

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zebinix 200 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 200 mg eslikarbazepīna acetāta (*eslicarbazepine acetate*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas, iegarenas tabletes ar gravējumu „ESL 200” vienā pusē un dalījuma līniju otrā pusē, garums 11 mm. Tableti var sadalīt vienādās devās.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zebinix ir indicēts:

- monoterapijai pieaugušajiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, lai ārstētu parciālus krampjus ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās;
- papildterapijai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kuriem ir parciāli krampji ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### *Pieaugušie*

Zebinix var lietot kā monoterapiju vai pievienot esošajai pretkrampju terapijai. Ieteicamā sākumdeva ir 400 mg reizi dienā, kas jāpalielina līdz 800 mg reizi dienā pēc vienas vai divām nedēļām. Ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, devu var palielināt līdz 1200 mg reizi dienā. Dažiem pacientiem, kuri izmanto monoterapijas shēmu, ieguvumu var nodrošināt, lietojot 1600 mg devu vienreiz dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)*

Ja nav nieru darbības traucējumu, gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Ņemot vērā ļoti ierobežotos datus par 1600 mg monoterapijas shēmu gados vecākiem cilvēkiem, šī deva nav ieteicama šai pacientu grupai.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Ārstējot pacientus, pieaugušos un bērnus, vecākus par 6 gadiem, ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība un deva jāpielāgo atbilstoši kreatinīna klīrensam ( $CL_{CR}$ ):

- $CL_{CR} > 60$  ml/min: devas pielāgošana nav nepieciešama;
- $CL_{CR} 30-60$  ml/min: sākumdeva 200 mg (vai 5 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) vienu reizi dienā vai 400 mg (vai 10 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) pārdienās 2 nedēļas, pēc tam lietojot 400 mg (vai 10 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) devu vienu reizi dienā. Taču, ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, devu var palielināt;

- $CL_{CR} < 30$  ml/min: lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo nav pietiekamas informācijas.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēta (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), un tādēļ tā lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

#### *Pediatriskā populācija*

##### *Bērni, vecāki par 6 gadiem*

Ieteicamā sākumdeva ir 10 mg/kg vienu reizi dienā. Pamatojoties uz individuālo atbildes reakciju, deva jāpalielina katru nedēļu vai katru otro nedēļu par 10 mg/kg dienā līdz 30 mg/kg dienā.

Maksimālā deva ir 1200 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

##### *Bērni ar ķermeņa masu $\geq 60$ kg*

Bērniem ar ķermeņa masu 60 kg vai vairāk ir jādod tāda pati deva kā pieaugušajiem.

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem 6 gadu vecumā un jaunākiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zebinix var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pacienti, kuri nespēj norīt veselas tabletes, var tabletes sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai mīkstu pārtiku, piemēram, ābolu biezeni, tieši pirms lietošanas un lietot iekšķīgi.

#### *Zāļu formu maiņa*

Pamatojoties uz salīdzinošiem biopieejamības datiem tabletes un suspensijas zāļu formai, pacientiem var mainīt vienu zāļu formu pret citu.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, kādu no karboksamīda atvasinājumiem (piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Domas par pašnāvību

Pacientiem, kas dažādu indikāciju dēļ ārstēti ar pretepilepsijas aktīvām vielām, ziņots par pašnāvnieciskām domām un rīcību. Arī nejaušinātu, placebo kontrolētu pretepilepsijas līdzekļu pētījumu metaanalīze liecināja par nedaudz palielinātu pašnāvniecisku domu un rīcības risku. Šī riska mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz palielināta riska iespējamību, lietojot eslikarbazepīna acetātu. Tādēļ jākontrolē, vai pacientiem nerodas pašnāvniecisku domu un rīcības pazīmes, un jāapsver piemērota ārstēšana. Ja rodas pašnāvniecisku domu vai rīcības pazīmes, pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību.

#### Nervu sistēmas traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta lietošana ir saistīta ar dažām centrālās nervu sistēmas blakusparādībām, piemēram, reiboni un miegainību, kas var palielināt nejaušas savainošanās iespējamību.

## Citi brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Zebinix lietošana jāpārtrauc, to ieteicams darīt pakāpeniski, lai mazinātu iespējamo krampju biežuma palielināšanos.

## Ādas reakcijas

Klīniskajos pētījumos epilepsijas pacientiem izsitumi kā blakusparādība radās 1,2% no kopējā ar Zebinix ārstēto cilvēku skaita. Pacientiem, kas lietoja Zebinix, ziņots par nātrenes un angioedēmas gadījumiem. Angioedēma paaugstinātas jutības/anafilaktiskas reakcijas gadījumā var būt letāla, ja ir saistīta ar balsenes tūsku. Ja rodas paaugstinātas jutības pazīmes vai simptomi, eslikarbazepīna acetāta lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk alternatīva terapija.

Pēcreģistrācijas periodā lietojot Zebinix, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SĀNBP), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas. Izrakstot zāles, pacienti jāinformē par šo blakusparādību simptomiem, un ārstēšanas laikā viņi rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās ādas reakcijas. Ja parādās simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, Zebinix lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīvas terapijas lietošana (atbilstoši situācijai). Ja pacientiem ir bijušas šādas reakcijas, nekādā gadījumā viņiem nedrīkst atsākt ārstēšanu ar Zebinix.

## HLA-B\*1502 alēle - tradicionālās ķīniešu un taizemiešu un citās Āzijas izcelsmes populācijās

Konstatēts, ka HLA-B\*1502 tradicionālās ķīniešu un taizemiešu izcelsmes cilvēkiem ir cieši saistīta ar Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) risku ārstēšanas laikā ar karbamazepīnu. Eslikarbazepīna acetāta ķīmiskā uzbūve ir līdzīga karbamazepīna ķīmiskajai uzbūvei, un, iespējams, ka pacientiem ar pozitīvu HLA-B\*1502 pastāv SJS risks pēc terapijas ar eslikarbazepīna acetātu. HLA-B\*1502 nēsātāju izplatība tradicionālā ķīniešu un taizemiešu izcelsmes populācijā ir aptuveni 10%. Ja iespējams, pirms ārstēšanas sākšanas ar karbamazepīnu vai tam ķīmiski radniecīgām aktīvām vielām jānoskaidro, vai šiem cilvēkiem nav šīs alēles. Ja šādas etniskās izcelsmes pacientiem konstatē pozitīvu HLA-B\*1502 alēles testu, eslikarbazepīna acetāta lietošanu var apsvērt, ja ieguvumi pārsniedz risku.

Ņemot vērā šīs alēles izplatību citās Āzijas populācijās (piem., vairāk kā 15% filipīniešu un malaiziešu populācijā), var apsvērt riska populācijas ģenētisko testēšanu uz HLA-B\*1502 klātbūtni.

## HLA-A\*3101 alēle - eiropiešu izcelsmes un japāņu populācijā

Daži dati liecina, ka HLA-A\*3101 ir saistīta ar paaugstinātu karbamazepīna izraisītu ādas nevēlamo blakusparādību, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) un toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN), zāļu izraisītu izsitumu ar eozinofiliju (DRESS) vai ne tik smagas akūtas ģeneralizētas eksantematozas pustulozes (AGEP) un makulopapulāru izsitumu risku eiropiešu izcelsmes cilvēkiem un japāņiem. HLA-A\*3101 alēles biežums ir ļoti atšķirīgs dažādās etniskās populācijās. HLA-A\*3101 alēles izplatība eiropiešu populācijā ir 2-5% un japāņu populācija – aptuveni 10%.

HLA-A\*3101 alēles esamība var paaugstināt karbamazepīna izraisīto ādas reakciju (pārsvārā ne tik smagu) risku no 5,0% vispārējā populācijā līdz 26,0% eiropiešu izcelsmes cilvēkiem, turpretim tās trūkums var samazināt risku no 5,0% līdz 3,8%.

Nav pietiekami daudz datu, kas atbalstītu ieteikumu veikt HLA-A\*3101 skrīningu pirms ārstēšanas sākšanas ar karbamazepīnu vai tam ķīmiski radniecīgiem savienojumiem.

Ja zināms, ka eiropiešu vai japāņu izcelsmes pacientiem ir pozitīvs HLA-A\*3101 alēles tests, karbamazepīna vai tam ķīmiski radniecīgu savienojumu lietošanu var apsvērt, ja ieguvumi pārsniedz risku.

## Hiponatriēmija

Par hiponatriēmiju kā blakusparādību ziņots 1,5 % ar Zebinix ārstēto pacientu. Vairumā gadījumu hiponatriēmija ir asimptomātiska, taču to var pavadīt tādi klīniskie simptomi kā krampju pastiprināšanās, apjukums, samaņas traucējumi. Hiponatriēmijas biežums palielinājās līdz ar

eslikarbazepīna acetāta devu. Pacienti ar esošu nieru slimību, kas izraisa hiponatriēmiju, vai pacientiem, kas tiek vienlaikus ārstēti ar zālēm, kas pašas var izraisīt hiponatriēmiju (piemēram, diurētiskiem līdzekļiem, desmopresīnu, karbamazepīnu), pirms ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu un tās laikā jākontrolē nātrija līmenis serumā. Nātrija līmenis serumā jānosaka arī tad, ja rodas hiponatriēmijas klīniskās pazīmes. Turklāt nātrija līmenis jānosaka arī standarta laboratoriskās izmeklēšanas laikā. Ja attīstās klīniski nozīmīga hiponatriēmija, eslikarbazepīna acetāta lietošana ir jāpārtrauc.

#### PR intervāls

Klīniskos pētījumos ar eslikarbazepīna acetātu ir novērota PR intervāla pagarināšanās. Piesardzība jāievēro pacientiem ar medicīniskiem stāvokļiem (piemēram, zemu tiroksīna līmeni, sirds vadīšanas traucējumiem) vai lietojot vienlaikus zāles, kas saistītas ar PR intervāla pagarināšanos.

#### Nieru darbības traucējumi

Ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība, un deva jāpielāgo atbilstoši kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar  $CL_{CR} < 30$  ml/min zāļu lietošana nav ieteicama, jo nav pietiekamas informācijas.

#### Aknu darbības traucējumi

Tā kā ir maz klīnisko datu par pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un nav farmakokinētisko un klīnisko datu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem eslikarbazepīna acetāts jālieto piesardzīgi, un to nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

Eslikarbazepīna acetāts tiek plaši pārveidots par eslikarbazepīnu, kas tiek izvadīts galvenokārt glikuronidācijas veidā. *In vitro* eslikarbazepīns ir vājš CYP3A4 un UDF-glikuroniltransferāžu induktors. *In vivo* eslikarbazepīns uzrādīja inducējošu iedarbību uz zālēm, kas galvenokārt tiek eliminētas metabolisma ceļā ar CYP3A4 (t.i., simvastatīns) palīdzību. Tādējādi, lietojot vienlaicīgi ar eslikarbazepīna acetātu, var būt nepieciešams palielināt to zāļu devu, kas galvenokārt tiek metabolizētas ar CYP3A4 palīdzību. Eslikarbazepīnam *in vivo* var būt inducējoša iedarbība uz to zāļu metabolismu, kas tiek eliminētas galvenokārt konjugācijas ceļā, izmantojot UDP-glikuroniltransferāzes. Sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar Zebinix vai mainot devu, jauns enzīmu aktivitātes līmenis var tikt sasniegts 2 – 3 nedēļu laikā. Šī aizkavēšanās jāņem vērā, ja Zebinix lieto tieši pirms citiem zāļu līdzekļiem, kuru deva, lietojot vienlaikus ar Zebinix, ir jāpielāgo, vai kombinācijā ar šādām zālēm. Eslikarbazepīns inhibē CYP2C19. Tādējādi, lietojot vienlaikus lielas eslikarbazepīna acetāta devas un zāles, ko metabolizē galvenokārt CYP2C19 (t.i., fenitoīns), iespējama mijiedarbība.

#### Mijiedarbība ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem

##### *Karbamazepīns*

Veselu subjektu pētījumā 800 mg eslikarbazepīna acetāta vienreiz dienā un 400 mg karbamazepīna divreiz dienā vienlaicīga nozīmēšana izraisīja aktīvā metabolīta eslikarbazepīna iedarbības samazināšanos vidēji par 32%, ko, ļoti iespējams, radīja glikouronidācijas indukcija. Izmaiņas karbamazepīna vai tā metabolīta karbamazepīna epoksīda iedarbībā netika konstatētas. Pamatojoties uz individuālu atbildes reakciju, eslikarbazepīna acetāta devu var būt nepieciešams palielināt, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar karbamazepīnu. Pacientu pētījumu rezultāti liecina, ka vienlaicīga ārstēšana paaugstina šādu nevēlamo blakusparādību risku: diplopijas, koordinācijas traucējumu un reiboņa.

Nevar izslēgt citu specifisku vienlaicīgas karbamazepīna un eslikarbazepīna acetāta lietošanas izraisītu nevēlamu blakusparādību riska pieaugumu.

#### *Fenitoīns*

Pētījumā ar veseliem cilvēkiem 1200 mg eslikarbazepīna acetāta lietošana reizi dienā vienlaicīgi ar fenitoīnu izraisīja aktīvā metabolīta, eslikarbazepīna, iedarbības samazināšanos vidēji par 31 - 33%, ko ar vislielāko varbūtību izraisīja glikuronidācijas indukcija, un fenitoīna iedarbības palielināšanos par 31 - 35%, ko ar vislielāko varbūtību izraisīja CYP2C19 inhibīcija. Ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, eslikarbazepīna acetāta deva var būt jāpalielina, un fenitoīna deva var būt jāsamazina.

#### *Lamotrigīns*

Glikuronidācija ir galvenais metabolisma ceļš gan eslikarbazepīnam, gan lamotrigīnam, un tādēļ paredzama mijiedarbība. Pētījumā, veseliem cilvēkiem lietojot 1200 mg eslikarbazepīna acetāta reizi dienā, konstatēta neliela vidēji izteikta farmakokinētiska mijiedarbība (lamotrigīna iedarbība samazinājās par 15%) starp eslikarbazepīna acetātu un lamotrigīnu, un līdz ar to devas pielāgošana nav nepieciešama. Taču mainības dēļ indivīdu vidū dažiem cilvēkiem šī ietekme var būt klīniski nozīmīga.

#### *Topiramāts*

Pētījumā ar veseliem cilvēkiem, lietojot vienlaikus eslikarbazepīna acetātu pa 1200 mg reizi dienā un topiramātu, nozīmīgas eslikarbazepīna iedarbības pārmaiņas nekonstatēja, bet topiramāta iedarbība samazinājās par 18%, ar vislielāko varbūtību tas skaidrojams ar samazinātu topiramāta biopieejamību. Deva pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Valproāts un levetiracetāms*

III fāzes pētījumu epileptisku pieaugušo pacientu vidū populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīga nozīmēšana ar valproātu vai levetiracetamu neietekmēja eslikarbazepīna iedarbību, bet tas netika apstiprināts tradicionālos mijiedarbības pētījumos.

#### *Okskarbazepīns*

Eslikarbazepīna acetāta vienlaicīga lietošana ar okskarbazepīnu nav ieteicama, jo tas var izraisīt aktīvo metabolītu pārmērīgu iedarbību.

#### Citas zāles

##### *Perorālie kontracepcijas līdzekļi*

Lietojo ar eslikarbazepīna acetātu pa 1200 mg reizi dienā sievietēm, kuras lieto kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus, novērota levonorgestrela un etinilestradiola sistēmiskās ietekmes mazināšanās vidēji par 37% un 42%, domājams, CYP3A4 indukcijas dēļ. Tādēļ reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā ar Zebinix un līdz konkrētā menstruālā cikla beigām pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto piemērota kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu).

##### *Simvastatīns*

Veselu subjektu pētījumā konstatēja simvastatīna sistēmiskās iedarbības samazināšanos vidēji par 50%, nozīmējot vienlaicīgi ar 800 mg eslikarbazepīna vienreiz dienā, ko, ļoti iespējams, izraisīja CYP3A4 indukcija. Lietojot vienlaicīgi ar eslikarbazepīna acetātu, var būt nepieciešama simvastatīna devas palielināšana.

##### *Rosuvastatīns*

Lietojo ar eslikarbazepīna acetātu vienu reizi dienā, veselām personām novēroja sistēmiskās iedarbības samazināšanos vidēji par 36 - 39%. Šīs samazināšanās mehānisms nav zināms, bet tas varētu būt saistīts vai nu tikai ar traucējumiem rosuvastatīna transportētāja aktivitātē, vai kombinācijā ar tā metabolisma indukciju. Tā kā saistība starp iedarbību un zāļu aktivitāti nav skaidra, ieteicama atbildes reakcijas uz terapiju (piemēram, holesterīna līmeņa) kontrole.

##### *Varfarīns*

1200 mg eslikarbazepīna acetāta lietošana reizi dienā vienlaikus ar varfarīnu izraisīja nelielu (23%), bet statistiski nozīmīgu S-varfarīna ietekmes samazināšanos. Ietekmi uz R-varfarīna farmakokinētiku vai asinsreci nenovēroja. Taču, ņemot vērā, ka mijiedarbība cilvēku vidū var būt atšķirīga, pirmās nedēļas pēc varfarīna un eslikarbazepīna acetāta vienlaicīgas lietošanas sākšanas vai pārtraukšanas īpaša uzmanība jāpievērš INR kontrolei.

#### *Digoksīns*

Pētījumā ar veselīgiem cilvēkiem, lietojot 1200 mg eslikarbazepīna acetāta reizi dienā, ietekme uz digoksīna farmakokinētiku nav konstatēta, kas liecina, ka eslikarbazepīna acetātam nepiemīt ietekme uz transportētāju P-glikoproteīnu.

#### *Monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI)*

Ņemot vērā eslikarbazepīna acetāta strukturālo līdzību ar tricikliskajiem antidepresantiem, teorētiski ir iespējama mijiedarbība starp eslikarbazepīna acetātu un MAOI.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

##### Ar epilepsiju un pretepilepsijas līdzekļiem saistītais vispārējais risks

Pierādīts, ka ar epilepsiju slimojošo un pretepilepsijas līdzekļus lietojošo sieviešu pēcnācējiem anomāliju izplatība ir 2 – 3 reizes lielāka nekā aptuvenais biežums 3% vispārējā populācijā. Visbiežāk ziņots par lūpu šķeltni, kardiovaskulārām anomālijām un neirālās caurulītes defektiem. Visām sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras lieto pretepilepsijas līdzekļus, un jo īpaši sievietēm, kuras plāno grūtniecību un kurām ir grūtniecība, jāsniedz speciālista medicīniskais padoms par iespējamo risku auglim no pretepilepsijas līdzekļu lietošanas. Jāizvairās no pēkšņas pretepilepsijas zāļu lietošanas pārtraukšanas, jo tas var izraisīt krampju lēkmes, kas var radīt nopietnas sekas gan sievietei, gan nedzimušajam bērnam.

Kad vien iespējams, epilepsijas ārstēšanu grūtniecības laikā vēlams veikt ar monoterapiju, jo atkarībā no lietotajām pretepilepsijas zālēm vairāku pretepilepsijas zāļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu malformāciju risku nekā monoterapijas gadījumā.

Bērniem, kas dzimuši mātēm, kuras slimo ar epilepsiju un lieto pretepilepsijas līdzekļus, ir novēroti neuroattīstības traucējumi. Dati par eslikarbazepīna acetāta ietekmi uz šo risku nav pieejami.

#### Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā eslikarbazepīna acetāta terapijas laikā ir jālieto efektīva kontracepcija. Eslikarbazepīna acetāts nelabvēlīgi mijiedarbojas ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem. Tādēļ ārstēšanas laikā un līdz konkrētā menstruālā cikla beigām pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto alternatīva, efektīva un droša kontracepcijas metode. Sievietes reproduktīvā vecumā ir jākonsultē par citu efektīvu kontracepcijas metožu lietošanu. Ir jālieto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode (piemēram, dzemdes spirāle) vai divi savstarpēji papildinoši kontracepcijas veidi, tostarp barjermetode. Izvēloties kontracepcijas metodi, katrā gadījumā ir jāizvērtē individuālie apstākļi, iesaistot sarunā pacientu.

#### Ar eslikarbazepīnu saistītais risks

Informācija par eslikarbazepīna acetāta lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina par toksisku ietekmi uz vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu Fertilitāte). Risks cilvēkiem (tostarp nozīmīgas iedzimtas malformācijas, neuroattīstības traucējumi un cita veida toksiska iedarbība uz reprodukciju) nav zināms.

Eslikarbazepīna acetātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien pēc rūpīgas piemērotu alternatīvu ārstēšanas iespēju izvērtēšanas netiek atzīts, ka ieguvums atsvēr risku.

Ja sievietei, kura lieto eslikarbazepīna acetātu, iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību, Zebinix lietošana rūpīgi jāpārvērtē. Jālieto mazākā efektīvā deva un, ja iespējams, priekšroka dodama monoterapijai, vismaz pirmajos trijos grūtniecības mēnešos. Pacienti jāsniedz padoms par palielināta anomāliju riska iespējamību un jādod iespēja veikt prenatālo skrīningizmeklēšanu.

#### *Uzraudzība un profilakse*

Pretepilepsijas līdzekļi var veicināt folskābes deficīta veidošanos, kas ir iespējams augļa anomāliju attīstību veicinošs faktors. Pirms grūtniecības un tās laikā ieteicams papildus lietot folskābi. Tā kā šīs papildterapijas efektivitāte nav pierādīta, specifisku prenatālu diagnostiku var piedāvāt pat sievietēm, kuras papildus lieto folskābi.

#### *Jaundzimušais*

Ziņots par pretepilepsijas līdzekļu izraisītiem asiņošanas traucējumiem jaundzimušajiem. Piesardzības nolūkā kā profilaktisks līdzeklis dažās pēdējās grūtniecības nedēļās un jaundzimušajam jāievada K1 vitamīns.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eslikarbazepīna acetāts/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka eslikarbazepīns izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam, tādēļ ārstēšanas laikā ar eslikarbazepīna acetātu bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

#### Fertilitāte

Datu par eslikarbazepīna acetāta ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda fertilitātes traucējumus pēc ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Zebinix maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem var rasties reibonis, miegainība vai redzes traucējumi, īpaši sākot ārstēšanu. Tādēļ pacientiem jāpaskaidro, ka var būt traucētas viņu fiziskās un/vai psihiskās spējas, kas nepieciešamas mehānismu apkalpošanai un transportlīdzekļa vadīšanai, un ka viņiem nav ieteicams veikt šīs darbības, kamēr nav noskaidrots, vai viņu spējas nav traucētas.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos (papildterapija un monoterapija) ar eslikarbazepīna acetātu ārstēja 2434 pacientus ar parciāliem krampjiem (1983 pieaugušie pacienti un 451 pediatrikais pacients), un 51% šo pacientu radās nevēlamas blakusparādības.

Blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas un radās galvenokārt pirmajās ārstēšanas nedēļās ar eslikarbazepīna acetātu.

Zebinix konstatētais risks pārsvarā ir ar zāļu klasi saistītas, no devas atkarīgas nevēlamās blakusparādības. Visbiežākās placebo kontrolētos papildterapijas pētījumos pieaugušajiem epilepsijas pacientiem un aktīvi kontrolētā monoterapijas pētījumā, kurā salīdzināja eslikarbazepīna acetātu ar ilgstošas darbības karbamazepīnu, ziņotās nevēlamās reakcijas bija reibonis, miegainība, galvassāpes un slikta dūša. Vairums nevēlamo reakciju ziņotas <3% personu jebkurā terapijas grupā.

