. lækkuð þéttni skjaldkirtilshormóna (kemur fram í blóðprufum), óþol fyrir kulda, stór tunga, þunnar og viðkvæmar neglur eða hár og lágur líkamshiti.
- lifrарvandamál (svo sem aukin lifrарensím)
- hár blóðþrýstingur eða alvarleg hækkun blóðþrýstings
- lágur blóðþrýstingur eða blóðþrýstingsfall þegar staðið er á fætur
- blóðþróf sýna að þú hafir lága þéttni salta (þ.m.t. klóríðs) í blóði eða fækkun rauðra blóðfrumna
- ofþornun
- breytingar á augnhreyfingum, óskýr sjón eða rauð augu
- byltur
- hitabruni
- lélegt minni eða gleymska
- grátur, finna fyrir þunglyndi, taugaóstyrk eða rugli, áhugaleysi eða tilfinningaleysi
- skortur á hæfni til að tala eða skrifa eða skilja talað eða ritað mál
- æsingur
- athyglisbrestur með ofvirkni
- pírringur
- skapbreytingar eða ofskynjanir
- talvandamál
- blóðnasir
- brjóstverkur
- náladofi og/eða doði í einhverjum hluta líkamans
- mígreni
- sviðatilfinning
- óeðlilegt snertiskyn
- truflanir á lyktarskyni
- eyrnasuð
- heyrnarvandamál
- þroti í fót- eða handleggjum
- brjóstsviði, magavandamál, kviðverkir, þaninn kviður og vanlíðan eða munnþurrkur
- dökkar hægðir
- bólga í tannholdi eða tannverkur
- svitamyndun eða þurr húð
- kláði
- breytingar á húð (t.d. rauð húð)
- hármisur
- þvagfærasýking
- máttleysi, vanlíðan eða kuldahrollur
- þyngdartap
- vöðvaverkir, verkur í útlimum, vöðvaþreyta
- efnaskiptakvilli í beinum

- aukning beinprótína
- andlitsroði, kaldir útlímir
- hægari eða óreglulegur hjartsláttur
- mikil syfja
- slæving
- taugafræðileg hreyfitruflun, þar sem vöðvarnir dragast saman og valda vindingu eða endurteknum hreyfingum eða óeðlilegri líkamsstöðu. Einkennin eru m.a. skjálfti, verkir, krampar
- eiturverkanir lyfja
- kvíði.

Aukaverkanir þar sem **tíðni er ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- fækkun blóðflagna ásamt aukinni hættu á blæðingum eða mari
- alvarlegur verkur í baki og maga (vegna brisbólgu)
- fækkun hvítra blóðfrumna sem eykur líkur á sýkingum
- rauðleitir, kringlóttir (target-like) blettir eða hringlaga skellur á bolnum, oft með blöðrumyndun í miðju, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum, rauð og bólgin augu og þessu getur fylgt hiti og/eða flensulík einkenni (Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju)
- flensulík einkenni í upphafi, útbrot í andliti og síðan útbreidd útbrot, hár líkamshiti, hækkun lifrarensíma, afbrigðileiki í blóði (eósinfíklafjöld), stækkaðir eitlar og áhrif á önnur líffæri (lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og almennum einkennum sem einnig er þekkt sem DRESS eða lyfjaofnæmisheilkenni)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti, hálsi, höndum, fótum, ökkulum eða neðri hluta fótleggja
- ofsakláði (húðútbrot með kláða)
- svefnhöfði, ruglástand, vöðvakippir eða veruleg versnun krampa (hugsanleg einkenni lágs natriums í blóði vegna truflunar á seytingu þvagstemmaþvaka).

Notkun Zebinix tengist frávikum á hjartalínuriti sem kallast lengt PR bil. Aukaverkanir tengdar þessu fráviki í hjartalínuritinu (t.d. yfirlið og hægari hjartsláttur) gætu komið fyrir.