Pēcreģistrācijas periodā lietojot Zebinix, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SĀNBP), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Turpmākajā tabulā norādītas ar eslikarbazepīna acetātu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Nevēlamo blakusparādību klasifikācijai ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1.tabula. Ar Zebinix lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā

| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>             | <b>Ļoti bieži</b> | <b>Bieži</b>                        | <b>Retāk</b>                                                                                                                                                                                                   | <b>Nav zināmi</b>                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b> |                   |                                     | Anēmija                                                                                                                                                                                                        | Trombocitopēnija, leikopēnija                                                                                                                                                                                       |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>               |                   |                                     | Paaugstināta jutība                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>           |                   |                                     | Hipotireoze                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>         |                   | Hiponatriēmija, samazināta ēstgriba | Elektrolītu līdzsvara traucējumi, dehidratācija, hipohlorēmija                                                                                                                                                 | Neatbilstošai ADH sekrēcijai līdzīgs sindroms ar letarģiju, sliktu dūšu, reiboni, plazmas (asins) osmolalitātes samazinājumu, vemšanu, galvassāpēm, apjukuma stāvokli un citām neiroloģiskām pazīmēm un simptomiem. |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                     |                   | Bezmiags                            | Psihotiski traucējumi, apātija, depresija, nervozitāte, uzbudinājums, aizkaitināmība, uzmanības deficīts/hiperaktivitātes sindroms, apjukums, garastāvokļa svārstības, raudāšana, psihomotorā aizture, nemiers |                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                        |                      |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       | Reibonis, miegainība | Galvassāpes, uzmanības traucējumi, trīce, ataksija, līdzsvara traucējumi | Koordinācijas traucējumi, atmiņas traucējumi, amnēzija, hipersomnija, sedācija, afāzija, dizestēzija, distonija, letarģija, parosmija, smadzenīšu sindroms, krampji, perifēra neiropātija, nistagms, runas traucējumi, dizartrijs, dedzināšanas sajūta, parestēzija, migrēna |                                                                                                                                                           |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                    |                      | Redzes dubultošanās, neskaidra redze                                     | Redzes traucējumi, oscilopsijas, binokulāro acu kustību traucējumi, acs hiperēmija                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b>                                      |                      | Reibonis                                                                 | Pavājināta dzirde, troksnis ausīs                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                           |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      |                      |                                                                          | Sirdsklauves, bradikardija                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                           |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                   |                      |                                                                          | Hipertensija (ieskaitot hipertensisko krīzi), hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums, perifēra salšanas sajūta                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                           |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                      |                                                                          | Deguna asiņošana, sāpes krūtīs                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                   |                      | Slikta dūša, vemšana, caureja                                            | Aizcietējumi; dispepsija, gastrīts, sāpes vēderā, sausa mute, nepatīkama sajūta vēderā, vēdera uzpūšanās, gingivīts, melēna, zobu sāpes                                                                                                                                      | Pankreatīts                                                                                                                                               |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>                   |                      |                                                                          | Aknu darbības traucējumi                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                           |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   |                      | Izsitumi                                                                 | Alopēcija, sausa āda, hiperhidroze, eritēma, ādas bojājumi, nieze, alerģisks dermatīts                                                                                                                                                                                       | Toksiskā epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), angioedēma, nātrene |

|                                                                         |  |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|-------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                   |  |                                      | Mialģija, kaulu vielmaiņas traucējumi, muskuļu vājums, sāpes rokās un kājās                                                                                                                                                                                                        |  |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>                         |  |                                      | Urīnceļu infekcija                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>              |  | Nespēks, gaitas traucējumi, astēnija | Nespēks, drebuļi, perifēra tūska                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| <b>Izmeklējumi</b>                                                      |  | Ķermeņa masas palielināšanās         | Pazemināts asinsspiediens, samazināta ķermeņa masa, paaugstināts asinsspiediens, samazināts nātrija līmenis asinīs, samazināts hlorīdu līmenis asinīs, paaugstināts osteokalcīna līmenis, samazināts hematokrīts, samazināts hemoglobīna līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis |  |
| <b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b> |  |                                      | Zāļu toksiska ietekme, kritieni, termiski apdegumi                                                                                                                                                                                                                                 |  |

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### *Acu bojājumi un nervu sistēmas traucējumi*

Pacientiem, kuri placebo kontrolētos pētījumos tiek vienlaikus ārstēti ar karbamazepīnu un eslikarbazepīna acetātu, novēroja šādas nevēlamās blakusparādības: redzes dubultošanās (11,4 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 2,4 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu), koordinācijas traucējumi (6,7 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 2,7 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu) un reibonis (30,0 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 11,5 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu), skatīt 4.5. apakšpunktu.

##### *PR intervāls*

Eslikarbazepīna acetāta lietošana ir saistīta ar PR intervāla pagarināšanos. Var rasties ar PR intervāla pagarināšanos saistītas blakusparādības (piemēram, AV blokāde, ģībonis, bradikardija).

##### *Ar zāļu klasi saistītas nevēlamās reakcijas*

Placebo kontrolētos pētījumos, īstenojot epilepsijas programmu ar eslikarbazepīna acetātu, reti sastopamas blakusparādības, piemēram, kaulu smadzeņu darbības nomākumu, anafilaktiskas reakcijas, sistēmas sarkano vilkēdi vai nopietnas sirds aritmijas, nenovēroja. Taču par tām ziņots, lietojot okskarbazepīnu, tādēļ nevar izslēgt to rašanos pēc ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu.

Ir saņemti ziņojumi par samazinātu kaulu minerālo blīvumu, osteopēniju, osteoporozi un kaulu lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši lieto terapiju ar strukturāli līdzīgiem pretepilepsijas līdzekļiem – karbamazepīnu un okskarbazepīnu. Mehānisms, kas ietekmē kaulu vielmaiņu, nav noskaidrots.

### Pediatriskā populācija

Placebo kontrolētos pētījumos, iekļaujot pacientus vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar parciāliem krampjiem (238 pacienti ārstēti ar eslikarbazepīna acetātu un 189 – ar placebo), 35,7 % ar eslikarbazepīna acetātu ārstēto pacientu un 19 % ar placebo ārstēto pacientu bija nevēlamas reakcijas. Visbiežākās nevēlamās reakcijas ar eslikarbazepīna acetātu ārstēto grupā bija diplopija (5,0 %), miegainība (8,0 %) un vemšana (4,6 %).

Eslikarbazepīna acetāta nevēlamo reakciju profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās. Vecuma grupā no 6 līdz 11 gadiem visbiežāk novērotās nevēlamās reakcijas vairāk nekā diviem ar eslikarbazepīna acetātu ārstētiem pacientiem bija diplopija (9,5 %), miegainība (7,4 %), reibonis (6,3 %), krampji (6,3 %) un slikta dūša (3,2 %); vecuma grupā no 12 līdz 18 gadiem – miegainība (7,4 %), vemšana (4,2 %), diplopija (3,2 %) un nogurums (3,2 %). Zebinix drošums 6 gadus veciem un jaunākiem bērniem vēl nav pierādīts.

Eslikarbazepīna acetāta drošuma profils pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem kopumā bija līdzīgs, izņemot uzbudinājumu (bieži, 1,3 %) un sāpes vēderā (bieži, 2,1 %), kas bija daudz biežāk bērniem nekā pieaugušajiem. Reibonis, miegainība, vertigo, astēnija, gaitas traucējumi, trīce, ataksija, līdzsvara traucējumi, neskaidra redze, caureja, izsitumi un hiponatriēmija bija retāk bērniem nekā pieaugušajiem. Par alerģisku dermatītu (retāk, 0,8 %) ziņoja tikai pediatriskā populācijā.

Ilgtermiņa drošuma dati pediatriskā populācijā, kas iegūti III fāzes pētījuma atklātā pagarinājumā, atbilda zināmajam zāļu drošuma profilam un nesaturēja jaunas drošuma apsvērumu atrades.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pēc eslikarbazepīna acetāta pārdozēšanas novērotie simptomi galvenokārt ir saistīti ar centrālo nervu sistēmu (piemēram, visa veida krampju lēkmes, *status epilepticus*) un sirdsdarbības traucējumiem (piemēram, aritmijas). Specifisks antidots nav zināms. Ja nepieciešams, jāveic simptomātiska un uzturoša ārstēšana. Ja nepieciešams, eslikarbazepīna acetāta metabolītus var efektīvi izvadīt ar hemodialīzes palīdzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, karboksamīda atvasinājumi, ATK kods: N03AF04

### Darbības mehānisms

Precīzs eslikarbazepīna acetāta darbības mehānisms nav zināms. Taču *in vitro* veiktie elektrofizioloģijas pētījumi liecina, ka gan eslikarbazepīna acetāts, gan tā metabolīti stabilizē no sprieguma atkarīgo nātrija kanālu neaktīvo stāvokli, neļaujot tiem atgriezties aktivizētā stāvoklī un līdz ar to novēršot atkārtotu neironu „uzliesmojumu”.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Eslikarbazepīna acetāts un tā aktīvie metabolīti novērsa krampju attīstību neklīniskos modeļos, kas liecina par iespējamu pretkrampju iedarbību cilvēka organismā. Cilvēkiem eslikarbazepīna acetāta farmakoloģiskā aktivitāte tiek realizēta galvenokārt ar aktīvā metabolīta eslikarbazepīna starpniecību.

## Klīniskā efektivitāte

### Pieaugušie

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāte papildterapijā ir pierādīta četros dubultmaskētos, placebo kontrolētos III fāzes pētījumos, kuros piedalījās 1703 nejausināti pieauguši pacienti ar parciālu, pret ārstēšanu ar vienu līdz trim vienlaikus lietotiem pretepilepsijas līdzekļiem rezistentu epilepsiju. Šajos pētījumos nedrīkstēja vienlaikus lietot okskarbazepīnu un felbamātu. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 400 mg (tikai 301 un 302 pētījumā), 800 mg un 1200 mg devas vienu reizi dienā. Eslikarbazepīna acetāta 800 mg un 1200 mg lietošana reizi dienā nozīmīgi efektīvāk nekā placebo mazināja krampju biežumu 12 nedēļu balstterapijas laikā. Procentuālais pacientu daudzums, kam krampju biežums samazinājās par  $\geq 50\%$  (analizēts 1581 pacients), III fāzes pētījumos bija 19,3% placebo lietotājiem, 20,8% pacientiem, kas lietoja 400 mg eslikarbazepīna acetāta, 30,5% pacientiem, kas lietoja 800 mg eslikarbazepīna acetāta, un 35,3% pacientiem, kas lietoja 1200 mg eslikarbazepīna acetāta dienā.

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāte monoterapijā ir pierādīta dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā (ilgstošas darbības karbamazepīns) pētījumā 815 nejausinātiem pieaugušajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētiem parciāliem krampjiem. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 800 mg, 1200 mg un 1600 mg vienreiz dienā. Aktīvo, salīdzinājumam izvēlēto zāļu – ilgstošas darbības karbamazepīna – devas bija 200 mg, 400 mg un 600 mg, lietojot divreiz dienā. Visas pētāmās personas bija nejausinātas mazākās devas saņemšanai, un tikai tad, ja radās krampji, pētāmo personu devu palielināja līdz nākamajam līmenim. No 815 nejausinātiem pacientiem 401 tika ārstēts ar eslikarbazepīna acetātu, lietojot vienreiz dienā [271 pacients (67,6%) turpināja lietot 800 mg devu, 70 pacienti (17,5%) turpināja lietot 1200 mg devu un 60 pacienti (15,0%) tika ārstēti ar 1600 mg devu]. Primārā efektivitātes analīzē, kurā no pētījuma izslēgtie pacienti tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas, 71,1% pētāmo personu eslikarbazepīna acetāta grupā un 75,6% pētāmo personu ilgstošas darbības karbamazepīna grupā tika klasificēti kā pacienti bez krampjiem 26 nedēļu novērtēšanas periodā (vidējā riska starpība -4,28%, 95% ticamības intervāls: [-10,30; 1,74]. 26 nedēļu novērtēšanas periodā novērotā ārstēšanas ietekme saglabājās ilgāk par vienu terapijas gadu, un 64,7% pētāmo personu eslikarbazepīna acetāta grupā un 70,3% ilgstošas darbības karbamazepīna grupā tika klasificēti kā pacienti bez krampjiem (vidējā riska starpība -5,46%, 95% ticamības intervāls: [-11,88; 0,97]. Neveiksmīgas ārstēšanas (krampju riska) analīzē, pamatojoties uz laika līdz gadījumam analīzi (Kaplana-Meijera analīze un Cox regresija), Kaplana-Meijera analīzē aprēķinātie krampju riska rādītāji novērtējuma perioda beigās bija 0,06, lietojot karbamazepīnu, un 0,12, lietojot eslikarbazepīna acetātu, bet viena gada beigās bija papildus riska paaugstināšanās līdz 0,11, lietojot karbamazepīnu, un 0,19, lietojot eslikarbazepīna acetātu ( $p=0,002$ ).

Pēc viena gada pētāmo personu varbūtība pārtraukt pētījumu nevēlamo blakusparādību vai neefektivitātes dēļ bija 0,26 eslikarbazepīna acetāta grupā un 0,21 ilgstošas darbības karbamazepīna grupā.

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāti, pārejot uz monoterapiju, novērtēja divos dubultmaskētos, nejausinātos, kontrolētos pētījumos 365 pieaugušiem pacientiem ar parciāliem krampjiem. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 1200 mg un 1600 mg devas vienreiz dienā. Bezkrampju rādītāji visā 10 nedēļu monoterapijas periodā bija attiecīgi 7,6% (1600 mg) un 8,3% (1200 mg) vienā pētījumā un 10,0% (1,600 mg) un 7,4% (1200 mg) otrā pētījumā.

### Gados vecāki cilvēki

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot to papildterapijas veidā parciālu krampju ārstēšanai gados vecākiem pacientiem, tika izvērtēta vienā nekontrolētā, 26 nedēļas ilgā pētījumā 72 gados vecākiem (vecums  $\geq 65$  gadi) cilvēkiem. Datu analīze liecina, ka nevēlamu reakciju

sastopamība šajā populācijā (65,3%) ir līdzīga sastopamībai vispārējā populācijā, kas piedalījās dubultaklajos epilepsijas pētījumos (66,8%). Visbiežāk sastopamās individuālās nevēlamās reakcijas bija reibonis (12,5% personu), miegainība (9,7%), nogurums, krampji un hiponatriēmija (katrs 8,3%), nazofaringīts (6,9%) un augšējo elpceļu infekcija (5,6%). Kopumā 26 nedēļu ārstēšanas periodu pabeidza 50 personas no 72 personām, kas uzsāka pētījumu, kas atbilst ārstēšanas turpināšanas rādītājam 69,4% (informāciju par lietošanu gados vecākiem cilvēkiem skatīt 4.2. apakšpunktā). Pieejamie dati par monoterapijas shēmu gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežoti. Tikai dažas pētāmās personas (n=27), kas vecākas par 65 gadiem, monoterapijas pētījumā tika ārstētas ar eslikarbazepīna acetātu.

#### *Pediatriskā populācija*

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot to papildterapijas veidā parciālu krampju ārstēšanai bērniem, tika izvērtēta vienā II fāzes pētījumā bērniem vecumā no 6 līdz 16 gadiem (n=123) un vienā III fāzes pētījumā bērniem vecumā no 2 līdz 18 gadiem (n=304). Abi pētījumi bija dubultakli un placebo kontrolēti ar uzturošās terapijas ilgumu attiecīgi 8 nedēļas (208 pētījumā) un 12 nedēļas (305 pētījumā). Pētījums 208 ietvēra 2 papildu secīgus ilgtermiņa atklātus pagarinājumus (1 gads II daļā un 2 gadi III daļā, bet pētījums 305 ietvēra 4 secīgus ilgtermiņa atklātus pagarinājuma periodus (1 gads II, III, IV daļā un 2 gadi V daļā). Pārbaudīja eslikarbazepīna acetāta devas 20 un 30 mg/kg dienā, līdz maksimālajai devai 1200 mg dienā. Mērķa deva bija 30 mg/kg dienā pētījumā 208 un 20 mg/kg dienā pētījumā 305. Devas var pielāgot, pamatojoties uz panesamību un atbildes reakciju uz ārstēšanu.

II fāzes pētījuma dubultaklajā periodā efektivitātes novērtējums bija sekundārais mērķis. Standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz uzturošajam periodam pēc mazāko kvadrātu metodes bija nozīmīgi ( $p < 0,001$ ) lielāka, lietojot eslikarbazepīna acetātu, (-34,8 %) salīdzinājumā ar placebo (-13,8 %). Četrdesmit diviem (50,6 %) pacientiem eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 10 pacientiem (25,0 %) placebo grupā bija atbildes reakcija (standartizētā krampju biežuma samazināšanās  $\geq 50\%$ ), kas bija nozīmīga atšķirība ( $p = 0,009$ ).

III fāzes pētījuma dubultaklajā periodā standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās pēc mazāko kvadrātu metodes, lietojot eslikarbazepīna acetātu, (-18,1 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) atšķīrās no placebo (-8,6 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli), bet nebija statistiski nozīmīga ( $p = 0,2490$ ). Četrdesmit vienam (30,6 %) pacientam eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 40 pacientiem (31,0 %) placebo grupā bija atbildes reakcija (standartizētā krampju biežuma samazināšanās  $\geq 50\%$ ), kas nebija nozīmīga atšķirība ( $p = 0,9017$ ). III fāzes pētījumā tika veikta *post-hoc* apakšgrupu analīze sadalījumā pēc vecuma un vecākiem par 6 gadiem, kā arī sadalījumā pēc devas. No bērniem, vecākiem par 6 gadiem, 36 pacientiem (35,0 %) eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 29 pacientiem (30,2 %) placebo grupā, bija atbildes reakcija ( $p = 0,4759$ ), un standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās pēc mazāko kvadrātu metodes bija lielāka eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar placebo (-24,4 %, salīdzinot ar -10,5 %). Taču 13,9 % atšķirība nebija statistiski nozīmīga ( $p = 0,1040$ ). Kopā 39 % pacientiem pētījumā 305 deva tika titrēta līdz maksimālajai iespējamajai devai (30 mg/kg dienā). No tiem, izslēdzot 6 gadus vecus un jaunākus pacientus, 14 (48,3 %) un 11 (30,6 %) pacientiem attiecīgi eslikarbazepīna acetāta un placebo grupā bija atbildes reakcija ( $p = 0,1514$ ). Lai gan šīs *post-hoc* apakšgrupu analīzes robustums ir ierobežots, dati liecina, ka iedarbības apjoms ir atkarīgs no vecuma un devas.

III fāzes pētījuma (ITT kopa n = 225) secīgajā 1 gada atklātajā pagarinājumā (II daļa) kopējais atbildes rādītājs bija 46,7% (stabili palielinoties no 44,9% (1.-4. nedēļa) līdz 57,5% (> 40 nedēļām)). Kopējais standartizētais krampju vidējais biežums bija 6,1 (samazinoties no 7,0 (1.-4. nedēļa) līdz 4,0 (> 40 nedēļām)), izraisot relatīvas izmaiņas ar mediānu -46,7% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli). Relatīvo izmaiņu mediāna bija lielāka iepriekšējā placebo grupā (-51,4%) nekā iepriekšējā ESL (eslikarbazepīna) grupā (-40,4%). Pacientu ar paasinājumu (palielināšanās par  $\geq 25\%$ ) procentuālais īpatsvars salīdzinājumā ar sākotnējo periodu bija 14,2%.

3 secīgos atklātos pagarinājumos (ITT kopa n = 148) kopējais atbildes rādītājs bija 26,6%, salīdzinot ar III-V daļas sākotnējo stāvokli (t.i., II daļas pēdējās 4 nedēļas). Kopējais standartizētais krampju

vidējais biežums bija 2,4 (izraisot relatīvas izmaiņas ar mediānu -22,9% salīdzinājumā ar III-V daļas sākotnējo stāvokli). Kopējās relatīvās samazināšanās mediāna I daļā bija lielāka pacientiem, kuri ārstēti ar ESL (-25,8%), nekā pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (-16,4%). Pacientu ar paasinājumu (palielināšanās par  $\geq 25\%$ ) kopējais procentuālais īpatsvars salīdzinājumā ar III-V daļas sākotnējo stāvokli bija 25,7%.

No 183 pacientiem, kuri pabeidza dalību pētījuma I un II daļā, 152 pacienti tika iekļauti III daļā. No tiem 65 pacienti saņēma ESL un 87 pacienti saņēma placebo pētījuma dubultaklajā periodā. 14 pacienti (9,2%) pabeidza atklāto ārstēšanu ar ESL visā V daļā. Biežākais dalības pārtraukšanas iemesls visas pētījuma daļās bija sponsora pieprasījums (30 pacienti III daļā [19,7% pacientu, kas bija iekļauti III daļā], 9 - IV daļā [9,6% pacientu, kas bija iekļauti IV daļā] un 43 - V daļā [64,2% pacientu, kas bija iekļauti V daļā]).

Nemot vērā atklātu, nekontrolētu datu ierobežojumus, pētījuma atklātajās daļās kopumā saglabājās ilgtermiņa atbildes reakcija uz eslikarbazepīna acetātu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Zebinix vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās epilepsijas ar parciāliem krampjiem ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Eslikarbazepīna acetāts tiek plaši pārveidots par eslikarbazepīnu. Pēc perorālas lietošanas eslikarbazepīna acetāta līmenis plazmā parasti paliek zem noteikšanas robežas. Eslikarbazepīna  $C_{\max}$  ir 2–3 h pēc devas lietošanas ( $t_{\max}$ ). Bioloģisko pieejamību var uzskatīt par augstu, jo urīnā konstatēto metabolītu daudzums atbilda vairāk nekā 90% eslikarbazepīna acetāta devas.

Eslikarbazepīna tabletes, kas lietota iekšķīgi sasmalcinātā veidā un sajaukta ar āboli biezeni, uzdzerot ūdeni, biopieejamība (AUC un  $C_{\max}$ ) ir salīdzināma ar veselas tabletes biopieejamību.

### Izkliede

Eslikarbazepīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir relatīvi neliela ( $< 40\%$ ) un nav atkarīga no koncentrācijas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka varfarīna, diazepāma, digoksīna, fenitoīna un tolbutamīda klātbūtne neatstāja nozīmīgu ietekmi uz saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām. Eslikarbazepīna klātbūtne varfarīna, diazepāma, digoksīna, fenitoīna un tolbutamīda saistīšanos nozīmīgi neietekmēja.

### Biotransformācija

Eslikarbazepīna acetāts tiek ātri un plaši biotransformēts par tā galveno metabolītu eslikarbazepīnu hidrolītiska pirmā loka metabolisma veidā. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 4 – 5 dienām, lietojot zāles vienu reizi dienā, kas atbilst efektīvam pusperiodam 20 – 24 h. Pētījumos ar veseliem cilvēkiem un pieaugušiem epilepsijas slimniekiem šķietamais eslikarbazepīna pusperiods bija attiecīgi 10 – 20 h un 13 – 20 h. Mazāk nozīmīgi metabolīti plazmā ir R-likarbazepīns un okskarbazepīns, kam pierādīta aktivitāte, kā arī eslikarbazepīna acetāta konjugāti ar glikuronskābi, eslikarbazepīns, R-likarbazepīns un okskarbazepīns.