Tilkynnt hefur verið um kvilla í beinum, þ.m.t. beinrýrð, beinþynningu og brot við notkun á flogaveikilyfjunum karbamazepíni og oxkarbazepíni, sem eru byggingafræðilega skyld. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú ert í langtíma meðferð með flogaveikilyfjum, hefur sögu um beinþynningu eða tekur stera.

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zebinix

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni, glasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zebinix inniheldur

- Virka innihaldsefnið er eslikarbazepín asetat. Hver tafla inniheldur 800 mg af eslikarbazepín asetati.
- Önnur innihaldsefni eru póvidón K29/32, natríumkroskarmellósi og magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Zebinix og pakkningastærðir

800 mg töflur eru hvítar og ílangar. Töflurnar eru merktar með 'ESL 800' á annarri hliðinni og með deiliskoru á hinni, 19 mm að lengd. Töflunni má skipta í jafna skammta.

Töflunum er pakkað í þynnur í pappaðskjum sem innihalda 20, 30, 60 eða 90 töflur eða í fjölpakkningum sem innihalda 180 (2x90) töflur, og í HDPE glös með loki með barnaöryggi í öskjum sem innihalda 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zebinix 50 mg/ml mixtúra, dreifa Eslikarbazepín asetat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið byrjið að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zebinix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zebinix
3. Hvernig nota á Zebinix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zebinix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zebinix og við hverju það er notað

Zebinix inniheldur virka efnið eslikarbazepín asetat.

Zebinix tilheyrir flokki lyfja sem kallast flogaveikilyf og eru notuð til meðferðar við flogaveiki, sjúkdómi sem veldur því að viðkomandi fær endurtekin flog eða krampaköst.

Zebinix er notað:

- eitt sér (einlyfjameðferð) hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreinda flogaveiki
- með öðrum flogaveikilyfjum (viðbótarmeðferð) hjá fullorðnum sjúklingum, unglingum og börnum eldri en 6 ára sem fá flog sem hafa áhrif í hluta heilans (hlutaflog). Þessum flogum geta fylgt flog sem hafa áhrif í öllum heilanum (krampaflög).

Læknirinn hefur gefið þér Zebinix til að fækka flogum.

2. Áður en byrjað er að nota Zebinix

Ekki má nota Zebinix ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir eslikarbazepín asetati, eða öðrum karboxamíð afleiðum (t.d. karbamazepíni eða oxkarbazepíni, lyf notuð við flogaveiki) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- um er að ræða ákveðna tegund hjartsláttartruflana (gátta- sleglarof af annarri eða þriðju gráðu).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en Zebinix er notað.

Hafðu strax samband við lækinn:

- ef þú ert með blöðrumyndun eða flögnun í húð og/ eða slímhúð, útbrot, kyngingar- eða öndunarörðugleika, þrota í vörum, andliti, augnlokum, hálsi eða tungu. Þetta gætu verið einkenni ofnæmisviðbragða.
- ef þú finnur fyrir rugli, versnandi flogum eða skertri meðvitund, sem gætu verið einkenni lágrar þéttni salta í blóði.

Láttu lækninn vita:

- ef þú ert með nýrnavandamál. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega nýrnasjúkdóma.
- ef þú ert með lifrарvandamál. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarleg lifrарvandamál.
- ef þú tekur einhver lyf sem geta valdið frávikum á hjartarafriti sem kallast lengt PR bil. Ef þú ert ekki viss um hvort lyfin sem þú tekur geti haft þessi áhrif skalt þú ræða við lækninn.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm svo sem hjartabilun eða hjartaáfall, eða ert með hjartsláttartruflanir.
- ef þú færð flog sem byrja með dreifðri rafspennulosun sem báðar hliðar heilans verða fyrir.

Fáeinir einstaklingar sem hafa fengið meðferð með flogaveikilyfjum hafa fengið hugmyndir um að skaða sjálfa sig eða fremja sjálfsvíg. Ef slíkar hugsanir leita einhvern tíma á þig, meðan þú tekur Zebinix, skalt þú strax hafa samband við lækninn.