Eslikarbazepīna acetāts neietekmē savu metabolismu vai klīrensu.

Eslikarbazepīns ir vājš CYP3A4 induktors, un tam ir CYP2C19 inhibējošas īpašības (kā norādīts 4.5. apakšpunktā).

Eslikarbazepīna pētījumos ar svaigiem cilvēka hepatocītiem novērota neliela UGT1A1 mediētas glikuronidēšanas indukcija.

### Eliminācija

Eslikarbazepīna acetāta metabolīti no sistēmiskās asinsrites tiek izvadīti galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm nemainītā un glikuronīdu konjugātu veidā. Kopumā eslikarbazepīns un tā glikuronīds veido vairāk nekā 90% no kopējā metabolītu daudzuma, kas izdalās ar urīnu, aptuveni divas trešdaļas nemainītā veidā un viena trešdaļa glikuronīda konjugāta veidā.

### Linearitāte/nelinearitāte

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika ir lineāra un proporcionāla devai 400–1200 mg diapazonā gan veseliem cilvēkiem, gan pacientiem.

### Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu >60 ml/min eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiskās īpašības nemainās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta metabolīti no sistēmiskās asinsrites tiek izvadīti galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm. Pētījums pieaugušajiem pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem liecināja, ka klīrenss ir atkarīgs no nieru darbības. Ārstēšanas laikā ar Zebinix devas pielāgošana ieteicama pacientiem, pieaugušajiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kam kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Bērniem vecumā no 2 līdz 6 gadiem eslikarbazepīna acetāta lietošana nav ieteicama. Šajā vecumā eliminācijas procesa iekšējā aktivitāte vēl nav nobriedusi.

Eslikarbazepīna acetāta metabolītus no plazmas var izvadīt ar hemodialīzi.

### Aknu darbības traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika un metabolisms tika vērtēts veseliem cilvēkiem un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pēc vairāku devu iekšķīgas lietošanas. Vidēji smagi aknu darbības traucējumi eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiku neietekmēja. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēta.

### Dzimums

Pētījumi, kas veikti veseliem cilvēkiem un pacientiem, liecināja, ka dzimums eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiku neietekmē.

### Pediatriskā populācija

Līdzīgi, kā tas ir pieaugušajiem, eslikarbazepīna acetāts bērniem intensīvi tiek pārvērsts eslikarbazepīnā. Eslikarbazepīna acetāta līmenis plazmā pēc iekšķīgas lietošanas parasti saglabājas zem kvantitatīvi nosakāmās robežas. Eslikarbazepīna  $C_{max}$  tiek sasniegta 2-3 stundas pēc devas lietošanas ( $t_{max}$ ). Ķermeņa masai tika atklāta ietekme uz izkļiedes tilpumu un klīrensu. Turklāt nevar izslēgt no ķermeņa masas neatkarīgu vecuma ietekmi uz klīrensu, īpaši jaunākajā vecuma grupā (2-6 gadi).

### Bērni 6 gadu vecumā un jaunāki

Populācijas farmakokinētikas dati liecina, ka 2-6 gadu vecu bērnu apakšgrupā nepieciešamas devas 27,5 mg/kg dienā un 40 mg/kg dienā, lai panāktu iedarbību, kas līdzvērtīga terapeitiskām devām 20 un 30 mg/kg dienā, un bērniem, vecākiem par 6 gadiem.

### Bērni, vecāki par 6 gadiem

Populācijas farmakokinētikas dati liecina, ka bērniem, vecākiem par 6 gadiem, lietojot 20 un 30 mg/kg dienā, novēro līdzīgu eslikarbazepīna iedarbību kā pieaugušajiem, lietojot attiecīgi 800 un 1200 mg eslikarbazepīna acetāta vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pētījumos ar dzīvniekiem novērotās nevēlamās reakcijas radās pie iedarbības līmeņa, kas bija nozīmīgi zemāks par eslikarbazepīna (eslikarbazepīna acetāta galvenā un farmakoloģiski aktīvā metabolīta) klīniskās iedarbības līmeni. Tādējādi, pamatojoties uz salīdzinošu iedarbību, drošuma robežas nav noteiktas.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām konstatēja nefrotoksicitātes pierādījumus, bet tos nekonstatēja pētījumos ar pelēm vai suņiem, un tas atbilst spontānas hroniskas progresējošas nefropātijas paasinājumam šai sugai.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pelēm un žurkām novēroja aknu centrilobulāru hipertrofiju un kancerogenitātes pētījumā ar pelēm novēroja palielinātu aknu audzēju sastopamību; šīs atrades atbilst aknu mikrosomu enzīmu indukcijai – ietekme, kas nav novērota pacientiem, kuri saņem eslikarbazepīna acetātu.

### Pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem

Atkārtotu devu pētījumos ar juvenīliem suņiem toksicitātes profils bija līdzīgs pieaugušajiem dzīvniekiem novērotajam toksicitātes profilam. 10 mēnešu ilgā perorālas lietošanas pētījumā novēroja kaulu minerālvielu satura, kaulu apvidus un/vai kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanos lumbālajos skriemeļos un/vai augšstila kaulā, lietojot mātītēm lielas devas, kas bija zemākas par eslikarbazepīna klīniskajām devām bērniem.

Genotoksicitātes pētījumi ar eslikarbazepīna acetātu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurku mātītēm novēroja fertilitātes traucējumus. Fertilitātes pētījumos ar pelēm novērotā implantācijas un dzīvo embriju skaita samazināšanās var arī liecināt par ietekmi uz sieviešu fertilitāti, taču dzelteno ķermeņu skaits netika vērtēts. Eslikarbazepīna acetāts nebija teratogēns žurkām vai trušiem, bet izraisīja skeleta anomālijas pelēm. Embriotoksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un trušiem, lietojot mātītēm toksiskas devas, novēroja pārkaulošanās aizkavēšanos, samazinātu augļa masu un nelielu skeleta un iekšējo orgānu anomāliju skaita palielināšanos. Peri/postnatālos pētījumos ar pelēm un žurkām novēroja F1 pēcnācēju paaudzes seksuālās attīstības aizkavēšanos.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Povidons K 29/32  
Kroskarmelozes nātrijs sāls  
Magnija stearāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/alumīnija blisteri ievietoti kartona kastītēs, kas satur 20 vai 60 tabletes.

ABPE pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari. Pudeles satur 60 tabletes un ir ievietotas kartona kastītēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/021-023

## **9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2009. gada 21. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 22. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zebinix 400 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 400 mg eslikarbazepīna acetāta (*eslicarbazepine acetate*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar gravējumu „ESL 400” vienā pusē un dalījuma līniju otrā pusē; diametrs 11 mm. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes sadalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zebinix ir indicēts:

- monoterapijai pieaugušajiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, lai ārstētu parciālus krampjus ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās;
- papildterapijai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kuriem ir parciāli krampji ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### *Pieaugušie*

Zebinix var lietot kā monoterapiju vai pievienot esošajai pretkrampju terapijai. Ieteicamā sākumdeva ir 400 mg reizi dienā, kas jāpalielina līdz 800 mg reizi dienā pēc vienas vai divām nedēļām. Ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, devu var palielināt līdz 1200 mg reizi dienā Dažiem pacientiem, kuri izmanto monoterapijas shēmu, ieguvumu var nodrošināt, lietojot 1600 mg devu vienreiz dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

##### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)*

Ja nav nieru darbības traucējumu, gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Ņemot vērā ļoti ierobežotos datus par 1600 mg monoterapijas shēmu gados vecākiem cilvēkiem, šī deva nav ieteicama šai pacientu grupai.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Ārstējot pacientus, pieaugušos un bērnus, vecākus par 6 gadiem, ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība un deva jāpielāgo atbilstoši kreatinīna klīrensam ( $CL_{CR}$ ):

- $CL_{CR} > 60$  ml/min: devas pielāgošana nav nepieciešama;
- $CL_{CR} 30$ - $60$  ml/min: sākumdeva 200 mg (vai 5 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) vienu reizi dienā vai 400 mg (vai 10 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) pārdienās 2 nedēļas, pēc tam

- lietojot 400 mg (vai 10 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) devu vienu reizi dienā. Taču, ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, devu var palielināt;
- $CL_{CR} < 30$  ml/min: lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo nav pietiekamas informācijas.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēta (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), un tādēļ tā lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

#### *Pediatriskā populācija*

##### *Bērni, vecāki par 6 gadiem*

Ieteicamā sākumdeva ir 10 mg/kg vienu reizi dienā. Pamatojoties uz individuālo atbildes reakciju, deva jāpalielina katru nedēļu vai katru otro nedēļu par 10 mg/kg dienā līdz 30 mg/kg dienā.

Maksimālā deva ir 1200 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

##### *Bērni ar ķermeņa masu $\geq 60$ kg*

Bērniem ar ķermeņa masu 60 kg vai vairāk ir jādod tāda pati deva kā pieaugušajiem.

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem 6 gadu vecumā un jaunākiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zebinix var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pacienti, kuri nespēj norīt veselas tabletes, var tabletes sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai mīkstu pārtiku, piemēram, ābolu biezeni, tieši pirms lietošanas un lietot iekšķīgi.

#### *Zāļu formu maiņa*

Pamatojoties uz salīdzinošiem biopieejamības datiem tabletes un suspensijas zāļu formai, pacientiem var mainīt vienu zāļu formu pret citu.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, kādu no karboksamīda atvasinājumiem (piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Domas par pašnāvību

Pacientiem, kas dažādu indikāciju dēļ ārstēti ar pretepilepsijas aktīvām vielām, ziņots par pašnāvnieciskām domām un rīcību. Arī nejaušinātu, placebo kontrolētu pretepilepsijas līdzekļu pētījumu metaanalīze liecināja par neredz palielinātu pašnāvniecisku domu un rīcības risku. Šī riska mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz palielināta riska iespējamību, lietojot eslikarbazepīna acetātu. Tādēļ jākontrolē, vai pacientiem nerodas pašnāvniecisku domu un rīcības pazīmes, un jāapsver piemērota ārstēšana. Ja rodas pašnāvniecisku domu vai rīcības pazīmes, pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību.

#### Nervu sistēmas traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta lietošana ir saistīta ar dažām centrālās nervu sistēmas blakusparādībām, piemēram, reiboni un miegainību, kas var palielināt nejaušas savainošanās iespējamību.

### Citi brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Zebinix lietošana jāpārtrauc, to ieteicams darīt pakāpeniski, lai mazinātu iespējamo krampju biežuma palielināšanos.

### Ādas reakcijas

Klīniskajos pētījumos epilepsijas pacientiem izsitumi kā blakusparādība radās 1,2 % no kopējā ar Zebinix ārstēto cilvēku skaita. Pacientiem, kas lietoja Zebinix, ziņots par nātrenes un angioedēmas gadījumiem. Angioedēma paaugstinātas jutības/anafilaktiskas reakcijas gadījumā var būt letāla, ja ir saistīta ar balsenes tūsku. Ja rodas paaugstinātas jutības pazīmes vai simptomi, eslikarbazepīna acetāta lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk alternatīva terapija.

Pēcregistrācijas periodā lietojot Zebinix, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SĀNBP), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas. Izrakstot zāles, pacienti jāinformē par šo blakusparādību simptomiem, un ārstēšanas laikā viņi rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās ādas reakcijas. Ja parādās simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, Zebinix lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīvas terapijas lietošana (atbilstoši situācijai). Ja pacientiem ir bijušas šādas reakcijas, nekādā gadījumā viņiem nedrīkst atsākt ārstēšanu ar Zebinix.

### HLA-B\*1502 alēle - tradicionālās ķīniešu un taizemiešu un citās Āzijas izcelsmes populācijās

Konstatēts, ka HLA-B\*1502 tradicionālās ķīniešu un taizemiešu izcelsmes cilvēkiem ir cieši saistīta ar Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) risku ārstēšanas laikā ar karbamazepīnu. Eslikarbazepīna acetāta ķīmiskā uzbūve ir līdzīga karbamazepīna ķīmiskajai uzbūvei, un, iespējams, ka pacientiem ar pozitīvu HLA-B\*1502 pastāv SJS risks pēc terapijas ar eslikarbazepīna acetātu. HLA-B\*1502 nēsātāju izplatība tradicionālā ķīniešu un taizemiešu izcelsmes populācijā ir aptuveni 10%. Ja iespējams, pirms ārstēšanas sākšanas ar karbamazepīnu vai tam ķīmiski radniecīgām aktīvām vielām jānoskaidro, vai šiem cilvēkiem nav šīs alēles. Ja šādas etniskās izcelsmes pacientiem konstatē pozitīvu HLA-B\*1502 alēles testu, eslikarbazepīna acetāta lietošanu var apsvērt, ja ieguvumi pārsniedz risku.

Ņemot vērā šīs alēles izplatību citās Āzijas populācijās (piem., vairāk kā 15% filipīniešu un malaiziešu populācijā), var apsvērt riska populācijas ģenētisko testēšanu uz HLA-B\*1502 klātbūtni.

### HLA-A\*3101 alēle - eiropiešu izcelsmes un japāņu populācijā

Daži dati liecina, ka HLA-A\*3101 ir saistīta ar paaugstinātu karbamazepīna izraisītu ādas nevēlamo blakusparādību, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) un toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN), zāļu izraisītu izsitumu ar eozinofiliju (DRESS) vai ne tik smagas akūtas ģeneralizētas eksantematozas pustulozes (AGEP) un makulopapulāru izsitumu risku eiropiešu izcelsmes cilvēkiem un japāņiem. HLA-A\*3101 alēles biežums ir ļoti atšķirīgs dažādās etniskās populācijās. HLA-A\*3101 alēles izplatība eiropiešu populācijā ir 2-5% un japāņu populācijā – aptuveni 10%.

HLA-A\*3101 alēles esamība var paaugstināt karbamazepīna izraisīto ādas reakciju (pārsvārā ne tik smagu) risku no 5,0% vispārējā populācijā līdz 26,0% eiropiešu izcelsmes cilvēkiem, turpretim tās trūkums var samazināt risku no 5,0% līdz 3,8%.

Nav pietiekami daudz datu, kas atbalstītu ieteikumu veikt HLA-A\*3101 skrīningu pirms ārstēšanas sākšanas ar karbamazepīnu vai tam ķīmiski radniecīgiem savienojumiem.

Ja zināms, ka eiropiešu vai japāņu izcelsmes pacientiem ir pozitīvs HLA-A\*3101 alēles tests, karbamazepīna vai tam ķīmiski radniecīgu savienojumu lietošanu var apsvērt, ja ieguvumi pārsniedz risku.

### Hiponatriēmija

Par hiponatriēmiju kā blakusparādību ziņots 1,5 % ar Zebinix ārstēto pacientu. Vairumā gadījumu hiponatriēmija ir asimptomātiska, taču to var pavadīt tādi klīniskie simptomi kā krampju pastiprināšanās, apjukums, samaņas traucējumi. Hiponatriēmijas biežums palielinājās līdz ar eslikarbazepīna acetāta devu. Pacienti ar esošu nieru slimību, kas izraisa hiponatriēmiju, vai pacientiem, kas tiek vienlaikus ārstēti ar zālēm, kas pašas var izraisīt hiponatriēmiju (piemēram, diurētiskiem līdzekļiem, desmopresīnu, karbamazepīnu), pirms ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu un tās laikā jākontrolē nātrija līmenis serumā. Nātrija līmenis serumā jānosaka arī tad, ja rodas hiponatriēmijas klīniskās pazīmes. Turklāt nātrija līmenis jānosaka arī standarta laboratoriskās izmeklēšanas laikā. Ja attīstās klīniski nozīmīga hiponatriēmija, eslikarbazepīna acetāta lietošana ir jāpārtrauc.

#### PR intervāls

Klīniskos pētījumos ar eslikarbazepīna acetātu ir novērota PR intervāla pagarināšanās. Piesardzība jāievēro pacientiem ar medicīniskiem stāvokļiem (piemēram, zemu tiroksīna līmeni, sirds vadīšanas traucējumiem) vai lietojot vienlaikus zāles, kas saistītas ar PR intervāla pagarināšanos.

#### Nieru darbības traucējumi

Ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība, un deva jāpielāgo atbilstoši kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar  $CL_{CR} < 30$  ml/min zāļu lietošana nav ieteicama, jo nav pietiekamas informācijas.

#### Aknu darbības traucējumi

Tā kā ir maz klīnisko datu par pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un nav farmakokinētisko un klīnisko datu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem eslikarbazepīna acetāts jālieto piesardzīgi, un to nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

Eslikarbazepīna acetāts tiek plaši pārveidots par eslikarbazepīnu, kas tiek izvadīts galvenokārt glikuronidācijas veidā. *In vitro* eslikarbazepīns ir vājš CYP3A4 un UDF-glikuroniltransferāžu induktors. *In vivo* eslikarbazepīns uzrādīja inducējošu iedarbību uz zālēm, kas galvenokārt tiek eliminētas metabolisma ceļā ar CYP3A4 (t.i., simvastatīns) palīdzību. Tādējādi, lietojot vienlaicīgi ar eslikarbazepīna acetātu, var būt nepieciešams palielināt to zāļu devu, kas galvenokārt tiek metabolizētas ar CYP3A4 palīdzību. Eslikarbazepīnam *in vivo* var būt inducējoša iedarbība uz to zāļu metabolismu, kas tiek eliminētas galvenokārt konjugācijas ceļā, izmantojot UDP-glikuroniltransferāzes. Sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar Zebinix vai mainot devu, jauns enzīmu aktivitātes līmenis var tikt sasniegts 2 – 3 nedēļu laikā. Šī aizkavēšanās jāņem vērā, ja Zebinix lieto tieši pirms citiem zāļu līdzekļiem, kuru deva, lietojot vienlaikus ar Zebinix, ir jāpielāgo, vai kombinācijā ar šādām zālēm. Eslikarbazepīns inhibē CYP2C19. Tādējādi, lietojot vienlaikus lielas eslikarbazepīna acetāta devas un zāles, ko metabolizē galvenokārt CYP2C19 (t.i., fenitoīns), iespējama mijiedarbība.

#### Mijiedarbība ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem

##### *Karbamazepīns*

Veselu subjektu pētījumā 800 mg eslikarbazepīna acetāta vienreiz dienā un 400 mg karbamazepīna divreiz dienā vienlaicīga nozīmēšana izraisīja aktīvā metabolīta eslikarbazepīna iedarbības samazināšanos vidēji par 32%, ko, ļoti iespējams, radīja glikouronidācijas indukcija. Izmaiņas karbamazepīna vai tā metabolīta karbamazepīna epoksīda iedarbībā netika konstatētas. Pamatojoties uz individuālu atbildes reakciju, eslikarbazepīna acetāta devu var būt nepieciešams palielināt, ja tas

tiek lietots vienlaicīgi ar karbamazepīnu. Pacientu pētījumu rezultāti liecina, ka vienlaicīga ārstēšana paaugstina šādu nevēlamo blakusparādību risku: diplopijas, koordinācijas traucējumu un reiboņa. Nevar izslēgt citu specifisku vienlaicīgas karbamazepīna un eslikarbazepīna acetāta lietošanas izraisītu nevēlamo blakusparādību riska pieaugumu.

#### *Fenitoīns*

Pētījumā ar veselīgiem cilvēkiem 1200 mg eslikarbazepīna acetāta lietošana reizi dienā vienlaicīgi ar fenitoīnu izraisīja aktīvā metabolīta, eslikarbazepīna, iedarbības samazināšanos vidēji par 31 - 33%, ko ar vislielāko varbūtību izraisīja glikuronidācijas indukcija, un fenitoīna iedarbības palielināšanos par 31 - 35%, ko ar vislielāko varbūtību izraisīja CYP2C19 inhibīcija. Ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, eslikarbazepīna acetāta deva var būt jāpalielina, un fenitoīna deva var būt jāsamazina.

#### *Lamotrigīns*

Glikuronidācija ir galvenais metabolisma ceļš gan eslikarbazepīnam, gan lamotrigīnam, un tādēļ paredzama mijiedarbība. Pētījumā, veselīgiem cilvēkiem lietojot 1200 mg eslikarbazepīna acetāta reizi dienā, konstatēta neliela vidēji izteikta farmakokinētiska mijiedarbība (lamotrigīna iedarbība samazinājās par 15%) starp eslikarbazepīna acetātu un lamotrigīnu, un līdz ar to devas pielāgošana nav nepieciešama. Taču mainības dēļ indivīdu vidū dažiem cilvēkiem šī ietekme var būt klīniski nozīmīga.

#### *Topiramāts*

Pētījumā ar veselīgiem cilvēkiem, lietojot vienlaikus eslikarbazepīna acetātu pa 1200 mg reizi dienā un topiramātu, nozīmīgas eslikarbazepīna iedarbības pārmaiņas nekonstatēja, bet topiramāta iedarbība samazinājās par 18%, ar vislielāko varbūtību tas skaidrojams ar samazinātu topiramāta biopieejamību. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Valproāts un levetiracetāms*

III fāzes pētījumu epileptisku pieaugušo pacientu vidū populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīga nozīmēšana ar valproātu vai levetiracetamu neietekmēja eslikarbazepīna iedarbību, bet tas netika apstiprināts tradicionālos mijiedarbības pētījumos.

#### *Okskarbazepīns*

Eslikarbazepīna acetāta vienlaicīga lietošana ar okskarbazepīnu nav ieteicama, jo tas var izraisīt aktīvo metabolītu pārmērīgu iedarbību.

#### Citas zāles

##### *Perorālie kontracepcijas līdzekļi*

Lietojo ar eslikarbazepīna acetātu pa 1200 mg reizi dienā sievietēm, kuras lieto kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus, novērota levonorgestrela un etinilestradiola sistēmiskās ietekmes mazināšanās vidēji par 37% un 42%, domājams, CYP3A4 indukcijas dēļ. Tādēļ reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā ar Zebinix un līdz konkrētā menstruālā cikla beigām pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto piemērota kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu).

##### *Simvastatīns*

Veselu subjektu pētījumā konstatēja simvastatīna sistēmiskās iedarbības samazināšanos vidēji par 50%, nozīmējot vienlaicīgi ar 800 mg eslikarbazepīna vienreiz dienā, ko, ļoti iespējams, izraisīja CYP3A4 indukcija. Lietojot vienlaicīgi ar eslikarbazepīna acetātu, var būt nepieciešama simvastatīna devas palielināšana.

##### *Rosuvastatīns*

Lietojo vienlaicīgi ar 1200 mg eslikarbazepīna acetāta vienu reizi dienā, veselām personām novēroja sistēmiskās iedarbības samazināšanos vidēji par 36 - 39%. Šīs samazināšanās mehānisms nav zināms, bet tas varētu būt saistīts vai nu tikai ar traucējumiem rosuvastatīna transportētāja aktivitātē, vai kombinācijā ar tā metabolisma indukciju. Tā kā saistība starp iedarbību un zāļu aktivitāti nav skaidra, ieteicama atbildes reakcijas uz terapiju (piemēram, holesterīna līmeņa) kontrole.