Zebinix gæti valdið sundli og/eða syfju hjá þér, einkum í upphafi meðferðar. Gættu þess sérstaklega að varast slys svo sem byltur þegar þú tekur Zebinix.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Zebinix:

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og hugsanlega lífshættuleg húðviðbrögð, þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju og lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS), eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu Zebinix.

Ef þú færð alvarleg útbrot eða önnur einkenni í húð (sjá kafla 4) skaltu hætta að taka Zebinix og hafðu tafarlaust samband við lækninn eða leitaðu læknishjálpar.

Hjá Han-Kínverjum eða Tælendingum er hægt að spá fyrir um hættuna á alvarlegum viðbrögðum í húð í tengslum við karbamazepín eða efnafræðilega skyld lyf, með því að rannsaka blóðsýni úr þessum sjúklingum. Læknirinn á að geta gefið ráðleggingar um hvort blóðprufa sé nauðsynleg áður en Zebinix er notað.

Börn

Ekki skal gefa börnum á aldrinum 6 ára og yngri Zebinix.

Notkun annarra lyfja samhliða Zebinix

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er ef ske kynni að einhver þeirra hafi áhrif á verkun Zebinix, eða Zebinix hafi áhrif á verkun þeirra.

Láttu lækninn vita ef þú tekur:

- fenýtóín (lyf notað við flogaveiki) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn.
- karbamazepín (lyf notað við flogaveiki) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn og eftirtalдар aukaverkanir Zebinix gætu komið fyrir í hærri tíðni: tvísýni, óeðlileg samhæfing og sundl.
- hormónagetnaðarvarnarlyf (svo sem getnaðarvarnarpillan) þar sem Zebinix getur dregið úr verkun þeirra.
- simvastatín (lyf notað til að lækka þéttni kólesteróls) þar sem aðlaga gæti þurft skammtinn.
- rosuvastatín, lyf notað til að lækka þéttni kólesteróls.
- blóðþynningarlyfið – warfarín.
- mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar), þunglyndislyf.
- ekki taka oxkarbazepín (lyf notað við flogaveiki) með Zebinix, þar sem ekki er vitað hvort það er öruggt að taka þessi lyf saman.

Sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“ varðandi ráðleggingar um getnaðarvarnir.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki er ráðlagt að taka Zebinix ef þú ert þunguð, vegna þess að áhrif Zebinix á meðgöngu og ófætt barn eru ekki þekkt.

Ef þú hyggst verða þunguð skaltu ræða við lækninn áður en þú hættir á getnaðarvörn og áður en þú

verður þunguð. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferð þinni.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eslikarbazepíns asetats á meðgöngu. Rannsóknir hafa sýnt aukna tíðni fæðingargalla og vandamál með taugabroska (þroska heilans) hjá börnum kvenna sem taka flogaveikilyf, einkum ef fleiri en eitt flogaveikilyf eru tekin á sama tíma.

Láttu lækninn strax vita ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð. Þú ættir ekki að hætta að taka lyfið fyrr en þú hefur rætt það við lækninn. Ef þú hættir að taka lyfið án samráðs við lækninn gæti það valdið flogum, sem gætu verið hættuleg fyrir þig og ófætt barn þitt. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferð þinni.

Ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki í hyggju að verða þunguð ættirðu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zebinix stendur. Zebinix getur haft áhrif á hvernig hormónagetnaðarvarnir eins og getnaðarvarnarpillan virka og gert þær óöryggari sem getnaðarvörn. Því er þér ráðlagt að nota virka og örugga getnaðarvörn af annarri gerð. Ráðfærðu þig við lækninn, sem mun ræða við þig um hvaða getnaðarvörn er hentugust að nota á meðan þú tekur Zebinix. Ef meðferð með Zebinix er hætt skaltu halda áfram að nota örugga getnaðarvörn þar til yfirstandandi tíðahring lýkur.

Ef þú tekur Zebinix á meðgöngu er barnið þitt einnig í hættu á að fá blæðingarvandamál strax eftir fæðingu. Læknirinn gæti gefið þér og barninu þínu lyf til að koma í veg fyrir þetta.

Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú notar Zebinix. Ekki er vitað hvort það berst í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Zebinix getur valdið svima, syfju og áhrifum á sjónina hjá þér, einkum í upphafi meðferðar. Ef þú finnur fyrir þessu, ekki aka eða nota tæki eða vélar.

Zebinix inniheldur metýlparahýdroxýbensóat (E218) og súlfít

Zebinix mixtúra, dreifa inniheldur metýlparahýdroxýbensóat (E218) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum) og súlfít sem getur í mjög sjaldgæfum tilfellum valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum og berkjukrampa.

3. Hvernig nota á Zebinix

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Fullorðnir

Skömmtun þegar meðferð er hafin

400 mg einu sinni á dag í eina eða tvær vikur, áður en hækkað er í viðhaldsskammt.

Læknirinn mun ákveða hvort þú færð þennan skammt í eina eða tvær vikur.

Viðhaldsskammtur

Venjulegur viðhaldsskammtur er 800 mg einu sinni á dag.

Skammtinn má hækka í 1200 mg á dag í samræmi við svörun hjá þér. Ef þú tekur Zebinix eitt sér gæti læknirinn talið ávinning af notkun 1.600 mg skammts einu sinni á dag.

Sjúklingar með nýrnavandamál

Ef þú ert með nýrnavandamál verður þér yfirleitt gefinn lægri skammtur af Zebinix. Læknirinn mun finna út rétta skammtinn fyrir þig. Notkun Zebinix er ekki ráðlögð ef þú ert með alvarleg nýrnavandamál.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ef þú ert aldraður/öldruð og tekur Zebinix eitt sér er 1.600 mg skammtur ekki hentugur fyrir þig.

Börn eldri en 6 ára

Skömmtun þegar meðferð er hafin

Upphafsskammtur er 10 mg á kg líkamsþyngdar, tekinn einu sinni á dag í eina eða tvær vikur, áður en hækkað er í viðhaldsskammt.

Viðhaldsskammtur

Byggt á svörun þinni gagnvart Zebinix er hugsanlegt að skammturinn verði aukinn um 10 mg á kg líkamsþyngdar með einnar eða tveggja vikna millibili, allt að 30 mg á kg líkamsþyngdar. Hámarks skammtur er 1.200 mg einu sinni á dag.

Börn sem eru >60 kg

Börn með líkamsþyngd sem nemur 60 kg eða meira skulu taka sama skammt og fullorðnir.

Önnur lyfjaform, svo sem mixtúra, dreifa, kunna að henta börnum betur. Spyrðu lækinn eða lyfjafræðing.

Lyfjagjöf og íkomuleið

Zebinix er til inntöku.

Zebinix mixtúru, dreifu má taka með eða án fæðu.

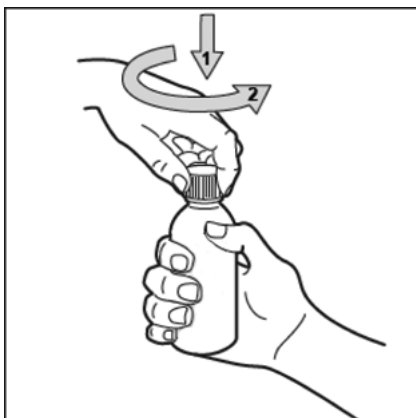
Hristið vel fyrir notkun.

Notið ávallt munngjafarsprautuna þegar lyfið er tekið.

Notkunarleiðbeiningar:

Skref 1. Taktu glasið, munngjafarsprautuna og tengi fyrir glas úr öskjunni

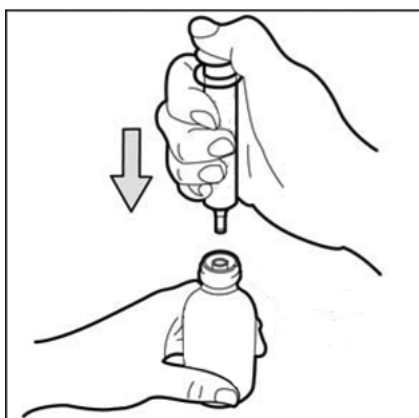
Skref 2. Hristu glasið a.m.k. 10 sekúndur og fjarlægðu lokið með barnalæsingunni með því að þrýsta því niður og snúa því rangsælis (til vinstri).