### *Varfarīns*

1200 mg eslikarbazepīna acetāta lietošana reizi dienā vienlaikus ar varfarīnu izraisīja nelielu (23%), bet statistiski nozīmīgu S-varfarīna ietekmes samazināšanos. Ietekmi uz R-varfarīna farmakokinētiku vai asinsreci nenovēroja. Taču, ņemot vērā, ka mijiedarbība cilvēku vidū var būt atšķirīga, pirmās nedēļas pēc varfarīna un eslikarbazepīna acetāta vienlaicīgas lietošanas sākšanas vai pārtraukšanas īpaša uzmanība jāpievērš INR kontrolei.

### *Digoksīns*

Pētījumā ar veselīgiem cilvēkiem, lietojot 1200 mg eslikarbazepīna acetāta reizi dienā, ietekme uz digoksīna farmakokinētiku nav konstatēta, kas liecina, ka eslikarbazepīna acetātam nepiemīt ietekme uz transportētāju P-glikoproteīnu.

### *Monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI)*

Ņemot vērā eslikarbazepīna acetāta strukturālo līdzību ar tricikliskajiem antidepresantiem, teorētiski ir iespējama mijiedarbība starp eslikarbazepīna acetātu un MAOI.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

#### Ar epilepsiju un pretepilepsijas līdzekļiem saistītais vispārējais risks

Pierādīts, ka ar epilepsiju slimojošo un pretepilepsijas līdzekļus lietojošo sieviešu pēcnācējiem anomāliju izplatība ir 2 – 3 reizes lielāka nekā aptuvenais biežums 3% vispārējā populācijā. Visbiežāk ziņots par lūpu šķeltni, kardiovaskulārām anomālijām un neirālās caurulītes defektiem. Visām sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras lieto pretepilepsijas līdzekļus, un jo īpaši sievietēm, kuras plāno grūtniecību un kurām ir grūtniecība, jāsniedz speciālista medicīniskais padoms par iespējamo risku auglim no pretepilepsijas līdzekļu lietošanas. Jāizvairās no pēkšņas pretepilepsijas zāļu lietošanas pārtraukšanas, jo tas var izraisīt krampju lēkmes, kas var radīt nopietnas sekas gan sievietei, gan nedzimušajam bērnam.

Kad vien iespējams, epilepsijas ārstēšanu grūtniecības laikā vēlams veikt ar monoterapiju, jo atkarībā no lietotajām pretepilepsijas zālēm vairāku pretepilepsijas zāļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu malformāciju risku nekā monoterapijas gadījumā.

Bērniem, kas dzimuši mātēm, kuras slimo ar epilepsiju un lieto pretepilepsijas līdzekļus, ir novēroti neuroattīstības traucējumi. Dati par eslikarbazepīna acetāta ietekmi uz šo risku nav pieejami.

#### Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā eslikarbazepīna acetāta terapijas laikā ir jālieto efektīva kontracepcija. Eslikarbazepīna acetāts nelabvēlīgi mijiedarbojas ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem. Tādēļ ārstēšanas laikā un līdz konkrētā menstruālā cikla beigām pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto alternatīva, efektīva un droša kontracepcijas metode. Sievietes reproduktīvā vecumā ir jākonsultē par citu efektīvu kontracepcijas metožu lietošanu. Ir jālieto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode (piemēram, dzemdes spirāle) vai divi savstarpēji papildinoši kontracepcijas veidi, tostarp barjermetode. Izvēloties kontracepcijas metodi, katrā gadījumā ir jāizvērtē individuālie apstākļi, iesaistot sarunā pacienti.

#### Ar eslikarbazepīnu saistītais risks

Informācija par eslikarbazepīna acetāta lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina par toksisku ietekmi uz vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu Fertilitāte). Risks cilvēkiem (tostarp nozīmīgas iedzimtas malformācijas, neuroattīstības traucējumi un cita veida toksiska iedarbība uz reprodukciju) nav zināms.

Eslikarbazepīna acetātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien pēc rūpīgas piemērotu alternatīvu ārstēšanas iespēju izvērtēšanas netiek atzīts, ka ieguvums atsvēr risku.

Ja sievietei, kura lieto eslikarbazepīna acetātu, iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību, Zebinix lietošana rūpīgi jāpārvērtē. Jālieto mazākā efektīvā deva un, ja iespējams, priekšroka dodama monoterapijai, vismaz pirmajos trijos grūtniecības mēnešos. Pacientiem jāsniedz padoms par palielināta anomāliju riska iespējamību un jānodrošina iespēja veikt prenatālo skrīningizmeklēšanu.

#### *Uzraudzība un profilakse*

Pretepilepsijas līdzekļi var veicināt folskābes deficīta veidošanos, kas ir iespējams augļa anomāliju attīstību veicinošs faktors. Pirms grūtniecības un tās laikā ieteicams papildus lietot folskābi. Tā kā šīs papildterapijas efektivitāte nav pierādīta, specifisku prenatālu diagnostiku var piedāvāt pat sievietēm, kuras papildus lieto folskābi.

#### *Jaundzimušais*

Ziņots par pretepilepsijas līdzekļu izraisītiem asiņošanas traucējumiem jaundzimušajiem. Piesardzības nolūkā kā profilaktisks līdzeklis dažās pēdējās grūtniecības nedēļās un jaundzimušajam jāievada K1 vitamīns.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eslikarbazepīna acetāts/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka eslikarbazepīns izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam, tādēļ ārstēšanas laikā ar eslikarbazepīna acetātu bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

#### Fertilitāte

Datu par eslikarbazepīna acetāta ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda fertilitātes traucējumus pēc ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Zebinix maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem var rasties reibonis, miegainība vai redzes traucējumi, īpaši sākot ārstēšanu. Tādēļ pacientiem jāpaskaidro, ka var būt traucētas viņu fiziskās un/vai psihiskās spējas, kas nepieciešamas mehānismu apkalpošanai un transportlīdzekļa vadīšanai, un ka viņiem nav ieteicams veikt šīs darbības, kamēr nav noskaidrots, vai viņu spējas nav traucētas.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos (papildterapija un monoterapija) ar eslikarbazepīna acetātu ārstēja 2434 pacientus ar daļējiem krampjiem (1983 pieaugušie pacienti un 451 pediatrikais pacients), un 51% šo pacientu radās nevēlamās blakusparādības.

Blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas un radās galvenokārt pirmajās ārstēšanas nedēļās ar eslikarbazepīna acetātu.

Zebinix konstatētais risks pārsvarā ir ar zāļu klasi saistīts, no devas atkarīgas nevēlamās blakusparādības. Visbiežākās placebo kontrolētos papildterapijas pētījumos pieaugušajiem epilepsijas pacientiem un aktīvi kontrolētā monoterapijas pētījumā, kurā salīdzināja eslikarbazepīna acetātu ar ilgstošas darbības karbamazepīnu, ziņotās nevēlamās reakcijas bija reibonis, miegainība, galvassāpes un slikta dūša. Vairums nevēlamo reakciju ziņotas <3% personu jebkurā terapijas grupā.

Pēcreģistrācijas periodā lietojot Zebinix, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SĀNBP), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Turpmākajā tabulā norādītas ar eslikarbazepīna acetātu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Nevēlamo blakusparādību klasifikācijai ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1.tabula. Ar Zebinix lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā

| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>             | <b>Ļoti bieži</b> | <b>Bieži</b>                        | <b>Retāk</b>                                                                                                                                                                                                   | <b>Nav zināmi</b>                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b> |                   |                                     | Anēmija                                                                                                                                                                                                        | Trombocitopēnija, leukopēnija                                                                                                                                                                                       |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>               |                   |                                     | Paaugstināta jutība                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>           |                   |                                     | Hipotireoze                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>         |                   | Hiponatriēmija, samazināta ēstgriba | Elektrolītu līdzsvara traucējumi, dehidratācija, hipohlorēmija                                                                                                                                                 | Neatbilstošai ADH sekrēcijai līdzīgs sindroms ar letarģiju, slikto dūšu, reiboni, plazmas (asins) osmolalitātes samazinājumu, vemšanu, galvassāpēm, apjukuma stāvokli un citām neiroloģiskām pazīmēm un simptomiem. |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                     |                   | Bezmiegs                            | Psihotiski traucējumi, apātija, depresija, nervozitāte, uzbudinājums, aizkaitināmība, uzmanības deficīts/hiperaktivitātes sindroms, apjukums, garastāvokļa svārstības, raudāšana, psihomotorā aizture, nemiers |                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                        |                      |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       | Reibonis, miegainība | Galvassāpes, uzmanības traucējumi, trīce, ataksija, līdzsvara traucējumi | Koordinācijas traucējumi, atmiņas traucējumi, amnēzija, hipersomnija, sedācija, afāzija, dizestēzija, distonija, letarģija, parosmija, smadzeņu sindroms, krampji, perifēra neiropātija, nistagms, runas traucējumi, dizartrijs, dedzināšanas sajūta, parestēzija, migrēna |                                                                                                                                                                      |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                    |                      | Redzes dubultošanās, neskaidra redze                                     | Redzes traucējumi, oscilopsijas, binokulāro acu kustību traucējumi, acs hiperēmija                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                      |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b>                                      |                      | Reibonis                                                                 | Pavājināta dzirde, troksnis ausīs                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                      |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      |                      |                                                                          | Sirdsklauves, bradikardija                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                      |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                   |                      |                                                                          | Hipertensija (ieskaitot hipertensisko krīzi), hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums, perifēra salšanas sajūta                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                      |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                      |                                                                          | Deguna asiņošana, sāpes krūtīs                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                      |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                   |                      | Slikta dūša, vemšana, caureja                                            | Aizcietējumi; dispepsija, gastrīts, sāpes vēderā, sausa mute, nepatīkama sajūta vēderā, vēdera uzpūšanās, gingivīts, melēna, zobu sāpes                                                                                                                                    | Pankreatīts                                                                                                                                                          |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>                   |                      |                                                                          | Aknu darbības traucējumi                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   |                      | Izsitumi                                                                 | Alopēcija, sausa āda, hiperhidroze, eritēma, ādas bojājumi, nieze, alerģisks dermatīts                                                                                                                                                                                     | Toksiskā epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), angioneirotiskā tūska, nātrene |

|                                                                         |  |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|-------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                   |  |                                      | Mialģija, kaulu vielmaiņas traucējumi, muskuļu vājums, sāpes rokās un kājās                                                                                                                                                                                                        |  |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>                         |  |                                      | Urīnceļu infekcija                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>              |  | Nespēks, gaitas traucējumi, astēnija | Nespēks, drebuļi, perifēra tūska                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| <b>Izmeklējumi</b>                                                      |  | Ķermeņa masas palielināšanās         | Pazemināts asinsspiediens, samazināta ķermeņa masa, paaugstināts asinsspiediens, samazināts nātrija līmenis asinīs, samazināts hlorīdu līmenis asinīs, paaugstināts osteokalcīna līmenis, samazināts hematokrits, samazināts hemoglobīna līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis |  |
| <b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b> |  |                                      | Zāļu toksiska ietekme, kritieni, termiski apdegumi                                                                                                                                                                                                                                 |  |

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### *Acu bojājumi un nervu sistēmas traucējumi*

Pacientiem, kuri placebo kontrolētos pētījumos tiek vienlaikus ārstēti ar karbamazepīnu un eslikarbazepīna acetātu, novēroja šādas nevēlamās blakusparādības: redzes dubultošanās (11,4 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 2,4 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu), koordinācijas traucējumi (6,7 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 2,7 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu) un reibonis (30,0 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 11,5 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu), skatīt 4.5. apakšpunktu.

##### *PR intervāls*

Eslikarbazepīna acetāta lietošana ir saistīta ar PR intervāla pagarināšanos. Var rasties ar PR intervāla pagarināšanos saistītas blakusparādības (piemēram, AV blokāde, ģībonis, bradikardija).

##### *Ar zāļu klasi saistītas nevēlamās reakcijas*

Placebo kontrolētos pētījumos, īstenojot epilepsijas programmu ar eslikarbazepīna acetātu, reti sastopamas blakusparādības, piemēram, kaulu smadzeņu darbības nomākumu, anafilaktiskas reakcijas, sistēmas sarkano vilkēdi vai nopietnas sirds aritmijas, nenovēroja. Taču par tām ziņots, lietojot okskarbazepīnu, tādēļ nevar izslēgt to rašanos pēc ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu.

Ir saņemti ziņojumi par samazinātu kaulu minerālo blīvumu, osteopēniju, osteoporozi un kaulu lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši lieto terapiju ar strukturāli līdzīgiem pretepilepsijas līdzekļiem – karbamazepīnu un okskarbazepīnu. Mehānisms, kas ietekmē kaulu vielmaiņu, nav noskaidrots.

### Pediatriskā populācija

Placebo kontrolētos pētījumos, iekļaujot pacientus vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar parciāliem krampjiem (238 pacienti ārstēti ar eslikarbazepīna acetātu un 189 – ar placebo), 35,7 % ar eslikarbazepīna acetātu ārstēto pacientu un 19 % ar placebo ārstēto pacientu bija nevēlamas reakcijas. Visbiežākās nevēlamās reakcijas ar eslikarbazepīna acetātu ārstēto grupā bija diplopija (5,0 %), miegainība (8,0 %) un vemšana (4,6 %).

Eslikarbazepīna acetāta nevēlamo reakciju profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās. Vecuma grupā no 6 līdz 11 gadiem visbiežāk novērotās nevēlamās reakcijas vairāk nekā diviem ar eslikarbazepīna acetātu ārstētiem pacientiem bija diplopija (9,5 %), miegainība (7,4 %), reibonis (6,3 %), krampji (6,3 %) un slikta dūša (3,2 %); vecuma grupā no 12 līdz 18 gadiem – miegainība (7,4 %), vemšana (4,2 %), diplopija (3,2 %) un nogurums (3,2 %). Zebinix drošums 6 gadus veciem un jaunākiem bērniem vēl nav pierādīts.

Eslikarbazepīna acetāta drošuma profils pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem kopumā bija līdzīgs, izņemot uzbudinājumu (bieži, 1,3 %) un sāpes vēderā (bieži, 2,1 %), kas bija daudz biežāk bērniem nekā pieaugušajiem. Reibonis, miegainība, vertigo, astēnija, gaitas traucējumi, trīce, ataksija, līdzsvara traucējumi, neskaidra redze, caureja, izsitumi un hiponatriēmija bija retāk bērniem nekā pieaugušajiem. Par alerģisku dermatītu (retāk, 0,8 %) ziņoja tikai pediatriskā populācijā.

Ilgtermiņa drošuma dati pediatriskā populācijā, kas iegūti III fāzes pētījuma atklātā pagarinājumā, atbilda zināmajam zāļu drošuma profilam un nesaturēja jaunas drošuma apsvērumu atrades.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pēc eslikarbazepīna acetāta pārdozēšanas novērotie simptomi galvenokārt ir saistīti ar centrālo nervu sistēmu (piemēram, visa veida krampju lēkmes, *status epilepticus*) un sirdsdarbības traucējumiem (piemēram, aritmijas). Specifisks antidots nav zināms. Ja nepieciešams, jāveic simptomātiska un uzturoša ārstēšana. Ja nepieciešams, eslikarbazepīna acetāta metabolītus var efektīvi izvadīt ar hemodialīzes palīdzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, karboksamīda atvasinājumi, ATK kods: N03AF04

### Darbības mehānisms

Precīzs eslikarbazepīna acetāta darbības mehānisms nav zināms. Taču *in vitro* veiktie elektrofizioloģijas pētījumi liecina, ka gan eslikarbazepīna acetāts, gan tā metabolīti stabilizē no sprieguma atkarīgo nātrija kanālu neaktīvo stāvokli, neļaujot tiem atgriezties aktivizētā stāvoklī un līdz ar to novēršot atkārtotu neironu „uzliesmojumu”.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Eslikarbazepīna acetāts un tā aktīvie metabolīti novērsa krampju attīstību neklīniskos modeļos, kas liecina par iespējamu pretkrampju iedarbību cilvēka organismā. Cilvēkiem eslikarbazepīna acetāta farmakoloģiskā aktivitāte tiek realizēta galvenokārt ar aktīvā metabolīta eslikarbazepīna starpniecību.

## Klīniskā efektivitāte

### *Pieaugušie*

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāte papildterapijā ir pierādīta četros dubultmaskētos, placebo kontrolētos III fāzes pētījumos, kuros piedalījās 1703 nejausināti pieauguši pacienti ar parciālu, pret ārstēšanu ar vienu līdz trim vienlaikus lietotiem pretepilepsijas līdzekļiem rezistentu epilepsiju. Šajos pētījumos nedrīkstēja vienlaikus lietot okskarbazepīnu un felbamātu. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 400 mg (tikai 301 un 302 pētījumā), 800 mg un 1200 mg devas vienu reizi dienā. Eslikarbazepīna acetāta 800 mg un 1200 mg lietošana reizi dienā nozīmīgi efektīvāk nekā placebo mazināja krampju biežumu 12 nedēļu balstterapijas laikā. Procentuālais pacientu daudzums, kam krampju biežums samazinājās par  $\geq 50\%$  (analizēts 1581 pacients), III fāzes pētījumos bija 19,3% placebo lietotājiem, 20,8% pacientiem, kas lietoja 400 mg eslikarbazepīna acetāta, 30,5% pacientiem, kas lietoja 800 mg eslikarbazepīna acetāta, un 35,3% pacientiem, kas lietoja 1200 mg eslikarbazepīna acetāta dienā.

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāte monoterapijā ir pierādīta dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā (ilgstošas darbības karbamazepīns) pētījumā 815 nejausinātiem pieaugušajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētiem parciāliem krampjiem. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 800 mg, 1200 mg un 1600 mg vienreiz dienā. Aktīvo, salīdzinājumam izvēlēto zāļu – ilgstošas darbības karbamazepīna – devas bija 200 mg, 400 mg un 600 mg, lietojot divreiz dienā. Visas pētāmās personas bija nejausinātas mazākās devas saņemšanai, un tikai tad, ja radās krampji, pētāmo personu devu palielināja līdz nākamajam līmenim. No 815 nejausinātiem pacientiem 401 tika ārstēts ar eslikarbazepīna acetātu, lietojot vienreiz dienā [271 pacients (67,6%) turpināja lietot 800 mg devu, 70 pacienti (17,5%) turpināja lietot 1200 mg devu un 60 pacienti (15,0%) tika ārstēti ar 1600 mg devu]. Primārā efektivitātes analīzē, kurā no pētījuma izslēgtie pacienti tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas, 71,1% pētāmo personu eslikarbazepīna acetāta grupā un 75,6% pētāmo personu ilgstošas darbības karbamazepīna grupā tika klasificēti kā pacienti bez krampjiem 26 nedēļu novērtēšanas periodā (vidējā riska starpība -4,28%, 95% ticamības intervāls: [-10,30; 1,74]. 26 nedēļu novērtēšanas periodā novērotā ārstēšanas ietekme saglabājās ilgāk par vienu terapijas gadu, un 64,7% pētāmo personu eslikarbazepīna acetāta grupā un 70,3% ilgstošas darbības karbamazepīna grupā tika klasificēti kā pacienti bez krampjiem (vidējā riska starpība -5,46%, 95% ticamības intervāls: [-11,88; 0,97]. Neveiksmīgas ārstēšanas (krampju riska) analīzē, pamatojoties uz laika līdz gadījumam analīzi (Kapšana-Meijera analīze un Cox regresija), Kapšana-Meijera analīzē aprēķinātie krampju riska rādītāji novērtējuma perioda beigās bija 0,06, lietojot karbamazepīnu, un 0,12, lietojot eslikarbazepīna acetātu, bet viena gada beigās bija papildus riska paaugstināšanās līdz 0,11, lietojot karbamazepīnu, un 0,19, lietojot eslikarbazepīna acetātu ( $p=0,002$ ).

Pēc viena gada pētāmo personu varbūtība pārtraukt pētījumu nevēlamo blakusparādību vai neefektivitātes dēļ bija 0,26 eslikarbazepīna acetāta grupā un 0,21 ilgstošas darbības karbamazepīna grupā.

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāti, pārejot uz monoterapiju, novērtēja divos dubultmaskētos, nejausinātos, kontrolētos pētījumos 365 pieaugušiem pacientiem ar parciāliem krampjiem. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 1200 mg un 1600 mg devas vienreiz dienā. Bezkrampju rādītāji visā 10 nedēļu monoterapijas periodā bija attiecīgi 7,6% (1600 mg) un 8,3% (1200 mg) vienā pētījumā un 10,0% (1,600 mg) un 7,4% (1200 mg) otrā pētījumā.

### *Gados vecāki cilvēki*

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot to papildterapijas veidā parciālu krampju ārstēšanai gados vecākiem pacientiem, tika izvērtēta vienā nekontrolētā, 26 nedēļu ilgā pētījumā 72 gados vecākiem (vecums  $\geq 65$  gadi) cilvēkiem. Datu analīze liecina, ka nevēlamu reakciju

sastopamība šajā populācijā (65,3%) ir līdzīga sastopamībai vispārējā populācijā, kas piedalījās dubultaklajos epilepsijas pētījumos (66,8%). Visbiežāk sastopamās individuālās nevēlamās reakcijas bija reibonis (12,5% personu), miegainība (9,7%), nogurums, krampji un hiponatriēmija (katrs 8,3%), nazofaringīts (6,9%) un augšējo elpceļu infekcija (5,6%). Kopumā 26 nedēļu ārstēšanas periodu pabeidza 50 personas no 72 personām, kas uzsāka pētījumu, kas atbilst ārstēšanas turpināšanas rādītājam 69,4% (informāciju par lietošanu gados vecākiem cilvēkiem skatīt 4.2. apakšpunktā). Pieejamie dati par monoterapijas shēmu gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežoti. Tikai dažas pētāmās personas (n=27), kas vecākas par 65 gadiem, monoterapijas pētījumā tika ārstētas ar eslikarbazepīna acetātu.

#### *Pediatriskā populācija*

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot to papildterapijas veidā parciālu krampju ārstēšanai bērniem, tika izvērtēta vienā II fāzes pētījumā bērniem vecumā no 6 līdz 16 gadiem (n=123) un vienā III fāzes pētījumā bērniem vecumā no 2 līdz 18 gadiem (n=304). Abi pētījumi bija dubultakli un placebo kontrolēti ar uzturošās terapijas ilgumu attiecīgi 8 nedēļas (208 pētījumā) un 12 nedēļas (305 pētījumā). Pētījums 208 ietvēra 2 papildu secīgus ilgtermiņa atklātus pagarinājumus (1 gads II daļā un 2 gadi III daļā, bet pētījums 305 ietvēra 4 secīgus ilgtermiņa atklātus pagarinājuma periodus (1 gads II, III, IV daļā un 2 gadi V daļā). Pārbaudīja eslikarbazepīna acetāta devas 20 un 30 mg/kg dienā, līdz maksimālajai devai 1200 mg dienā. Mērķa deva bija 30 mg/kg dienā pētījumā 208 un 20 mg/kg dienā pētījumā 305. Devas var pielāgot, pamatojoties uz panesamību un atbildes reakciju uz ārstēšanu.

II fāzes pētījuma dubultaklajā periodā efektivitātes novērtējums bija sekundārais mērķis. Standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz uzturošajam periodam pēc mazāko kvadrātu metodes bija nozīmīgi ( $p < 0,001$ ) lielāka, lietojot eslikarbazepīna acetātu, (-34,8 %) salīdzinājumā ar placebo (-13,8 %). Četrdesmit diviem (50,6 %) pacientiem eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 10 pacientiem (25,0 %) placebo grupā bija atbildes reakcija (standartizētā krampju biežuma samazināšanās  $\geq 50\%$ ), kas bija nozīmīga atšķirība ( $p = 0,009$ ).

III fāzes pētījuma dubultaklajā periodā standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās pēc mazāko kvadrātu metodes, lietojot eslikarbazepīna acetātu, (-18,1 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) atšķīrās no placebo (-8,6 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli), bet nebija statistiski nozīmīga ( $p = 0,2490$ ). Četrdesmit vienam (30,6 %) pacientam eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 40 pacientiem (31,0 %) placebo grupā bija atbildes reakcija (standartizētā krampju biežuma samazināšanās  $\geq 50\%$ ), kas nebija nozīmīga atšķirība ( $p = 0,9017$ ). III fāzes pētījumā tika veikta *post-hoc* apakšgrupu analīze sadalījumā pēc vecuma un vecākiem par 6 gadiem, kā arī sadalījumā pēc devas. No bērniem, vecākiem par 6 gadiem, 36 pacientiem (35,0 %) eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 29 pacientiem (30,2 %) placebo grupā, bija atbildes reakcija ( $p = 0,4759$ ), un standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās pēc mazāko kvadrātu metodes bija lielāka eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar placebo (-24,4 %, salīdzinot ar -10,5 %). Taču 13,9 % atšķirība nebija statistiski nozīmīga ( $p = 0,1040$ ). Kopā 39 % pacientiem pētījumā 305 deva tika titrēta līdz maksimālajai iespējamajai devai (30 mg/kg dienā). No tiem, izslēdzot 6 gadus vecus un jaunākus pacientus, 14 (48,3 %) un 11 (30,6 %) pacientiem attiecīgi eslikarbazepīna acetāta un placebo grupā bija atbildes reakcija ( $p = 0,1514$ ). Lai gan šīs *post-hoc* apakšgrupu analīzes robustums ir ierobežots, dati liecina, ka iedarbības apjoms ir atkarīgs no vecuma un devas.

III fāzes pētījuma (ITT kopa n = 225) secīgajā 1 gada atklātajā pagarinājumā (II daļa) kopējais atbildes rādītājs bija 46,7% (stabili palielinoties no 44,9% (1.-4. nedēļa) līdz 57,5% (> 40 nedēļām)). Kopējais standartizētais krampju vidējais biežums bija 6,1 (samazinoties no 7,0 (1.-4. nedēļa) līdz 4,0 (> 40 nedēļām)), izraisot relatīvas izmaiņas ar mediānu -46,7% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Relatīvo izmaiņu mediāna bija lielāka iepriekšējā placebo grupā (-51,4%), nekā iepriekšējā ESL (eslikarbazepīna) grupā (-40,4%). Pacientu ar paasinājumu (palielināšanās par  $\geq 25\%$ ) procentuālais īpatsvars salīdzinājumā ar sākotnējo periodu bija 14,2%.

3 secīgos atklātos pagarinājumos (ITT kopa n = 148) kopējais atbildes rādītājs bija 26,6%, salīdzinot ar III-V daļas sākotnējo stāvokli (t.i., II daļas pēdējās 4 nedēļas). Kopējais standartizētais krampju

vidējais biežums bija 2,4 (izraisot relatīvas izmaiņas ar mediānu -22,9% salīdzinājumā ar III-V daļas sākotnējo stāvokli). Kopējās relatīvās samazināšanās mediāna I daļā bija lielāka pacientiem, kuri ārstēti ar ESL (-25,8%) nekā pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (-16,4%). Pacientu ar paasinājumu (palielināšanās par  $\geq 25\%$ ) kopējais procentuālais īpatsvars salīdzinājumā ar III-V daļas sākotnējo stāvokli bija 25,7%.

No 183 pacientiem, kuri pabeidza dalību pētījuma I un II daļā, 152 pacienti tika iekļauti III daļā. No tiem 65 pacienti saņēma ESL un 87 pacienti saņēma placebo pētījuma dubultaklajā periodā. 14 pacienti (9,2%) pabeidza atklāto ārstēšanu ar ESL visā V daļā. Biežākais dalības pārtraukšanas iemesls visas pētījuma daļās bija sponsora pieprasījums (30 pacienti III daļā [19,7% pacientu, kas bija iekļauti III daļā], 9 - IV daļā [9,6% pacientu, kas bija iekļauti IV daļā] un 43 - V daļā [64,2% pacientu, kas bija iekļauti V daļā]).

Nemot vērā atklātu nekontrolētu datu ierobežojumus, pētījuma atklātajās daļās kopumā saglabājās ilgtermiņa atbildes reakcija uz eslikarbazepīna acetātu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Zebinix vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās epilepsijas ar parciāliem krampjiem ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Eslikarbazepīna acetāts tiek plaši pārveidots par eslikarbazepīnu. Pēc perorālas lietošanas eslikarbazepīna acetāta līmenis plazmā parasti paliek zem noteikšanas robežas. Eslikarbazepīna  $C_{\max}$  ir 2–3 h pēc devas lietošanas ( $t_{\max}$ ). Bioloģisko pieejamību var uzskatīt par augstu, jo urīnā konstatēto metabolītu daudzums atbilda vairāk nekā 90% eslikarbazepīna acetāta devas.

Eslikarbazepīna tabletes, kas lietota iekšķīgi sasmalcinātā veidā un sajaukta ar āboli biezeni, uzdzerot ūdeni, biopieejamība (AUC un  $C_{\max}$ ) ir salīdzināma ar veselas tabletes biopieejamību.

### Izkliede

Eslikarbazepīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir relatīvi neliela ( $< 40\%$ ) un nav atkarīga no koncentrācijas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka varfarīna, diazepāma, digoksīna, fenitoīna un tolbutamīda klātbūtne neatstāja nozīmīgu ietekmi uz saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām. Eslikarbazepīna klātbūtne varfarīna, diazepāma, digoksīna, fenitoīna un tolbutamīda saistīšanos nozīmīgi neietekmēja.

### Biotransformācija

Eslikarbazepīna acetāts tiek ātri un plaši biotransformēts par tā galveno metabolītu eslikarbazepīnu hidrolītiska pirmā loka metabolisma veidā. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 4 – 5 dienām, lietojot zāles vienu reizi dienā, kas atbilst efektīvam pusperiodam 20 – 24 h. Pētījumos ar veseliem cilvēkiem un pieaugušiem epilepsijas slimniekiem šķietamais eslikarbazepīna pusperiods bija attiecīgi 10 – 20 h un 13 – 20 h. Mazāk nozīmīgi metabolīti plazmā ir R-likarbazepīns un okskarbazepīns, kam pierādīta aktivitāte, kā arī eslikarbazepīna acetāta konjugāti ar glikuronskābi, eslikarbazepīns, R-likarbazepīns un okskarbazepīns.

Eslikarbazepīna acetāts neietekmē savu metabolismu vai klīrensu.

Eslikarbazepīns ir vājš CYP3A4 induktors, un tam ir CYP2C19 inhibējošas īpašības (kā norādīts 4.5. apakšpunktā).

Eslikarbazepīna pētījumos ar svaigiem cilvēka hepatocītiem novērota neliela UGT1A1 mediētas glikuronidēšanas indukcija.

### Eliminācija

Eslikarbazepīna acetāta metabolīti no sistēmiskās asinsrites tiek izvadīti galvenokārt ekskrecijas veidā caur nierēm nemainītā un glikuronīdu konjugātu veidā. Kopumā eslikarbazepīns un tā glikuronīds veido vairāk nekā 90% no kopējā metabolītu daudzuma, kas izdalās ar urīnu, aptuveni divas trešdaļas nemainītā veidā un viena trešdaļa glikuronīda konjugāta veidā.

### Linearitāte/nelinearitāte

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika ir lineāra un proporcionāla devai 400–1200 mg diapazonā gan veseliem cilvēkiem, gan pacientiem.

### Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu >60 ml/min eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiskās īpašības nemainās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta metabolīti no sistēmiskās asinsrites tiek izvadīti galvenokārt ekskrecijas veidā caur nierēm. Pētījums pieaugušajiem pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem liecināja, ka klīrenss ir atkarīgs no nieru darbības. Ārstēšanas laikā ar Zebinix devas pielāgošana ieteicama pacientiem, pieaugušajiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kam kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Bērniem vecumā no 2 līdz 6 gadiem eslikarbazepīna acetāta lietošana nav ieteicama. Šajā vecumā eliminācijas procesa iekšējā aktivitāte vēl nav nobriedusi.

Eslikarbazepīna acetāta metabolītus no plazmas var izvadīt ar hemodialīzi.

### Aknu darbības traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika un metabolisms tika vērtēts veseliem cilvēkiem un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pēc vairāku devu iekšķīgas lietošanas. Vidēji smagi aknu darbības traucējumi eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiku neietekmēja. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēta.

### Dzimums

Pētījumi, kas veikti veseliem cilvēkiem un pacientiem, liecināja, ka dzimums eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiku neietekmē.

### Pediatriskā populācija

Līdzīgi, kā tas ir pieaugušajiem, eslikarbazepīna acetāts bērniem intensīvi tiek pārvērsts eslikarbazepīnā. Eslikarbazepīna acetāta līmenis plazmā pēc iekšķīgas lietošanas parasti saglabājas zem kvantitatīvi nosakāmās robežas. Eslikarbazepīna  $C_{max}$  tiek sasniegta 2-3 stundas pēc devas lietošanas ( $t_{max}$ ). Ķermeņa masai tika atklāta ietekme uz izkļiendes tilpumu un klīrensu. Turklāt nevar izslēgt no ķermeņa masas neatkarīgu vecuma ietekmi uz klīrensu, īpaši jaunākajā vecuma grupā (2-6 gadi).

### Bērni 6 gadu vecumā un jaunāki

Populācijas farmakokinētikas dati liecina, ka 2-6 gadu vecu bērnu apakšgrupā nepieciešamas devas 27,5 mg/kg dienā un 40 mg/kg dienā, lai panāktu iedarbību, kas līdzvērtīga terapeitiskām devām 20 un 30 mg/kg dienā, un bērniem, vecākiem par 6 gadiem .

#### Bērni, vecāki par 6 gadiem

Populācijas farmakokinētikas dati liecina, ka bērniem, vecākiem par 6 gadiem, lietojot 20 un 30 mg/kg dienā, novēro līdzīgu eslikarbazepīna iedarbību kā pieaugušajiem, lietojot attiecīgi 800 un 1200 mg eslikarbazepīna acetāta vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pētījumos ar dzīvniekiem novērotās nevēlamās reakcijas radās pie iedarbības līmeņa, kas bija nozīmīgi zemāks par eslikarbazepīna (eslikarbazepīna acetāta galvenā un farmakoloģiski aktīvā metabolīta) klīniskās iedarbības līmeni. Tādējādi, pamatojoties uz salīdzinošu iedarbību, drošuma robežas nav noteiktas.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām konstatēja nefrotoksicitātes pierādījumus, bet tos nekonstatēja pētījumos ar pelēm vai suņiem, un tas atbilst spontānas hroniskas progresējošas nefropātijas paasinājumam šai sugai.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pelēm un žurkām novēroja aknu centrilobulāru hipertrofiju un kancerogenitātes pētījumā ar pelēm novēroja palielinātu aknu audzēju sastopamību; šīs atrades atbilst aknu mikrosomu enzīmu indukcijai – ietekme, kas nav novērota pacientiem, kuri saņem eslikarbazepīna acetātu.

#### Pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem

Atkārtotu devu pētījumos ar juvenīliem suņiem toksicitātes profils bija līdzīgs pieaugušajiem dzīvniekiem novērotajam toksicitātes profilam. 10 mēnešu ilgā perorālas lietošanas pētījumā novēroja kaulu minerālvielu satura, kaulu apvidus un/vai kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanos lumbālajos skriemeļos un/vai augšstila kaulā, lietojot mātītēm lielas devas, kas bija zemākas par eslikarbazepīna klīniskajām devām bērniem.

Genotoksicitātes pētījumi ar eslikarbazepīna acetātu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurku mātītēm novēroja fertilitātes traucējumus. Fertilitātes pētījumos ar pelēm novērotā implantācijas un dzīvo embriju skaita samazināšanās var arī liecināt par ietekmi uz sieviešu fertilitāti, taču dzelteno ķermeņu skaits netika vērtēts. Eslikarbazepīna acetāts nebija teratogēns žurkām vai trušiem, bet izraisīja skeleta anomālijas pelēm. Embriotoksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un trušiem, lietojot mātītēm toksiskas devas, novēroja pārkaulošanās aizkavēšanos, samazinātu augļa masu un nelielu skeleta un iekšējo orgānu anomāliju skaita palielināšanos. Peri/postnatālos pētījumos ar pelēm un žurkām novēroja F1 pēcnācēju paaudzes seksuālās attīstības aizkavēšanos.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Povidons K 29/32  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Magnija stearāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/alumīnija vai PVH/alumīnija blisteri ievietoti kartona kastītēs, kas satur 7, 14 vai 28 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/001-006

## **9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2009. gada 21. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 22. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zebinix 600 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 600 mg eslikarbazepīna acetāta (*eslicarbazepine acetate*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas, iegarenas tabletes ar gravējumu „ESL 600” vienā pusē un dalījuma līniju otrā pusē; garums 17,3 mm. Tableti var sadalīt vienādās devās.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zebinix ir indicēts:

- monoterapijai pieaugušajiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, lai ārstētu parciālus krampjus ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās;
- papildterapijai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kuriem ir parciāli krampji ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### *Pieaugušie*

Zebinix var lietot kā monoterapiju vai pievienot esošajai pretkrampju terapijai. Ieteicamā sākumdeva ir 400 mg reizi dienā, kas jāpalielina līdz 800 mg reizi dienā pēc vienas vai divām nedēļām. Ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, devu var palielināt līdz 1200 mg reizi dienā. Dažiem pacientiem, kuri izmanto monoterapijas shēmu, ieguvumu var nodrošināt, lietojot 1600 mg devu vienreiz dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

##### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)*

Ja nav nieru darbības traucējumu, gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Ņemot vērā ļoti ierobežotos datus par 1600 mg monoterapijas shēmu gados vecākiem cilvēkiem, šī deva nav ieteicama šai pacientu grupai.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Ārstējot pacientus, pieaugušos un bērnus, vecākus par 6 gadiem, ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība un deva jāpielāgo atbilstoši kreatinīna klīrensam ( $CL_{CR}$ ):

- $CL_{CR} > 60$  ml/min: devas pielāgošana nav nepieciešama;
- $CL_{CR} 30-60$  ml/min: sākumdeva 200 mg (vai 5 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) vienu reizi dienā vai 400 mg (vai 10 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) pārdienās 2 nedēļas, pēc tam lietojot 400 mg (vai 10 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) devu vienu reizi dienā. Taču, ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, devu var palielināt;

- $CL_{CR} < 30$  ml/min: lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo nav pietiekamas informācijas.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēta (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), un tādēļ tā lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

#### *Pediatriskā populācija*

##### *Bērni, vecāki par 6 gadiem*

Ieteicamā sākumdeva ir 10 mg/kg vienu reizi dienā. Pamatojoties uz individuālo atbildes reakciju, deva jāpalielina katru nedēļu vai katru otro nedēļu par 10 mg/kg dienā līdz 30 mg/kg dienā.

Maksimālā deva ir 1200 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

##### *Bērni ar ķermeņa masu $\geq 60$ kg*

Bērniem ar ķermeņa masu 60 kg vai vairāk ir jādod tāda pati deva kā pieaugušajiem.

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem 6 gadu vecumā un jaunākiem līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zebinix var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pacienti, kuri nespēj norīt veselas tabletes, var tabletes sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai mīkstu pārtiku, piemēram, ābolu biezeni, tieši pirms lietošanas un lietot iekšķīgi.

#### *Zāļu formu maiņa*

Pamatojoties uz salīdzinošiem biopieejamības datiem tabletes un suspensijas zāļu formai, pacientiem var mainīt vienu zāļu formu pret citu.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, kādu no karboksamīda atvasinājumiem (piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Domas par pašnāvību

Pacientiem, kas dažādu indikāciju dēļ ārstēti ar pretepilepsijas aktīvām vielām, ziņots par pašnāvnieciskām domām un rīcību. Arī nejaušinātu, placebo kontrolētu pretepilepsijas līdzekļu pētījumu metaanalīze liecināja par neredz palielinātu pašnāvniecisku domu un rīcības risku. Šī riska mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz palielināta riska iespējamību, lietojot eslikarbazepīna acetātu. Tādēļ jākontrolē, vai pacientiem nerodas pašnāvniecisku domu un rīcības pazīmes, un jāapsver piemērota ārstēšana. Ja rodas pašnāvniecisku domu vai rīcības pazīmes, pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību.

#### Nervu sistēmas traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta lietošana ir saistīta ar dažām centrālās nervu sistēmas blakusparādībām, piemēram, reiboni un miegainību, kas var palielināt nejaušas savainošanās iespējamību.

## Citi brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Zebinix lietošana jāpārtrauc, to ieteicams darīt pakāpeniski, lai mazinātu iespējamo krampju biežuma palielināšanos.

## Ādas reakcijas

Klīniskajos pētījumos epilepsijas pacientiem izsitumi kā blakusparādība radās 1,2 % no kopējā ar Zebinix ārstēto cilvēku skaita. Pacientiem, kas lietoja Zebinix, ziņots par nātrene un angioedēmas gadījumiem. Angioedēma paaugstinātas jutības/anafilaktiskas reakcijas gadījumā var būt letāla, ja ir saistīta ar balsenes tūsku. Ja rodas paaugstinātas jutības pazīmes vai simptomi, eslikarbazepīna acetāta lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk alternatīva terapija.

Pēcregistrācijas periodā lietojot Zebinix, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SĀNBP), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas. Izrakstot zāles, pacienti jāinformē par šo blakusparādību simptomiem, un ārstēšanas laikā viņi rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās ādas reakcijas. Ja parādās simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, Zebinix lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīvas terapijas lietošana (atbilstoši situācijai). Ja pacientiem ir bijušas šādas reakcijas, nekādā gadījumā viņiem nedrīkst atsākt ārstēšanu ar Zebinix.

## HLA-B\*1502 alēle - tradicionālās ķīniešu un taizemiešu un citās Āzijas izcelsmes populācijās

Konstatēts, ka HLA-B\*1502 tradicionālās ķīniešu un taizemiešu izcelsmes cilvēkiem ir cieši saistīta ar Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) risku ārstēšanas laikā ar karbamazepīnu. Eslikarbazepīna acetāta ķīmiskā uzbūve ir līdzīga karbamazepīna ķīmiskajai uzbūvei, un, iespējams, ka pacientiem ar pozitīvu HLA-B\*1502 pastāv SJS risks pēc terapijas ar eslikarbazepīna acetātu. HLA-B\*1502 nēsātāju izplatība tradicionālā ķīniešu un taizemiešu izcelsmes populācijā ir aptuveni 10%. Ja iespējams, pirms ārstēšanas sākšanas ar karbamazepīnu vai tam ķīmiski radniecīgām aktīvām vielām jānoskaidro, vai šiem cilvēkiem nav šīs alēles. Ja šādas etniskās izcelsmes pacientiem konstatē pozitīvu HLA-B\*1502 alēles testu, eslikarbazepīna acetāta lietošanu var apsvērt, ja ieguvumi pārsniedz risku.

Ņemot vērā šīs alēles izplatību citās Āzijas populācijās (piem., vairāk kā 15% filipīniešu un malaiziešu populācijā), var apsvērt riska populācijas ģenētisko testēšanu uz HLA-B\*1502 klātbūtni.

## HLA-A\*3101 alēle - eiropiešu izcelsmes un japāņu populācijā

Daži dati liecina, ka HLA-A\*3101 ir saistīta ar paaugstinātu karbamazepīna izraisītu ādas nevēlamo blakusparādību, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) un toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN), zāļu izraisītu izsitumu ar eozinofiliju (DRESS) vai ne tik smagas akūtas ģeneralizētas eksantematozas pustulozes (AGEP) un makulopapulāru izsitumu risku eiropiešu izcelsmes cilvēkiem un japāņiem. HLA-A\*3101 alēles biežums ir ļoti atšķirīgs dažādās etniskās populācijās. HLA-A\*3101 alēles izplatība eiropiešu populācijā ir 2-5% un japāņu populācija – aptuveni 10%.

HLA-A\*3101 alēles esamība var paaugstināt karbamazepīna izraisīto ādas reakciju (pārsvārā ne tik smagu) risku no 5,0% vispārējā populācijā līdz 26,0% eiropiešu izcelsmes cilvēkiem, turpretim tās trūkums var samazināt risku no 5,0% līdz 3,8%.

Nav pietiekami daudz datu, kas atbalstītu ieteikumu veikt HLA-A\*3101 skrīningu pirms ārstēšanas sākšanas ar karbamazepīnu vai tam ķīmiski radniecīgiem savienojumiem.

Ja zināms, ka eiropiešu vai japāņu izcelsmes pacientiem ir pozitīvs HLA-A\*3101 alēles tests, karbamazepīna vai tam ķīmiski radniecīgu savienojumu lietošanu var apsvērt, ja ieguvumi pārsniedz risku.

## Hiponatriēmija

Par hiponatriēmiju kā blakusparādību ziņots 1,5 % ar Zebinix ārstēto pacientu. Vairumā gadījumu hiponatriēmija ir asimptomātiska, taču to var pavadīt tādi klīniskie simptomi kā krampju

pastiprināšanās, apjukums, samaņas traucējumi. Hiponatriēmijas biežums palielinājās līdz ar eslikarbazepīna acetāta devu. Pacienti ar esošu nieru slimību, kas izraisa hiponatriēmiju, vai pacientiem, kas tiek vienlaikus ārstēti ar zālēm, kas pašas var izraisīt hiponatriēmiju (piemēram, diurētiskiem līdzekļiem, desmopresīnu, karbamazepīnu), pirms ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu un tās laikā jākontrolē nātrija līmenis serumā. Nātrija līmenis serumā jānosaka arī tad, ja rodas hiponatriēmijas klīniskās pazīmes. Turklāt nātrija līmenis jānosaka arī standarta laboratoriskās izmeklēšanas laikā. Ja attīstās klīniski nozīmīga hiponatriēmija, eslikarbazepīna acetāta lietošana ir jāpārtrauc.

#### PR intervāls

Klīniskos pētījumos ar eslikarbazepīna acetātu ir novērota PR intervāla pagarināšanās. Piesardzība jāievēro pacientiem ar medicīniskiem stāvokļiem (piemēram, zemu tiroksīna līmeni, sirds vadīšanas traucējumiem) vai lietojot vienlaikus zāles, kas saistītas ar PR intervāla pagarināšanos.

#### Nieru darbības traucējumi

Ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība, un deva jāpielāgo atbilstoši kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar  $CL_{CR} < 30$  ml/min zāļu lietošana nav ieteicama, jo nav pietiekamas informācijas.