Skref 3. Settu tengið inn í opið á glasinu. Hugsanlega þarftu að beita nokkrum þrýstingi til þess að koma því fyrir á öruggan hátt. Þegar það er komið inn má ekki taka tengið úr glasinu. Hægt er að loka glasinu með lokinu meðan tengið er enn á sínum stað.

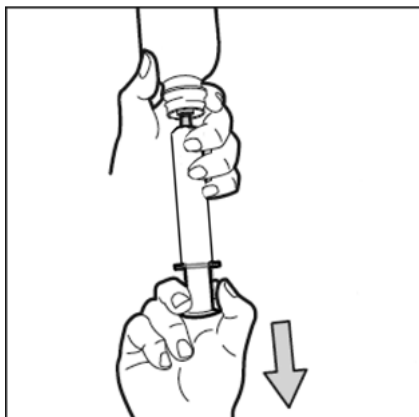


Skref 4. Til þess að gera ferlið auðveldara skaltu ákvarða tilætlað magn í sprautunni með því að hreyfa bulluna. Settu oddinn á munngjafarsprautunni inn í opið á tenginu og haltu glasinu uppréttu á meðan. Þrýstu bullunni alla leið niður. Þetta skapar þrýsting í glasinu sem auðveldar skömmun dreifunnar á þann hátt að það þrýstir henni úr glasinu og í munngjafarsprautuna.

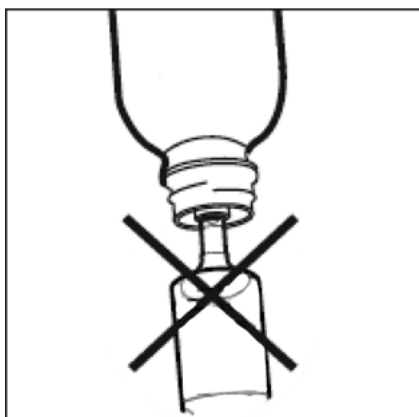


Skref 5: Haltu munngjafarsprautunni á sínum stað og snúðu glasinu á hvolf.

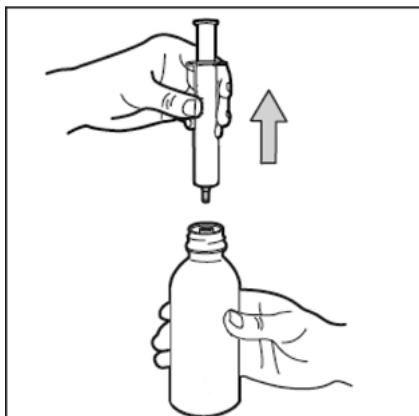
Togaðu bulluna í munngjafarsprautunni varlega að æskilegu magni.



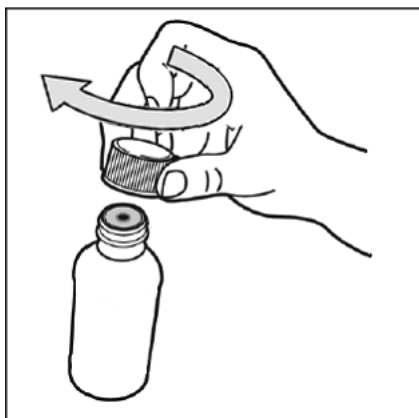
Skref 6: Ef þú sérð loftbólur í munngjafarsprautunni skaltu þrýsta bullunni nægilega langt upp á við til að þrýsta alveg út stórum loftbólum. Togaðu bulluna varlega niður aftur að skammtinum sem læknirinn ávísaði.



Skref 7. Snúðu glasinu þannig að það standi upprétt og taktu munngjafarsprautuna úr glasinu. Gættu þess að þrýsta bullunni ekki niður þegar munngjafarsprautan er tekin úr glasinu.



Skref 8. Settu lokið aftur á glasið með því að snúa því réttssælis (til hægri).