#### Aknu darbības traucējumi

Tā kā ir maz klīnisko datu par pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un nav farmakokinētisko un klīnisko datu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem eslikarbazepīna acetāts jālieto piesardzīgi, un to nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

Eslikarbazepīna acetāts tiek plaši pārveidots par eslikarbazepīnu, kas tiek izvadīts galvenokārt glikuronidācijas veidā. *In vitro* eslikarbazepīns ir vājš CYP3A4 un UDF-glikuroniltransferāžu induktors. *In vivo* eslikarbazepīns uzrādīja inducējošu iedarbību uz zālēm, kas galvenokārt tiek eliminētas metabolisma ceļā ar CYP3A4 (t.i., simvastatīns) palīdzību. Tādējādi, lietojot vienlaicīgi ar eslikarbazepīna acetātu, var būt nepieciešams palielināt to zāļu devu, kas galvenokārt tiek metabolizētas ar CYP3A4 palīdzību. Eslikarbazepīnam *in vivo* var būt inducējoša iedarbība uz to zāļu metabolismu, kas tiek eliminētas galvenokārt konjugācijas ceļā, izmantojot UDP-glikuroniltransferāzes. Sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar Zebinix vai mainot devu, jauns enzīmu aktivitātes līmenis var tikt sasniegts 2 – 3 nedēļu laikā. Šī aizkavēšanās jāņem vērā, ja Zebinix lieto tieši pirms citiem zāļu līdzekļiem, kuru deva, lietojot vienlaikus ar Zebinix, ir jāpielāgo, vai kombinācijā ar šādām zālēm. Eslikarbazepīns inhibē CYP2C19. Tādējādi, lietojot vienlaikus lielas eslikarbazepīna acetāta devas un zāles, ko metabolizē galvenokārt CYP2C19 (t.i., fenitoīns), iespējama mijiedarbība.

#### Mijiedarbība ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem

##### *Karbamazepīns*

Veselu subjektu pētījumā 800 mg eslikarbazepīna acetāta vienreiz dienā un 400 mg karbamazepīna divreiz dienā vienlaicīga nozīmēšana izraisīja aktīvā metabolīta eslikarbazepīna iedarbības samazināšanos vidēji par 32%, ko, ļoti iespējams, radīja glikouronidācijas indukcija. Izmaiņas karbamazepīna vai tā metabolīta karbamazepīna epoksīda iedarbībā netika konstatētas. Pamatojoties uz individuālu atbildes reakciju, eslikarbazepīna acetāta devu var būt nepieciešams palielināt, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar karbamazepīnu. Pacientu pētījumu rezultāti liecina, ka vienlaicīga ārstēšana paaugstina šādu nevēlamo blakusparādību risku: diplopijas, koordinācijas traucējumu un reiboņa.

Nevar izslēgt citu specifisku vienlaicīgas karbamazepīna un eslikarbazepīna acetāta lietošanas izraisītu nevēlamu blakusparādību riska pieaugumu.

#### *Fenitoīns*

Pētījumā ar veseliem cilvēkiem 1200 mg eslikarbazepīna acetāta lietošana reizi dienā vienlaicīgi ar fenitoīnu izraisīja aktīvā metabolīta, eslikarbazepīna, iedarbības samazināšanos vidēji par 31 - 33%, ko ar vislielāko varbūtību izraisīja glikuronidācijas indukcija, un fenitoīna iedarbības palielināšanos par 31 - 35%, ko ar vislielāko varbūtību izraisīja CYP2C19 inhibīcija. Ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, eslikarbazepīna acetāta deva var būt jāpalielina, un fenitoīna deva var būt jāsamazina.

#### *Lamotrigīns*

Glikuronidācija ir galvenais metabolisma ceļš gan eslikarbazepīnam, gan lamotrigīnam, un tādēļ paredzama mijiedarbība. Pētījumā, veseliem cilvēkiem lietojot 1200 mg eslikarbazepīna acetāta reizi dienā, konstatēta neliela vidēji izteikta farmakokinētiska mijiedarbība (lamotrigīna iedarbība samazinājās par 15%) starp eslikarbazepīna acetātu un lamotrigīnu, un līdz ar to devas pielāgošana nav nepieciešama. Taču mainības dēļ indivīdu vidū dažiem cilvēkiem šī ietekme var būt klīniski nozīmīga.

#### *Topiramāts*

Pētījumā ar veseliem cilvēkiem, lietojot vienlaikus eslikarbazepīna acetātu pa 1200 mg reizi dienā un topiramātu, nozīmīgas eslikarbazepīna iedarbības pārmaiņas nekonstatēja, bet topiramāta iedarbība samazinājās par 18%, ar vislielāko varbūtību tas skaidrojams ar samazinātu topiramāta biopieejamību. Deva pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Valproāts un levetiracetāms*

III fāzes pētījumu epileptisku pieaugušo pacientu vidū populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīga nozīmēšana ar valproātu vai levetiracetamu neietekmēja eslikarbazepīna iedarbību, bet tas netika apstiprināts tradicionālos mijiedarbības pētījumos.

#### *Okskarbazepīns*

Eslikarbazepīna acetāta vienlaicīga lietošana ar okskarbazepīnu nav ieteicama, jo tas var izraisīt aktīvo metabolītu pārmērīgu iedarbību.

#### Citas zāles

##### *Perorālie kontracepcijas līdzekļi*

Lietojo ar eslikarbazepīna acetātu pa 1200 mg reizi dienā sievietēm, kuras lieto kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus, novērota levonorgestrela un etinilestradiola sistēmiskās ietekmes mazināšanās vidēji par 37% un 42%, domājams, CYP3A4 indukcijas dēļ. Tādēļ reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā ar Zebinix un līdz konkrētā menstruālā cikla beigām pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto piemērota kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu).

##### *Simvastatīns*

Veselu subjektu pētījumā konstatēja simvastatīna sistēmiskās iedarbības samazināšanos vidēji par 50%, nozīmējot vienlaicīgi ar 800 mg eslikarbazepīna vienreiz dienā, ko, ļoti iespējams, izraisīja CYP3A4 indukcija. Lietojot vienlaicīgi ar eslikarbazepīna acetātu, var būt nepieciešama simvastatīna devas palielināšana.

##### *Rosuvastatīns*

Lietojo vienlaicīgi ar 1200 mg eslikarbazepīna acetāta vienu reizi dienā, veselām personām novēroja sistēmiskās iedarbības samazināšanos vidēji par 36 - 39%. Šīs samazināšanās mehānisms nav zināms, bet tas varētu būt saistīts vai nu tikai ar traucējumiem rosuvastatīna transportētāja aktivitātē, vai kombinācijā ar tā metabolisma indukciju. Tā kā saistība starp iedarbību un zāļu aktivitāti nav skaidra, ieteicama atbildes reakcijas uz terapiju (piemēram, holesterīna līmeņa) kontrole.

##### *Varfarīns*

1200 mg eslikarbazepīna acetāta lietošana reizi dienā vienlaikus ar varfarīnu izraisīja nelielu (23%), bet statistiski nozīmīgu S-varfarīna ietekmes samazināšanos. Ietekmi uz R-varfarīna farmakokinētiku vai asinsreci nenovēroja. Taču, ņemot vērā, ka mijiedarbība cilvēku vidū var būt atšķirīga, pirmās nedēļas pēc varfarīna un eslikarbazepīna acetāta vienlaicīgas lietošanas sākšanas vai pārtraukšanas īpaša uzmanība jāpievērš INR kontrolei.

#### *Digoksīns*

Pētījumā ar veselīgiem cilvēkiem, lietojot 1200 mg eslikarbazepīna acetāta reizi dienā, ietekme uz digoksīna farmakokinētiku nav konstatēta, kas liecina, ka eslikarbazepīna acetātam nepiemīt ietekme uz transportētāju P-glikoproteīnu.

#### *Monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI)*

Ņemot vērā eslikarbazepīna acetāta strukturālo līdzību ar tricikliskajiem antidepresantiem, teorētiski ir iespējama mijiedarbība starp eslikarbazepīna acetātu un MAOI.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

##### Ar epilepsiju un pretepilepsijas līdzekļiem saistītais vispārējais risks

Pierādīts, ka ar epilepsiju slimojošo un pretepilepsijas līdzekļus lietojošo sieviešu pēcnācējiem anomāliju izplatība ir 2 – 3 reizes lielāka nekā aptuvenais biežums 3% vispārējā populācijā. Visbiežāk ziņots par lūpu šķeltni, kardiovaskulārām anomālijām un neirālās caurulītes defektiem. Visām sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras lieto pretepilepsijas līdzekļus, un jo īpaši sievietēm, kuras plāno grūtniecību un kurām ir grūtniecība, jāsniedz speciālista medicīniskais padoms par iespējamo risku auglim no pretepilepsijas līdzekļu lietošanas. Jāizvairās no pēkšņas pretepilepsijas zāļu lietošanas pārtraukšanas, jo tas var izraisīt krampju lēkmes, kas var radīt nopietnas sekas gan sievietei, gan nedzimušajam bērnam.

Kad vien iespējams, epilepsijas ārstēšanu grūtniecības laikā vēlams veikt ar monoterapiju, jo atkarībā no lietotajām pretepilepsijas zālēm vairāku pretepilepsijas zāļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu malformāciju risku nekā monoterapijas gadījumā.

Bērniem, kas dzimuši mātēm, kuras slimo ar epilepsiju un lieto pretepilepsijas līdzekļus, ir novēroti neuroattīstības traucējumi. Dati par eslikarbazepīna acetāta ietekmi uz šo risku nav pieejami.

##### Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā eslikarbazepīna acetāta terapijas laikā ir jālieto efektīva kontracepcija. Eslikarbazepīna acetāts nelabvēlīgi mijiedarbojas ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem. Tādēļ ārstēšanas laikā un līdz konkrētā menstruālā cikla beigām pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto alternatīva, efektīva un droša kontracepcijas metode. Sievietes reproduktīvā vecumā ir jākonsultē par citu efektīvu kontracepcijas metožu lietošanu. Ir jālieto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode (piemēram, dzemdes spirāle) vai divi savstarpēji papildinoši kontracepcijas veidi, tostarp barjermetode. Izvēloties kontracepcijas metodi, katrā gadījumā ir jāizvērtē individuālie apstākļi, iesaistot sarunā pacienti.

##### Ar eslikarbazepīnu saistītais risks

Informācija par eslikarbazepīna acetāta lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina par toksisku ietekmi uz vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu Fertilitāte). Risks cilvēkiem (tostarp nozīmīgas iedzimtas malformācijas, neuroattīstības traucējumi un cita veida toksiska iedarbība uz reprodukciju) nav zināms.

Eslikarbazepīna acetātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien pēc rūpīgas piemērotu alternatīvu ārstēšanas iespēju izvērtēšanas netiek atzīts, ka ieguvums atsvēr risku.

Ja sievietei, kura lieto eslikarbazepīna acetātu, iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību, Zebinix lietošana rūpīgi jāpārvērtē. Jālieto mazākā efektīvā deva un, ja iespējams, priekšroka dodama monoterapijai, vismaz pirmajos trijos grūtniecības mēnešos. Pacienti jāsniedz padoms par palielināta anomāliju riska iespējamību un jādod iespēja veikt prenatālo skrīningizmeklēšanu.

#### *Uzraudzība un profilakse*

Pretepilepsijas līdzekļi var veicināt folskābes deficīta veidošanos, kas ir iespējams augļa anomāliju attīstību veicinošs faktors. Pirms grūtniecības un tās laikā ieteicams papildus lietot folskābi. Tā kā šīs papildterapijas efektivitāte nav pierādīta, specifisku prenatālu diagnostiku var piedāvāt pat sievietēm, kuras papildus lieto folskābi.

#### *Jaundzimušais*

Ziņots par pretepilepsijas līdzekļu izraisītiem asiņošanas traucējumiem jaundzimušajiem. Piesardzības nolūkā kā profilaktisks līdzeklis dažās pēdējās grūtniecības nedēļās un jaundzimušajam jāievada K1 vitamīns.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eslikarbazepīna acetāts/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka eslikarbazepīns izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam, tādēļ ārstēšanas laikā ar eslikarbazepīna acetātu bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

#### Fertilitāte

Datu par eslikarbazepīna acetāta ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda fertilitātes traucējumus pēc ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Zebinix maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem var rasties reibonis, miegainība vai redzes traucējumi, īpaši sākot ārstēšanu. Tādēļ pacientiem jāpaskaidro, ka var būt traucētas viņu fiziskās un/vai psihiskās spējas, kas nepieciešamas mehānismu apkalpošanai un transportlīdzekļa vadīšanai, un ka viņiem nav ieteicams veikt šīs darbības, kamēr nav noskaidrots, vai viņu spējas nav traucētas.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos (papildterapija un monoterapija) ar eslikarbazepīna acetātu ārstēja 2434 pacientus ar parciāliem krampjiem (1983 pieaugušie pacienti un 451 pediatrikais pacients), un 51% šo pacientu radās nevēlamas blakusparādības.

Blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas un radās galvenokārt pirmajās ārstēšanas nedēļās ar eslikarbazepīna acetātu.

Zebinix konstatētais risks pārsvarā ir ar zāļu klasi saistīts, no devas atkarīgs nevēlamās blakusparādības. Visbiežākās placebo kontrolētos papildterapijas pētījumos pieaugušajiem epilepsijas pacientiem un aktīvi kontrolētā monoterapijas pētījumā, kurā salīdzināja eslikarbazepīna acetātu ar ilgstošas darbības karbamazepīnu, ziņotās nevēlamās reakcijas bija reibonis, miegainība, galvassāpes un slikta dūša. Vairums nevēlamo reakciju ziņotas <3% personu jebkurā terapijas grupā.

Pēcreģistrācijas periodā lietojot Zebinix, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SĀNBP), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Turpmākajā tabulā norādītas ar eslikarbazepīna acetātu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Nevēlamo blakusparādību klasifikācijai ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1.tabula. Ar Zebinix lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā

| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>             | <b>Ļoti bieži</b> | <b>Bieži</b>                        | <b>Retāk</b>                                                                                                                                                                                                   | <b>Nav zināmi</b>                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b> |                   |                                     | Anēmija                                                                                                                                                                                                        | Trombocitopēnija, leikopēnija                                                                                                                                                                                       |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>               |                   |                                     | Paaugstināta jutība                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>           |                   |                                     | Hipotireoze                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>         |                   | Hiponatriēmija, samazināta ēstgriba | Elektrolītu līdzsvara traucējumi, dehidratācija, hipohlorēmija                                                                                                                                                 | Neatbilstošai ADH sekrēcijai līdzīgs sindroms ar letarģiju, sliktu dūšu, reiboni, plazmas (asins) osmolalitātes samazinājumu, vemšanu, galvassāpēm, apjukuma stāvokli un citām neiroloģiskām pazīmēm un simptomiem. |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                     |                   | Bezmiags                            | Psihotiski traucējumi, apātija, depresija, nervozitāte, uzbudinājums, aizkaitināmība, uzmanības deficīts/hiperaktivitātes sindroms, apjukums, garastāvokļa svārstības, raudāšana, psihomotorā aizture, nemiers |                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                        |                      |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       | Reibonis, miegainība | Galvassāpes, uzmanības traucējumi, trīce, ataksija, līdzsvara traucējumi | Koordinācijas traucējumi, atmiņas traucējumi, amnēzija, hipersomnija, sedācija, afāzija, dizestēzija, distonija, letarģija, parosmija, smadzenīšu sindroms, krampji, perifēra neiropātija, nistagms, runas traucējumi, dizartrijs, dedzināšanas sajūta, parestēzija, migrēna |                                                                                                                                                                      |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                    |                      | Redzes dubultošanās, neskaidra redze                                     | Redzes traucējumi, oscilopsijas, binokulāro acu kustību traucējumi, acs hiperēmija                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                      |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b>                                      |                      | Reibonis                                                                 | Pavājināta dzirde, troksnis ausīs                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                      |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      |                      |                                                                          | Sirdsklauves, bradikardija                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                   |                      |                                                                          | Hipertensija (ieskaitot hipertensisko krīzi), hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums, perifēra salšanas sajūta                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                      |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                      |                                                                          | Deguna asiņošana, sāpes krūtīs                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                      |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                   |                      | Slikta dūša, vemšana, caureja                                            | Aizcietējumi; dispepsija, gastrīts, sāpes vēderā, sausa mute, nepatīkama sajūta vēderā, vēdera uzpūšanās, gingivīts, melēna, zobu sāpes                                                                                                                                      | Pankreatīts                                                                                                                                                          |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>                   |                      |                                                                          | Aknu darbības traucējumi                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                      |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   |                      | Izsitumi                                                                 | Alopēcija, sausa āda, hiperhidroze, eritēma, ādas bojājumi, nieze, alerģisks dermatīts                                                                                                                                                                                       | Toksiskā epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), angioneirotiskā tūska, nātrene |

|                                                                         |  |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|-------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                   |  |                                      | Mialģija, kaulu vielmaiņas traucējumi, muskuļu vājums, sāpes rokās un kājās                                                                                                                                                                                                        |  |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>                         |  |                                      | Urīnceļu infekcija                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>              |  | Nespēks, gaitas traucējumi, astēnija | Nespēks, drebuļi, perifēra tūska                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| <b>Izmeklējumi</b>                                                      |  | Ķermeņa masas palielināšanās         | Pazemināts asinsspiediens, samazināta ķermeņa masa, paaugstināts asinsspiediens, samazināts nātrija līmenis asinīs, samazināts hlorīdu līmenis asinīs, paaugstināts osteokalcīna līmenis, samazināts hematokrīts, samazināts hemoglobīna līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis |  |
| <b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b> |  |                                      | Zāļu toksiska ietekme, kritieni, termiski apdegumi                                                                                                                                                                                                                                 |  |

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### *Acu bojājumi un nervu sistēmas traucējumi*

Pacientiem, kuri placebo kontrolētos pētījumos tiek vienlaikus ārstēti ar karbamazepīnu un eslikarbazepīna acetātu, novēroja šādas nevēlamās blakusparādības: redzes dubultošanās (11,4 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 2,4 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu), koordinācijas traucējumi (6,7 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 2,7 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu) un reibonis (30,0 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 11,5 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu), skatīt 4.5. apakšpunktu.

##### *PR intervāls*

Eslikarbazepīna acetāta lietošana ir saistīta ar PR intervāla pagarināšanos. Var rasties ar PR intervāla pagarināšanos saistītas blakusparādības (piemēram, AV blokāde, ģībonis, bradikardija).

##### *Ar zāļu klasi saistītas nevēlamās reakcijas*

Placebo kontrolētos pētījumos, īstenojot epilepsijas programmu ar eslikarbazepīna acetātu, reti sastopamas blakusparādības, piemēram, kaulu smadzeņu darbības nomākumu, anafilaktiskas reakcijas, sistēmas sarkano vilkēdi vai nopietnas sirds aritmijas, nenovēroja. Taču par tām ziņots, lietojot okskarbazepīnu, tādēļ nevar izslēgt to rašanos pēc ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu.

Ir saņemti ziņojumi par samazinātu kaulu minerālo blīvumu, osteopēniju, osteoporozi un kaulu lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši lieto terapiju ar strukturāli līdzīgiem pretepilepsijas līdzekļiem – karbamazepīnu un okskarbazepīnu. Mehānisms, kas ietekmē kaulu vielmaiņu, nav noskaidrots.

### Pediatriskā populācija

Placebo kontrolētos pētījumos, iekļaujot pacientus vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar daļējiem krampjiem (238 pacienti ārstēti ar eslikarbazepīna acetātu un 189 – ar placebo), 35,7 % ar eslikarbazepīna acetātu ārstēto pacientu un 19 % ar placebo ārstēto pacientu bija nevēlamas reakcijas. Visbiežākās nevēlamās reakcijas ar eslikarbazepīna acetātu ārstēto grupā bija diplopija (5,0 %), miegainība (8,0 %) un vemšana (4,6 %).

Eslikarbazepīna acetāta nevēlamo reakciju profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās. Vecuma grupā no 6 līdz 11 gadiem visbiežāk novērotās nevēlamās reakcijas vairāk nekā diviem ar eslikarbazepīna acetātu ārstētiem pacientiem bija diplopija (9,5 %), miegainība (7,4 %), reibonis (6,3 %), krampji (6,3 %) un slikta dūša (3,2 %); vecuma grupā no 12 līdz 18 gadiem – miegainība (7,4 %), vemšana (4,2 %), diplopija (3,2 %) un nogurums (3,2 %). Zebinix drošums 6 gadus veciem un jaunākiem bērniem vēl nav pierādīts.

Eslikarbazepīna acetāta drošuma profils pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem kopumā bija līdzīgs, izņemot uzbudinājumu (bieži, 1,3 %) un sāpes vēderā (bieži, 2,1 %), kas bija daudz biežāk bērniem nekā pieaugušajiem. Reibonis, miegainība, vertigo, astēnija, gaitas traucējumi, trīce, ataksija, līdzsvara traucējumi, neskaidra redze, caureja, izsitumi un hiponatriēmija bija retāk bērniem nekā pieaugušajiem. Par alerģisku dermatītu (retāk, 0,8 %) ziņoja tikai pediatriskā populācijā.

Ilgtermiņa drošuma dati pediatriskā populācijā, kas iegūti III fāzes pētījuma atklātā pagarinājumā, atbilda zināmajam zāļu drošuma profilam un nesaturēja jaunas drošuma apsvērumu atrades.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pēc eslikarbazepīna acetāta pārdozēšanas novērotie simptomi galvenokārt ir saistīti ar centrālo nervu sistēmu (piemēram, visa veida krampju lēkmes, *status epilepticus*) un sirdsdarbības traucējumiem (piemēram, aritmijas). Specifisks antidots nav zināms. Ja nepieciešams, jāveic simptomātiska un uzturoša ārstēšana. Ja nepieciešams, eslikarbazepīna acetāta metabolītus var efektīvi izvadīt ar hemodialīzes palīdzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, karboksamīda atvasinājumi, ATĶ kods: N03AF04

### Darbības mehānisms

Precīzs eslikarbazepīna acetāta darbības mehānisms nav zināms. Taču *in vitro* veiktie elektrofizioloģijas pētījumi liecina, ka gan eslikarbazepīna acetāts, gan tā metabolīti stabilizē no sprieguma atkarīgo nātrija kanālu neaktīvo stāvokli, neļaujot tiem atgriezties aktivizētā stāvoklī un līdz ar to novēršot atkārtotu neironu „uzliesmojumu”.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Eslikarbazepīna acetāts un tā aktīvie metabolīti novērša krampju attīstību neklīniskos modeļos, kas liecina par iespējamu pretkrampju iedarbību cilvēka organismā. Cilvēkiem eslikarbazepīna acetāta farmakoloģiskā aktivitāte tiek realizēta galvenokārt ar aktīvā metabolīta eslikarbazepīna starpniecību.

## Klīniskā efektivitāte

### *Pieaugušie*

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāte papildterapijā ir pierādīta četros dubultmaskētos, placebo kontrolētos III fāzes pētījumos, kuros piedalījās 1703 nejausināti pieauguši pacienti ar parciālu, pret ārstēšanu ar vienu līdz trim vienlaikus lietotiem pretepilepsijas līdzekļiem rezistentu epilepsiju. Šajos pētījumos nedrīkstēja vienlaikus lietot okskarbazepīnu un felbamātu. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 400 mg (tikai 301 un 302 pētījumā), 800 mg un 1200 mg devas vienu reizi dienā. Eslikarbazepīna acetāta 800 mg un 1200 mg lietošana reizi dienā nozīmīgi efektīvāk nekā placebo mazināja krampju biežumu 12 nedēļu balstterapijas laikā. Procentuālais pacientu daudzums, kam krampju biežums samazinājās par  $\geq 50\%$  (analizēts 1581 pacients), III fāzes pētījumos bija 19,3% placebo lietotājiem, 20,8% pacientiem, kas lietoja 400 mg eslikarbazepīna acetāta, 30,5% pacientiem, kas lietoja 800 mg eslikarbazepīna acetāta, un 35,3% pacientiem, kas lietoja 1200 mg eslikarbazepīna acetāta dienā.