Skref 9. Settu munngjafarsprautuna inn í munninn á móti kinn. Þrýstu bullunni hægt niður til þess að losa Zebinix inn í munninn.

Skref 10: Skolaðu tómu munngjafarsprautuna eftir hverja notkun í glas með hreinu vatni. Endurtaktu þetta hreinsunarferli 3 sinnum.

Geymdu glasið og munngjafarsprautuna saman í öskju fram að næstu notkun.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú fyrir slyzni tekur meira af Zebinix en þú ættir að gera gætir þú átt á hættu að fá fleiri flog eða fundið fyrir óreglulegum eða hraðari hjartslætti. Hafðu strax samband við lækni eða farðu á sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna einkennum. Taktu lyfjaumbúðirnar með þér til þess að læknirinn viti hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Zebinix

Ef þú gleymir að taka skammt, taktu hann um leið og þú manst eftir honum og haltu áfram eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Zebinix

Ekki hætta skyndilega að taka mixtúru, dreifu. Ef þú gerir það átt þú á hættu að fá fleiri flog. Læknirinn mun ákveða hve lengi þú átt að taka Zebinix. Ef læknirinn ákveður að hætta meðferðinni með Zebinix verður skammturinn venjulega lækkaður smám saman. Það er mikilvægt að þú ljúkir meðferðinni samkvæmt ráðleggingum læknisins annars gætu einkenni þín versnað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta verið mjög alvarlegar. Ef þú færð þær skalt þú hætta að taka Zebinix og láta lækinn vita eða fara strax á sjúkrahús þar sem þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- blöðrumyndun eða flögnun á húð og/eða slímhúð, útbrot, kyngingar- eða öndunarörðugleikar, þroti á vörum, andliti, augnlokum, hálsi eða tungu. Þetta gætu verið vísbendingar um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- svimi eða syfja.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- óstöðugleiki eða finnast allt hringsnúast eða fljóta
- ógleði eða uppköst
- höfuðverkur
- niðurgangur
- að sjá allt tvöfalt eða óskýrt
- einbeitingarerfiðleikar
- orkuleysi eða þreyta
- skjálfti
- útbrot á húð
- blóðrannsóknir sýna að þú hafir lága þéttni natríums í blóði
- minnkuð matarlyst
- svefnvandamál
- erfiðleikar við að samræma hreyfingar
- þyngdaraukning.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:

- klaufagangur
- ofnæmi
- hægðatregða
- flog
- vanstarfsemi skjaldkirtils. Einkenni eru m.a. lækkuð þéttni skjaldkirtilshormóna (kemur fram í blóðprufum), óþol fyrir kulda, stór tunga, þunnar og viðkvæmar neglur eða hár og lágur líkamshiti.
- lifrарvandamál (svo sem aukin lifrарensím)
- hár blóðþrýstingur eða alvarleg hækkun blóðþrýstings
- lágur blóðþrýstingur eða blóðþrýstingsfall þegar staðið er á fætur
- blóðpróf sýna að þú hafir lága þéttni salta (þ.m.t. klóríðs) í blóði eða fækkun rauðra blóðfrumna
- ofþornun
- breytingar á augnhreyfingum, óskýr sjón eða rauð augu
- byltur
- hitabruni
- lélegt minni eða gleymaska
- grátur, finna fyrir þunglyndi, taugaóstyrk eða rugli, áhugaleysi eða tilfinningaleysi
- skortur á hæfni til að tala eða skrifa eða skilja talað eða ritað mál
- æsingur
- athyglisbrestur með ofvirkni
- þíringur
- skapbreytingar eða ofskynjanir
- talvandamál
- blóðnasir
- brjóstverkur
- náladofi og/eða doði í einhverjum hluta líkamans
- mígreni
- sviðatilfinning
- óeðlilegt snertiskyn
- truflanir á lyktarskyni
- eyrnasuð
- heyrnarvandamál
- þroti í fót- eða handleggjum
- brjóstsviði, magavandamál, kviðverkir, þaninn kviður og vanlíðan eða munnþurrkur
- dökkar hægðir
- bólga í tannholdi eða tannverkur
- svitamyndun eða þurr húð
- kláði
- breytingar á húð (t.d. rauð húð)

- hármisur
- þvagfærasýking
- máttleysi, vanlíðan eða kuldahrollur
- þyngdartap
- vöðvaverkir, verkur í útlimum, vöðvaþreyta
- efnaskiptakvilli í beinum
- aukning beinprótína
- andlitsroði, kaldir útlimir
- hægari eða óreglulegur hjartsláttur
- mikil syfja
- slæving
- taugafræðileg hreyfitruflun, þar sem vöðvarnir dragast saman og valda vindingu eða endurteknum hreyfingum eða óeðlilegri líkamsstöðu. Einkennin eru m.a. skjálfti, verkir, krampar
- eiturvekanir lyfja
- kvíði.

Aukaverkanir þar sem **tíðni er ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- fækkun blóðflagna ásamt aukinni hættu á blæðingum eða mari
- alvarlegur verkur í baki og maga (vegna brisbólgu)
- fækkun hvítra blóðfrumna sem eykur líkur á sýkingum
- rauðleitir, kringlóttir (target-like) blettir eða hringlaga skellur á bolnum, oft með blóðrumyndun í miðju, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum, rauð og bólgin augu og þessu getur fylgt hiti og/eða flensulík einkenni (Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju)
- flensulík einkenni í upphafi, útbrot í andliti og síðan útbreidd útbrot, hár líkamshiti, hækkun lífrarensíma, afbrigðileiki í blóði (eósinfíklafjöld), stækkaðir eitlar og áhrif á önnur líffæri (lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og almennum einkennum sem einnig er þekkt sem DRESS eða lyfjaofnæmisheilkenni)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti, hálsi, höndum, fótum, ökkulum eða neðri hluta fótleggja
- ofsakláði (húðútbrot með kláða)
- svefnhöfði, ruglástand, vöðvakippir eða veruleg versnun krampa (hugsanleg einkenni lágs natríums í blóði vegna truflunar á seytingu þvagstemmaþvaka).

Notkun Zebinix tengist frávikum á hjartalínuriti sem kallast langt PR bil. Aukaverkanir tengdar þessu fráviki í hjartalínuritinu (t.d. yfirlið og hægari hjartsláttur) gætu komið fyrir.

Tilkynnt hefur verið um kvilla í beinum, þ.m.t. beinrýrð, beinþynningu og brot við notkun á flogaveikilyfjunum karbamazepíni og oxkarbazepíni, sem eru byggingafræðilega skyld. Leitaðu til lækisins eða lyfjafræðings ef þú ert í langtímameðferð með flogaveikilyfjum, hefur sögu um beinþynningu eða tekur stera.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zebinix

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þegar glasið hefur verið opnað má ekki nota það lengur en í 2 mánuði.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zebinix inniheldur

- Virka innihaldsefnið er eslikarbazepín asetat. Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 50 mg af eslikarbazepín asetati.
- Önnur innihaldsefni eru xantangúmmí (E415), makrógól-100 sterat, metýlparahýdroxýbensóat (E218), sakkarín natríum (E954), tilbúið tutti-frutti bragðefni (inniheldur maltódestrín, própýlen glýkól, náttúruleg og tilbúin bragðefni og arabískt gúmmí (E414)), bragðeyðandi bragðefni (inniheldur própýlen glýkól, vatn og náttúruleg og tilbúin bragðefni), hreinsað vatn.

Lýsing á útliti Zebinix og pakkingastærðir

Zebinix 50 mg/ml er beinhvít eða hvít mixtúra, dreifa.

Mixtúru, dreifu er pakkað í rafgul glös með HDPE loki með barnaöryggi í öskjum sem innihalda 200 ml af mixtúru, dreifu, í pappaöskju. Hver pappaaskja inniheldur kvarðaða 10 ml sprautu úr pólýetýleni með og tengi úr samfjölliðu sem þrýsta má inn í glasið.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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)

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalíja)

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.