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāte monoterapijā ir pierādīta dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā (ilgstošas darbības karbamazepīns) pētījumā 815 nejausinātiem pieaugušajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētiem parciāliem krampjiem. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 800 mg, 1200 mg un 1600 mg vienreiz dienā. Aktīvo, salīdzinājumam izvēlēto zāļu – ilgstošas darbības karbamazepīna – devas bija 200 mg, 400 mg un 600 mg, lietojot divreiz dienā. Visas pētāmās personas bija nejausinātas mazākās devas saņemšanai, un tikai tad, ja radās krampji, pētāmo personu devu palielināja līdz nākamajam līmenim. No 815 nejausinātiem pacientiem 401 tika ārstēts ar eslikarbazepīna acetātu, lietojot vienreiz dienā, [271 pacients (67,6%) turpināja lietot 800 mg devu, 70 pacienti (17,5%) turpināja lietot 1200 mg devu un 60 pacienti (15,0%) tika ārstēti ar 1600 mg devu]. Primārā efektivitātes analīzē, kurā no pētījuma izslēgtie pacienti tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas, 71,1% pētāmo personu eslikarbazepīna acetāta grupā un 75,6% pētāmo personu ilgstošas darbības karbamazepīna grupā tika klasificēti kā pacienti bez krampjiem 26 nedēļu novērtēšanas periodā (vidējā riska starpība -4,28%, 95% ticamības intervāls: [-10,30; 1,74]. 26 nedēļu novērtēšanas periodā novērotā ārstēšanas ietekme saglabājās ilgāk par vienu terapijas gadu, un 64,7% pētāmo personu eslikarbazepīna acetāta grupā un 70,3% ilgstošas darbības karbamazepīna grupā tika klasificēti kā pacienti bez krampjiem (vidējā riska starpība -5,46%, 95% ticamības intervāls: [-11,88; 0,97]. Neveiksmīgas ārstēšanas (krampju riska) analīzē, pamatojoties uz laika līdz gadījumam analīzi (Kaplana-Meijera analīze un Cox regresija), Kaplana-Meijera analīzē aprēķinātie krampju riska rādītāji novērtējuma perioda beigās bija 0,06, lietojot karbamazepīnu, un 0,12, lietojot eslikarbazepīna acetātu, bet viena gada beigās bija papildus riska paaugstināšanās līdz 0,11, lietojot karbamazepīnu, un 0,19, lietojot eslikarbazepīna acetātu ( $p=0,002$ ).

Pēc viena gada pētāmo personu varbūtība pārtraukt pētījumu nevēlamo blakusparādību vai neefektivitātes dēļ bija 0,26 eslikarbazepīna acetāta grupā un 0,21 ilgstošas darbības karbamazepīna grupā.

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāti, pārejot uz monoterapiju, novērtēja divos dubultmaskētos, nejausinātos, kontrolētos pētījumos 365 pieaugušiem pacientiem ar parciāliem krampjiem. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 1200 mg un 1600 mg devas vienreiz dienā. Bezkrampju rādītāji visā 10 nedēļu monoterapijas periodā bija attiecīgi 7,6% (1600 mg) un 8,3% (1200 mg) vienā pētījumā un 10,0% (1,600 mg) un 7,4% (1200 mg) otrā pētījumā.

### *Gados vecāki cilvēki*

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot to papildterapijas veidā parciālu krampju ārstēšanai gados vecākiem pacientiem, tika izvērtēta vienā nekontrolētā, 26 nedēļu ilgā pētījumā

72 gados vecākiem (vecums  $\geq 65$  gadi) cilvēkiem. Datu analīze liecina, ka nevēlamu reakciju sastopamība šajā populācijā (65,3%) ir līdzīga sastopamībai vispārējā populācijā, kas piedalījās dubultaklajos epilepsijas pētījumos (66,8%). Visbiežāk sastopamās individuālās nevēlamās reakcijas bija reibonis (12,5% personu), miegainība (9,7%), nogurums, krampji un hiponatriēmija (katrs 8,3%), nazofaringīts (6,9%) un augšējo elpceļu infekcija (5,6%). Kopumā 26 nedēļu ārstēšanas periodu pabeidza 50 personas no 72 personām, kas uzsāka pētījumu, kas atbilst ārstēšanas turpināšanas rādītājam 69,4% (informāciju par lietošanu gados vecākiem cilvēkiem skatīt 4.2. apakšpunktā). Pieejamie dati par monoterapijas shēmu gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežoti. Tikai dažas pētāmās personas (n=27), kas vecākas par 65 gadiem, monoterapijas pētījumā tika ārstētas ar eslikarbazepīna acetātu.

#### *Pediatriskā populācija*

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot to papildterapijas veidā daļēju krampju ārstēšanai bērniem, tika izvērtēta vienā II fāzes pētījumā bērniem vecumā no 6 līdz 16 gadiem (n=123) un vienā III fāzes pētījumā bērniem vecumā no 2 līdz 18 gadiem (n=304). Abi pētījumi bija dubultakli un placebo kontrolēti ar uzturošās terapijas ilgumu attiecīgi 8 nedēļas (208 pētījumā) un 12 nedēļas (305 pētījumā). Pētījums 208 ietvēra 2 papildu secīgus ilgtermiņa atklātus pagarinājumus (1 gads II daļā un 2 gadi III daļā, bet pētījums 305 ietvēra 4 secīgus ilgtermiņa atklātus pagarinājuma periodus (1 gads II, III, IV daļā un 2 gadi V daļā). Pārbaudīja eslikarbazepīna acetāta devas 20 un 30 mg/kg dienā, līdz maksimālajai devai 1200 mg dienā. Mērķa deva bija 30 mg/kg dienā pētījumā 208 un 20 mg/kg dienā pētījumā 305. Devas var pielāgot, pamatojoties uz panesamību un atbildes reakciju uz ārstēšanu.

II fāzes pētījuma dubultaklajā periodā efektivitātes novērtējums bija sekundārais mērķis. Standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz uzturošajam periodam pēc mazāko kvadrātu metodes bija nozīmīgi ( $p < 0,001$ ) lielāka, lietojot eslikarbazepīna acetātu, (-34,8 %) salīdzinājumā ar placebo (-13,8 %). Četrdesmit diviem (50,6 %) pacientiem eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 10 pacientiem (25,0 %) placebo grupā bija atbildes reakcija (standartizētā krampju biežuma samazināšanās  $\geq 50\%$ ), kas bija nozīmīga atšķirība ( $p = 0,009$ ).

III fāzes pētījuma dubultaklajā periodā standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās pēc mazāko kvadrātu metodes, lietojot eslikarbazepīna acetātu, (-18,1 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) atšķīrās no placebo (-8,6 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli), bet nebija statistiski nozīmīga ( $p = 0,2490$ ). Četrdesmit vienam (30,6 %) pacientam eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 40 pacientiem (31,0 %) placebo grupā bija atbildes reakcija (standartizētā krampju biežuma samazināšanās  $\geq 50\%$ ), kas nebija nozīmīga atšķirība ( $p = 0,9017$ ). III fāzes pētījumā tika veikta *post-hoc* apakšgrupu analīze sadalījumā pēc vecuma un vecākiem par 6 gadiem, kā arī sadalījumā pēc devas. No bērniem, vecākiem par 6 gadiem, 36 pacientiem (35,0 %) eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 29 pacientiem (30,2 %) placebo grupā, bija atbildes reakcija ( $p = 0,4759$ ), un standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās pēc mazāko kvadrātu metodes bija lielāka eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar placebo (-24,4 %, salīdzinot ar -10,5 %). Taču 13,9 % atšķirība nebija statistiski nozīmīga ( $p = 0,1040$ ). Kopā 39 % pacientiem pētījumā 305 deva tika titrēta līdz maksimālajai iespējamajai devai (30 mg/kg dienā). No tiem, izslēdzot 6 gadus vecus un jaunākus pacientus, 14 (48,3 %) un 11 (30,6 %) pacientiem attiecīgi eslikarbazepīna acetāta un placebo grupā bija atbildes reakcija ( $p = 0,1514$ ). Lai gan šīs *post-hoc* apakšgrupu analīzes robustums ir ierobežots, dati liecina, ka iedarbības apjoms ir atkarīgs no vecuma un devas.

III fāzes pētījuma (ITT kopa n = 225) secīgajā 1 gada atklātajā pagarinājumā (II daļa) kopējais atbildes rādītājs bija 46,7% (stabili palielinoties no 44,9% (1.-4. nedēļa) līdz 57,5% (> 40 nedēļām)). Kopējais standartizētais krampju vidējais biežums bija 6,1 (samazinoties no 7,0 (1.-4. nedēļa) līdz 4,0 (> 40 nedēļām)), izraisot relatīvas izmaiņas ar mediānu -46,7% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli). Relatīvo izmaiņu mediāna bija lielāka iepriekšējā placebo grupā (-51,4%), nekā iepriekšējā ESL (eslikarbazepīna) grupā (-40,4%). Pacientu ar paasinājumu (palielināšanās par  $\geq 25\%$ ) procentuālais īpatsvars salīdzinājumā ar sākotnējo periodu bija 14,2%.

3 secīgos atklātos pagarinājumos (ITT kopa  $n = 148$ ) kopējais atbildes rādītājs bija 26,6%, salīdzinot ar III-V daļas sākotnējo stāvokli (t.i., II daļas pēdējās 4 nedēļas). Kopējais standartizētais krampju vidējais biežums bija 2,4 (izraisot relatīvas izmaiņas ar mediānu -22,9% salīdzinājumā ar III-V daļas sākotnējo stāvokli). Kopējās relatīvās samazināšanās mediāna I daļā bija lielāka pacientiem, kuri ārstēti ar ESL (-25,8%) nekā pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (-16,4%). Pacientu ar paasinājumu (palielināšanās par  $\geq 25\%$ ) kopējais procentuālais īpatsvars salīdzinājumā ar III-V daļas sākotnējo stāvokli bija 25,7%.

No 183 pacientiem, kuri pabeidza dalību pētījuma I un II daļā, 152 pacienti tika iekļauti III daļā. No tiem 65 pacienti saņēma ESL un 87 pacienti saņēma placebo pētījuma dubultaklajā periodā. 14 pacienti (9,2%) pabeidza atklāto ārstēšanu ar ESL visā V daļā. Biežākais dalības pārtraukšanas iemesls visas pētījuma daļās bija sponsora pieprasījums (30 pacienti III daļā [19,7% pacientu, kas bija iekļauti III daļā], 9 - IV daļā [9,6% pacientu, kas bija iekļauti IV daļā] un 43 - V daļā [64,2% pacientu, kas bija iekļauti V daļā]).

Ņemot vērā atklātu nekontrolētu datu ierobežojumus, pētījuma atklātajās daļās kopumā saglabājās ilgtermiņa atbildes reakcija uz eslikarbazepīna acetātu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Zebinix vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās epilepsijas ar parciāliem krampjiem ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Eslikarbazepīna acetāts tiek plaši pārveidots par eslikarbazepīnu. Pēc perorālas lietošanas eslikarbazepīna acetāta līmenis plazmā parasti paliek zem noteikšanas robežas. Eslikarbazepīna  $C_{\max}$  ir 2–3 h pēc devas lietošanas ( $t_{\max}$ ). Bioloģisko pieejamību var uzskatīt par augstu, jo urīnā konstatēto metabolītu daudzums atbilda vairāk nekā 90% eslikarbazepīna acetāta devas.

Eslikarbazepīna tabletes, kas lietota iekšķīgi sasmalcinātā veidā un sajaukta ar āboli biezeni, uzdzerot ūdeni, biopieejamība (AUC un  $C_{\max}$ ) ir salīdzināma ar veselas tabletes biopieejamību.

### Izkliede

Eslikarbazepīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir relatīvi neliela ( $< 40\%$ ) un nav atkarīga no koncentrācijas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka varfarīna, diazepāma, digoksīna, fenitoīna un tolbutamīda klātbūtne neatstāja nozīmīgu ietekmi uz saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām. Eslikarbazepīna klātbūtne varfarīna, diazepāma, digoksīna, fenitoīna un tolbutamīda saistīšanos nozīmīgi neietekmēja.

### Biotransformācija

Eslikarbazepīna acetāts tiek ātri un plaši biotransformēts par tā galveno metabolītu eslikarbazepīnu hidrolītiska pirmā loka metabolisma veidā. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 4 – 5 dienām, lietojot zāles vienu reizi dienā, kas atbilst efektīvam pusperiodam 20 – 24 h. Pētījumos ar veselīgiem cilvēkiem un pieaugušiem epilepsijas slimniekiem šķietamais eslikarbazepīna pusperiods bija attiecīgi 10 – 20 h un 13 – 20 h. Mazāk nozīmīgi metabolīti plazmā ir R-likarbazepīns un okskarbazepīns, kam pierādīta aktivitāte, kā arī eslikarbazepīna acetāta konjugāti ar glikuronskābi, eslikarbazepīns, R-likarbazepīns un okskarbazepīns.

Eslikarbazepīna acetāts neietekmē savu metabolismu vai klīrensu.

Eslikarbazepīns ir vājš CYP3A4 induktors, un tam ir CYP2C19 inhibējošas īpašības (kā norādīts 4.5. apakšpunktā).

Eslikarbazepīna pētījumos ar svaigiem cilvēka hepatocītiem novērota neliela UGT1A1 mediētas glikuronidēšanas indukcija.

### Eliminācija

Eslikarbazepīna acetāta metabolīti no sistēmiskās asinsrites tiek izvadīti galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm nemainītā un glikuronīdu konjugātu veidā. Kopumā eslikarbazepīns un tā glikuronīds veido vairāk nekā 90% no kopējā metabolītu daudzuma, kas izdalās ar urīnu, aptuveni divas trešdaļas nemainītā veidā un viena trešdaļa glikuronīda konjugāta veidā.

### Linearitāte/nelinearitāte

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika ir lineāra un proporcionāla devai 400–1200 mg diapazonā gan veseliem cilvēkiem, gan pacientiem.

### Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu >60 ml/min eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiskās īpašības nemainās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta metabolīti no sistēmiskās asinsrites tiek izvadīti galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm. Pētījums pieaugušajiem pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem liecināja, ka klīrenss ir atkarīgs no nieru darbības. Ārstēšanas laikā ar Zebinix devas pielāgošana ieteicama pacientiem, pieaugušajiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kam kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Bērniem vecumā no 2 līdz 6 gadiem eslikarbazepīna acetāta lietošana nav ieteicama. Šajā vecumā eliminācijas procesa iekšējā aktivitāte vēl nav nobriedusi.

Eslikarbazepīna acetāta metabolītus no plazmas var izvadīt ar hemodialīzi.

### Aknu darbības traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika un metabolisms tika vērtēts veseliem cilvēkiem un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pēc vairāku devu iekšķīgas lietošanas. Vidēji smagi aknu darbības traucējumi eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiku neietekmēja. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēta.

### Dzimums

Pētījumi, kas veikti veseliem cilvēkiem un pacientiem, liecināja, ka dzimums eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiku neietekmē.

### Pediatriskā populācija

Līdzīgi, kā tas ir pieaugušajiem, eslikarbazepīna acetāts bērniem intensīvi tiek pārvērsts eslikarbazepīnā. Eslikarbazepīna acetāta līmenis plazmā pēc iekšķīgas lietošanas parasti saglabājas zem kvantitatīvi nosakāmās robežas. Eslikarbazepīna  $C_{max}$  tiek sasniegta 2-3 stundas pēc devas lietošanas ( $t_{max}$ ). Ķermeņa masai tika atklāta ietekme uz izkliedes tilpumu un klīrensu. Turklāt nevar izslēgt no ķermeņa masas neatkarīgu vecuma ietekmi uz klīrensu, īpaši jaunākajā vecuma grupā (2-6 gadi).

### Bērni 6 gadu vecumā un jaunāki

Populācijas farmakokinētikas dati liecina, ka 2-6 gadu vecu bērnu apakšgrupā nepieciešamas devas 27,5 mg/kg dienā un 40 mg/kg dienā, lai panāktu iedarbību, kas līdzvērtīga terapeitiskām devām 20 un 30 mg/kg dienā, un bērniem, vecākiem par 6 gadiem.

### Bērni, vecāki par 6 gadiem

Populācijas farmakokinētikas dati liecina, ka bērniem, vecākiem par 6 gadiem, lietojot 20 un 30 mg/kg dienā, novēro līdzīgu eslikarbazepīna iedarbību kā pieaugušajiem, lietojot attiecīgi 800 un 1200 mg eslikarbazepīna acetāta vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pētījumos ar dzīvniekiem novērotās nevēlamās reakcijas radās pie iedarbības līmeņa, kas bija nozīmīgi zemāks par eslikarbazepīna (eslikarbazepīna acetāta galvenā un farmakoloģiski aktīvā metabolīta) klīniskās iedarbības līmeni. Tādējādi, pamatojoties uz salīdzinošu iedarbību, drošuma robežas nav noteiktas.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām konstatēja nefrotoksicitātes pierādījumus, bet tos nekonstatēja pētījumos ar pelēm vai suņiem, un tas atbilst spontānas hroniskas progresējošas nefropātijas paasinājumam šai sugai.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pelēm un žurkām novēroja aknu centrilobulāru hipertrofiju un kancerogenitātes pētījumā ar pelēm novēroja palielinātu aknu audzēju sastopamību; šīs atrades atbilst aknu mikrosomu enzīmu indukcijai – ietekme, kas nav novērota pacientiem, kuri saņem eslikarbazepīna acetātu.

### Pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem

Atkārtotu devu pētījumos ar juvenīliem suņiem toksicitātes profils bija līdzīgs pieaugušajiem dzīvniekiem novērotajam toksicitātes profilam. 10 mēnešu ilgā perorālas lietošanas pētījumā novēroja kaulu minerālvielu satura, kaulu apvidus un/vai kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanos lumbālajos skriemeļos un/vai augšstila kaulā, lietojot mātītēm lielas devas, kas bija zemākas par eslikarbazepīna klīniskajām devām bērniem.

Genotoksicitātes pētījumi ar eslikarbazepīna acetātu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurku mātītēm novēroja fertilitātes traucējumus. Fertilitātes pētījumos ar pelēm novērotā implantācijas un dzīvo embriju skaita samazināšanās var arī liecināt par ietekmi uz sieviešu fertilitāti, taču dzelteno ķermeņu skaits netika vērtēts. Eslikarbazepīna acetāts nebija teratogēns žurkām vai trušiem, bet izraisīja skeleta anomālijas pelēm. Embriotoksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un trušiem, lietojot mātītēm toksiskas devas, novēroja pārkaulošanās aizkavēšanos, samazinātu augļa masu un nelielu skeleta un iekšējo orgānu anomāliju skaita palielināšanos. Peri/postnatālos pētījumos ar pelēm un žurkām novēroja F1 pēcnācēju paaudzes seksuālās attīstības aizkavēšanos.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Paligvielu saraksts**

Povidons K 29/32  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Magnija stearāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/alumīnija vai PVH/alumīnija blisteri ievietoti kartona kastītēs, kas satur 30 vai 60 tabletes.

ABPE pudeles ar bērniem neatveramu r polipropilēna aizdari. Pudeles satur 90 tabletes un ir ievietotas kartona kastītēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/007-011

## **9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2009. gada 21. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 22. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zebinix 800 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 800 mg eslikarbazepīna acetāta (*eslicarbazepine acetate*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas, iegarenas tabletes ar gravējumu „ESL 800” vienā pusē un dalījuma līniju otrā pusē; garums 19 mm. Tableti var sadalīt vienādās devās.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zebinix ir indicēts:

- monoterapijai pieaugušajiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, lai ārstētu parciālus krampjus ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās;
- papildterapijai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kuriem ir parciāli krampji ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### *Pieaugušie*

Zebinix var lietot kā monoterapiju vai pievienot esošajai pretkrampju terapijai. Ieteicamā sākumdeva ir 400 mg reizi dienā, kas jāpalielina līdz 800 mg reizi dienā pēc vienas vai divām nedēļām. Ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, devu var palielināt līdz 1200 mg reizi dienā. Dažiem pacientiem, kuri izmanto monoterapijas shēmu, ieguvumu var nodrošināt, lietojot 1600 mg devu vienreiz dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)*

Ja nav nieru darbības traucējumu, gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Ņemot vērā ļoti ierobežotos datus par 1600 mg monoterapijas shēmu gados vecākiem cilvēkiem, šī deva nav ieteicama šai pacientu grupai.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Ārstējot pacientus, pieaugušos un bērnus, vecākus par 6 gadiem, ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība un deva jāpielāgo atbilstoši kreatinīna klīrensam ( $CL_{CR}$ ):

- $CL_{CR} > 60$  ml/min: devas pielāgošana nav nepieciešama;
- $CL_{CR} 30-60$  ml/min: sākumdeva 200 mg (vai 5 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) vienu reizi dienā vai 400 mg (vai 10 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) pārdienās 2 nedēļas, pēc tam lietojot 400 mg (vai 10 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) devu vienu reizi dienā. Taču, ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, devu var palielināt;

- $CL_{CR} < 30$  ml/min: lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo nav pietiekamas informācijas.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēta (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), un tādēļ tā lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

#### *Pediatriskā populācija*

##### *Bērni, vecāki par 6 gadiem*

Ieteicamā sākumdeva ir 10 mg/kg vienu reizi dienā. Pamatojoties uz individuālo atbildes reakciju, deva jāpalielina katru nedēļu vai katru otro nedēļu par 10 mg/kg dienā līdz 30 mg/kg dienā.

Maksimālā deva ir 1200 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

##### *Bērni ar ķermeņa masu $\geq 60$ kg*

Bērniem ar ķermeņa masu 60 kg vai vairāk ir jādod tāda pati deva kā pieaugušajiem.

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem 6 gadu vecumā un jaunākiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zebinix var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pacienti, kuri nespēj norīt veselas tabletes, var tabletes sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai mīkstu pārtiku, piemēram, ābolu biezeni, tieši pirms lietošanas un lietot iekšķīgi.

#### *Zāļu formu maiņa*

Pamatojoties uz salīdzinošiem biopieejamības datiem tabletes un suspensijas zāļu formai, pacientiem var mainīt vienu zāļu formu pret citu.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, kādu no karboksamīda atvasinājumiem (piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Domas par pašnāvību

Pacientiem, kas dažādu indikāciju dēļ ārstēti ar pretepilepsijas aktīvām vielām, ziņots par pašnāvnieciskām domām un rīcību. Arī nejaušinātu, placebo kontrolētu pretepilepsijas līdzekļu pētījumu metaanalīze liecināja par nedaudz palielinātu pašnāvniecisku domu un rīcības risku. Šī riska mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz palielināta riska iespējamību, lietojot eslikarbazepīna acetātu. Tādēļ jākontrolē, vai pacientiem nerodas pašnāvniecisku domu un rīcības pazīmes, un jāapsver piemērota ārstēšana. Ja rodas pašnāvniecisku domu vai rīcības pazīmes, pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību.

#### Nervu sistēmas traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta lietošana ir saistīta ar dažām centrālās nervu sistēmas blakusparādībām, piemēram, reiboni un miegainību, kas var palielināt nejaušas savainošanās iespējamību.

## Citi brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Zebinix lietošana jāpārtrauc, to ieteicams darīt pakāpeniski, lai mazinātu iespējamo krampju biežuma palielināšanos.

## Ādas reakcijas

Klīniskajos pētījumos epilepsijas pacientiem izsitumi kā blakusparādība radās 1,2 % no kopējā ar Zebinix ārstēto cilvēku skaita. Pacientiem, kas lietoja Zebinix, ziņots par nātres un angioedēmas gadījumiem. Angioedēma paaugstinātas jutības/anafilaktiskas reakcijas gadījumā var būt letāla, ja ir saistīta ar balsenes tūsku. Ja rodas paaugstinātas jutības pazīmes vai simptomi, eslikarbazepīna acetāta lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk alternatīva terapija.

Pēcreģistrācijas periodā lietojot Zebinix, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SĀNBP), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas. Izrakstot zāles, pacienti jāinformē par šo blakusparādību simptomiem, un ārstēšanas laikā viņi rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās ādas reakcijas. Ja parādās simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, Zebinix lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīvas terapijas lietošana (atbilstoši situācijai). Ja pacientiem ir bijušas šādas reakcijas, nekādā gadījumā viņiem nedrīkst atsākt ārstēšanu ar Zebinix.

## HLA-B\*1502 alēle - tradicionālās ķīniešu un taizemiešu un citās Āzijas izcelsmes populācijās

Konstatēts, ka HLA-B\*1502 tradicionālās ķīniešu un taizemiešu izcelsmes cilvēkiem ir cieši saistīta ar Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) risku ārstēšanas laikā ar karbamazepīnu. Eslikarbazepīna acetāta ķīmiskā uzbūve ir līdzīga karbamazepīna ķīmiskajai uzbūvei, un, iespējams, ka pacientiem ar pozitīvu HLA-B\*1502 pastāv SJS risks pēc terapijas ar eslikarbazepīna acetātu. HLA-B\*1502 nēsātāju izplatība tradicionālā ķīniešu un taizemiešu izcelsmes populācijā ir aptuveni 10%. Ja iespējams, pirms ārstēšanas sākšanas ar karbamazepīnu vai tam ķīmiski radniecīgām aktīvām vielām jānoskaidro, vai šiem cilvēkiem nav šīs alēles. Ja šādas etniskās izcelsmes pacientiem konstatē pozitīvu HLA-B\*1502 alēles testu, eslikarbazepīna acetāta lietošanu var apsvērt, ja ieguvumi pārsniedz risku.

Ņemot vērā šīs alēles izplatību citās Āzijas populācijās (piem., vairāk kā 15% filipīniešu un malaiziešu populācijā), var apsvērt riska populācijas ģenētisko testēšanu uz HLA-B\*1502 klātbūtni.

## HLA-A\*3101 alēle - eiropiešu izcelsmes un japāņu populācijā

Daži dati liecina, ka HLA-A\*3101 ir saistīta ar paaugstinātu karbamazepīna izraisītu ādas nevēlamo blakusparādību, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) un toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN), zāļu izraisītu izsitumu ar eozinofiliju (DRESS) vai ne tik smagas akūtas ģeneralizētas eksantematozas pustulozes (AGEP) un makulopapulāru izsitumu risku eiropiešu izcelsmes cilvēkiem un japāņiem. HLA-A\*3101 alēles biežums ir ļoti atšķirīgs dažādās etniskās populācijās. HLA-A\*3101 alēles izplatība eiropiešu populācijā ir 2-5% un japāņu populācija – aptuveni 10%.

HLA-A\*3101 alēles esamība var paaugstināt karbamazepīna izraisīto ādas reakciju (pārsvārā ne tik smagu) risku no 5,0% vispārējā populācijā līdz 26,0% eiropiešu izcelsmes cilvēkiem, turpretim tās trūkums var samazināt risku no 5,0% līdz 3,8%.

Nav pietiekami daudz datu, kas atbalstītu ieteikumu veikt HLA-A\*3101 skrīningu pirms ārstēšanas sākšanas ar karbamazepīnu vai tam ķīmiski radniecīgiem savienojumiem.

Ja zināms, ka eiropiešu vai japāņu izcelsmes pacientiem ir pozitīvs HLA-A\*3101 alēles tests, karbamazepīna vai tam ķīmiski radniecīgu savienojumu lietošanu var apsvērt, ja ieguvumi pārsniedz risku.

## Hiponatriēmija

Par hiponatriēmiju kā blakusparādību ziņots 1,5 % ar Zebinix ārstēto pacientu. Vairumā gadījumu hiponatriēmija ir asimptomātiska, taču to var pavadīt tādi klīniskie simptomi kā krampju pastiprināšanās, apjukums, samaņas traucējumi. Hiponatriēmijas biežums palielinājās līdz ar

eslikarbazepīna acetāta devu. Pacienti ar esošu nieru slimību, kas izraisa hiponatriēmiju, vai pacientiem, kas tiek vienlaikus ārstēti ar zālēm, kas pašas var izraisīt hiponatriēmiju (piemēram, diurētiskiem līdzekļiem, desmopresīnu, karbamazepīnu), pirms ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu un tās laikā jākontrolē nātrija līmenis serumā. Nātrija līmenis serumā jānosaka arī tad, ja rodas hiponatriēmijas klīniskās pazīmes. Turklāt nātrija līmenis jānosaka arī standarta laboratoriskās izmeklēšanas laikā. Ja attīstās klīniski nozīmīga hiponatriēmija, eslikarbazepīna acetāta lietošana ir jāpārtrauc.

#### PR intervāls

Klīniskos pētījumos ar eslikarbazepīna acetātu ir novērota PR intervāla pagarināšanās. Piesardzība jāievēro pacientiem ar medicīniskiem stāvokļiem (piemēram, zemu tiroksīna līmeni, sirds vadīšanas traucējumiem) vai lietojot vienlaikus zāles, kas saistītas ar PR intervāla pagarināšanos.

#### Nieru darbības traucējumi

Ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība, un deva jāpielāgo atbilstoši kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar  $CL_{CR} < 30$  ml/min zāļu lietošana nav ieteicama, jo nav pietiekamas informācijas.

#### Aknu darbības traucējumi

Tā kā ir maz klīnisko datu par pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un nav farmakokinētisko un klīnisko datu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem eslikarbazepīna acetāts jālieto piesardzīgi, un to nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

Eslikarbazepīna acetāts tiek plaši pārveidots par eslikarbazepīnu, kas tiek izvadīts galvenokārt glikuronidācijas veidā. *In vitro* eslikarbazepīns ir vājš CYP3A4 un UDF-glikuroniltransferāžu induktors. *In vivo* eslikarbazepīns uzrādīja inducējošu iedarbību uz zālēm, kas galvenokārt tiek eliminētas metabolisma ceļā ar CYP3A4 (t.i., simvastatīns) palīdzību. Tādējādi, lietojot vienlaicīgi ar eslikarbazepīna acetātu, var būt nepieciešams palielināt to zāļu devu, kas galvenokārt tiek metabolizētas ar CYP3A4 palīdzību. Eslikarbazepīnam *in vivo* var būt inducējoša iedarbība uz to zāļu metabolismu, kas tiek eliminētas galvenokārt konjugācijas ceļā, izmantojot UDP-glikuroniltransferāzes. Sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar Zebinix vai mainot devu, jauns enzīmu aktivitātes līmenis var tikt sasniegts 2 – 3 nedēļu laikā. Šī aizkavēšanās jāņem vērā, ja Zebinix lieto tieši pirms citiem zāļu līdzekļiem, kuru deva, lietojot vienlaikus ar Zebinix, ir jāpielāgo, vai kombinācijā ar šādām zālēm. Eslikarbazepīns inhibē CYP2C19. Tādējādi, lietojot vienlaikus lielas eslikarbazepīna acetāta devas un zāles, ko metabolizē galvenokārt CYP2C19 (t.i., fenitoīns), iespējama mijiedarbība.

#### Mijiedarbība ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem

##### *Karbamazepīns*

Veselu subjektu pētījumā 800 mg eslikarbazepīna acetāta vienreiz dienā un 400 mg karbamazepīna divreiz dienā vienlaicīga nozīmēšana izraisīja aktīvā metabolīta eslikarbazepīna iedarbības samazināšanos vidēji par 32%, ko, ļoti iespējams, radīja glikouronidācijas indukcija. Izmaiņas karbamazepīna vai tā metabolīta karbamazepīna epoksīda iedarbībā netika konstatētas. Pamatojoties uz individuālu atbildes reakciju, eslikarbazepīna acetāta devu var būt nepieciešams palielināt, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar karbamazepīnu. Pacientu pētījumu rezultāti liecina, ka vienlaicīga ārstēšana paaugstina šādu nevēlamo blakusparādību risku: diplopijas, koordinācijas traucējumu un reiboņa.

Nevar izslēgt citu specifisku vienlaicīgas karbamazepīna un eslikarbazepīna acetāta lietošanas izraisītu nevēlamu blakusparādību riska pieaugumu.

#### *Fenitoīns*

Pētījumā ar veseliem cilvēkiem 1200 mg eslikarbazepīna acetāta lietošana reizi dienā vienlaicīgi ar fenitoīnu izraisīja aktīvā metabolīta, eslikarbazepīna, iedarbības samazināšanos vidēji par 31 - 33%, ko ar vislielāko varbūtību izraisīja glikuronidācijas indukcija, un fenitoīna iedarbības palielināšanos par 31 - 35%, ko ar vislielāko varbūtību izraisīja CYP2C19 inhibīcija. Ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, eslikarbazepīna acetāta deva var būt jāpalielina, un fenitoīna deva var būt jāsamazina.

#### *Lamotrigīns*

Glikuronidācija ir galvenais metabolisma ceļš gan eslikarbazepīnam, gan lamotrigīnam, un tādēļ paredzama mijiedarbība. Pētījumā, veseliem cilvēkiem lietojot 1200 mg eslikarbazepīna acetāta reizi dienā, konstatēta neliela vidēji izteikta farmakokinētiska mijiedarbība (lamotrigīna iedarbība samazinājās par 15%) starp eslikarbazepīna acetātu un lamotrigīnu, un līdz ar to devas pielāgošana nav nepieciešama. Taču mainības dēļ indivīdu vidū dažiem cilvēkiem šī ietekme var būt klīniski nozīmīga.

#### *Topiramāts*

Pētījumā ar veseliem cilvēkiem, lietojot vienlaikus eslikarbazepīna acetātu pa 1200 mg reizi dienā un topiramātu, nozīmīgas eslikarbazepīna iedarbības pārmaiņas nekonstatēja, bet topiramāta iedarbība samazinājās par 18%, ar vislielāko varbūtību tas skaidrojams ar samazinātu topiramāta biopieejamību. Deva pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Valproāts un levetiracetāms*

III fāzes pētījumu epileptisku pieaugušo pacientu vidū populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīga nozīmēšana ar valproātu vai levetiracetamu neietekmēja eslikarbazepīna iedarbību, bet tas netika apstiprināts tradicionālos mijiedarbības pētījumos.

#### *Okskarbazepīns*

Eslikarbazepīna acetāta vienlaicīga lietošana ar okskarbazepīnu nav ieteicama, jo tas var izraisīt aktīvo metabolītu pārmērīgu iedarbību.

#### Citas zāles

##### *Perorālie kontracepcijas līdzekļi*

Lietojo ar eslikarbazepīna acetātu pa 1200 mg reizi dienā sievietēm, kuras lieto kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus, novērota levonorgestrela un etinilestradiola sistēmiskās ietekmes mazināšanās vidēji par 37% un 42%, domājams, CYP3A4 indukcijas dēļ. Tādēļ reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā ar Zebinix un līdz konkrētā menstruālā cikla beigām pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto piemērota kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu).

##### *Simvastatīns*

Veselu subjektu pētījumā konstatēja simvastatīna sistēmiskās iedarbības samazināšanos vidēji par 50%, nozīmējot vienlaicīgi ar 800 mg eslikarbazepīna vienreiz dienā, ko, ļoti iespējams, izraisīja CYP3A4 indukcija. Lietojot vienlaicīgi ar eslikarbazepīna acetātu, var būt nepieciešama simvastatīna devas palielināšana.

##### *Rosuvastatīns*

Lietojo vienlaicīgi ar 1200 mg eslikarbazepīna acetāta vienu reizi dienā, veselām personām novēroja sistēmiskās iedarbības samazināšanos vidēji par 36 - 39%. Šīs samazināšanās mehānisms nav zināms, bet tas varētu būt saistīts vai nu tikai ar traucējumiem rosuvastatīna transportētāja aktivitātē, vai kombinācijā ar tā metabolisma indukciju. Tā kā saistība starp iedarbību un zāļu aktivitāti nav skaidra, ieteicama atbildes reakcijas uz terapiju (piemēram, holesterīna līmeņa) kontrole.

##### *Varfarīns*

1200 mg eslikarbazepīna acetāta lietošana reizi dienā vienlaikus ar varfarīnu izraisīja nelielu (23%), bet statistiski nozīmīgu S-varfarīna ietekmes samazināšanos. Ietekmi uz R-varfarīna farmakokinētiku vai asinsreci nenovēroja. Taču, ņemot vērā, ka mijiedarbība cilvēku vidū var būt atšķirīga, pirmās nedēļas pēc varfarīna un eslikarbazepīna acetāta vienlaicīgas lietošanas sākšanas vai pārtraukšanas īpaša uzmanība jāpievērš INR kontrolei.

#### *Digoksīns*

Pētījumā ar veselīgiem cilvēkiem, lietojot 1200 mg eslikarbazepīna acetāta reizi dienā, ietekme uz digoksīna farmakokinētiku nav konstatēta, kas liecina, ka eslikarbazepīna acetātam nepiemīt ietekme uz transportētāju P-glikoproteīnu.

#### *Monoamīnoksīdāzes inhibitori (MAOI)*

Ņemot vērā eslikarbazepīna acetāta strukturālo līdzību ar tricikliskajiem antidepresantiem, teorētiski ir iespējama mijiedarbība starp eslikarbazepīna acetātu un MAOI.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

##### Ar epilepsiju un pretepilepsijas līdzekļiem saistītais vispārējais risks

Pierādīts, ka ar epilepsiju slimojošo un pretepilepsijas līdzekļus lietojošo sieviešu pēcnācējiem anomāliju izplatība ir 2 – 3 reizes lielāka nekā aptuvenais biežums 3% vispārējā populācijā. Visbiežāk ziņots par lūpu šķeltni, kardiovaskulārām anomālijām un neirālās caurulītes defektiem. Visām sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras lieto pretepilepsijas līdzekļus, un jo īpaši sievietēm, kuras plāno grūtniecību un kurām ir grūtniecība, jāsniedz speciālista medicīniskais padoms par iespējamo risku auglim no pretepilepsijas līdzekļu lietošanas. Jāizvairās no pēkšņas pretepilepsijas zāļu lietošanas pārtraukšanas, jo tas var izraisīt krampju lēkmes, kas var radīt nopietnas sekas gan sievietei, gan nedzimušajam bērnam.

Kad vien iespējams, epilepsijas ārstēšanu grūtniecības laikā vēlams veikt ar monoterapiju, jo atkarībā no lietotajām pretepilepsijas zālēm vairāku pretepilepsijas zāļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu malformāciju risku nekā monoterapijas gadījumā.

Bērniem, kas dzimuši mātēm, kuras slimo ar epilepsiju un lieto pretepilepsijas līdzekļus, ir novēroti neuroattīstības traucējumi. Dati par eslikarbazepīna acetāta ietekmi uz šo risku nav pieejami.

##### Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā eslikarbazepīna acetāta terapijas laikā ir jālieto efektīva kontracepcija. Eslikarbazepīna acetāts nelabvēlīgi mijiedarbojas ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem. Tādēļ ārstēšanas laikā un līdz konkrētā menstruālā cikla beigām pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto alternatīva, efektīva un droša kontracepcijas metode. Sievietes reproduktīvā vecumā ir jākonsultē par citu efektīvu kontracepcijas metožu lietošanu. Ir jālieto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode (piemēram, dzemdes spirāle) vai divi savstarpēji papildinoši kontracepcijas veidi, tostarp barjermetode. Izvēloties kontracepcijas metodi, katrā gadījumā ir jāizvērtē individuālie apstākļi, iesaistot sarunā pacienti.

##### Ar eslikarbazepīnu saistītais risks

Informācija par eslikarbazepīna acetāta lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina par toksisku ietekmi uz vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu Fertilitāte). Risks cilvēkiem (tostarp nozīmīgas iedzimtas malformācijas, neuroattīstības traucējumi un cita veida toksiska iedarbība uz reprodukciju) nav zināms.

Eslikarbazepīna acetātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien pēc rūpīgas piemērotu alternatīvu ārstēšanas iespēju izvērtēšanas netiek atzīts, ka ieguvums atsvēr risku.

Ja sievietei, kura lieto eslikarbazepīna acetātu, iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību, Zebinix lietošana rūpīgi jāpārvērtē. Jālieto mazākā efektīvā deva un, ja iespējams, priekšroka dodama monoterapijai, vismaz pirmajos trijos grūtniecības mēnešos. Pacienti jāsniedz padoms par palielināta anomāliju riska iespējamību un jādod iespēja veikt prenatālo skrīningizmeklēšanu.

#### *Uzraudzība un profilakse*

Pretepilepsijas līdzekļi var veicināt folskābes deficīta veidošanos, kas ir iespējams augļa anomāliju attīstību veicinošs faktors. Pirms grūtniecības un tās laikā ieteicams papildus lietot folskābi. Tā kā šīs papildterapijas efektivitāte nav pierādīta, specifisku prenatālu diagnostiku var piedāvāt pat sievietēm, kuras papildus lieto folskābi.

#### *Jaundzimušais*

Ziņots par pretepilepsijas līdzekļu izraisītiem asiņošanas traucējumiem jaundzimušajiem. Piesardzības nolūkā kā profilaktisks līdzeklis dažās pēdējās grūtniecības nedēļās un jaundzimušajam jāievada K1 vitamīns.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eslikarbazepīna acetāts/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka eslikarbazepīns izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam, tādēļ ārstēšanas laikā ar eslikarbazepīna acetātu bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

#### Fertilitāte

Datu par eslikarbazepīna acetāta ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda fertilitātes traucējumus pēc ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Zebinix maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem var rasties reibonis, miegainība vai redzes traucējumi, īpaši sākot ārstēšanu. Tādēļ pacientiem jāpaskaidro, ka var būt traucētas viņu fiziskās un/vai psihiskās spējas, kas nepieciešamas mehānismu apkalpošanai un transportlīdzekļa vadīšanai, un ka viņiem nav ieteicams veikt šīs darbības, kamēr nav noskaidrots, vai viņu spējas nav traucētas.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos (papildterapija un monoterapija) ar eslikarbazepīna acetātu ārstēja 2434 pacientus ar parciāliem krampjiem (1983 pieaugušie pacienti un 451 pediatrikais pacients), un 51% šo pacientu radās nevēlamas blakusparādības.

Blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas un radās galvenokārt pirmajās ārstēšanas nedēļās ar eslikarbazepīna acetātu.

Zebinix konstatētais risks pārsvarā ir ar zāļu klasi saistīts, no devas atkarīgs nevēlamās blakusparādības. Visbiežākās placebo kontrolētos papildterapijas pētījumos pieaugušajiem epilepsijas pacientiem un aktīvi kontrolētā monoterapijas pētījumā, kurā salīdzināja eslikarbazepīna acetātu ar ilgstošas darbības karbamazepīnu, ziņotās nevēlamās reakcijas bija reibonis, miegainība, galvassāpes un slikta dūša. Vairums nevēlamo reakciju ziņotas <3% personu jebkurā terapijas grupā.

Pēcreģistrācijas periodā lietojot Zebinix, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SĀNBP), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Turpmākajā tabulā norādītas ar eslikarbazepīna acetātu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Nevēlamo blakusparādību klasifikācijai ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1.tabula. Ar Zebinix lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā

| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>             | <b>Ļoti bieži</b> | <b>Bieži</b>                        | <b>Retāk</b>                                                                                                                                                                                                   | <b>Nav zināmi</b>                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b> |                   |                                     | Anēmija                                                                                                                                                                                                        | Trombocitopēnija, leukopēnija                                                                                                                                                                                       |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>               |                   |                                     | Paaugstināta jutība                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>           |                   |                                     | Hipotireoze                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>         |                   | Hiponatriēmija, samazināta ēstgriba | Elektrolītu līdzsvara traucējumi, dehidratācija, hipohlorēmija                                                                                                                                                 | Neatbilstošai ADH sekrēcijai līdzīgs sindroms ar letargiju, slikto dūšu, reiboni, plazmas (asins) osmolalitātes samazinājumu, vemšanu, galvassāpēm, apjukuma stāvokli un citām neiroloģiskām pazīmēm un simptomiem. |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                     |                   | Bezmiegs                            | Psihotiski traucējumi, apātija, depresija, nervozitāte, uzbudinājums, aizkaitināmība, uzmanības deficīts/hiperaktivitātes sindroms, apjukums, garastāvokļa svārstības, raudāšana, psihomotora aizture, nemiers |                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                        |                      |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       | Reibonis, miegainība | Galvassāpes, uzmanības traucējumi, trīce, ataksija, līdzsvara traucējumi | Koordinācijas traucējumi, atmiņas traucējumi, amnēzija, hipersomnija, sedācija, afāzija, dizestēzija, distonija, letarģija, parosmija, smadzeņīšu sindroms, krampji, perifēra neiropātija, nistagms, runas traucējumi, dizartrijs, dedzināšanas sajūta, parestēzija, migrēna |                                                                                                                                                                      |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                    |                      | Redzes dubultošanās, neskaidra redze                                     | Redzes traucējumi, oscilopsijas, binokulāro acu kustību traucējumi, acs hiperēmija                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                      |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b>                                      |                      | Reibonis                                                                 | Pavājināta dzirde, troksnis ausīs                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                      |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      |                      |                                                                          | Sirdsklauves, bradikardija                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                   |                      |                                                                          | Hipertensija (ieskaitot hipertensisko krīzi), hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums, perifēra salšanas sajūta                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                      |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                      |                                                                          | Deguna asiņošana, sāpes krūtīs                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                      |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                   |                      | Slikta dūša, vemšana, caureja                                            | Aizcietējumi, dispepsija, gastrīts, sāpes vēderā, sausa mute, nepatīkama sajūta vēderā, vēdera uzpūšanās, gingivīts, melēna, zobu sāpes                                                                                                                                      | Pankreatīts                                                                                                                                                          |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>                   |                      |                                                                          | Aknu darbības traucējumi                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                      |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   |                      | Izsitumi                                                                 | Alopēcija, sausa āda, hiperhidroze, eritēma, ādas bojājumi, nieze, alerģisks dermatīts                                                                                                                                                                                       | Toksiskā epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), angioneirotiskā tūska, nātrene |

|                                                                         |  |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|-------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                   |  |                                      | Mialģija, kaulu vielmaiņas traucējumi, muskuļu vājums, sāpes rokās un kājās                                                                                                                                                                                                        |  |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>                         |  |                                      | Urīnceļu infekcija                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>              |  | Nespēks, gaitas traucējumi, astēnija | Nespēks, drebuļi, perifēra tūska                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| <b>Izmeklējumi</b>                                                      |  | Ķermeņa masas palielināšanās         | Pazemināts asinsspiediens, samazināta ķermeņa masa, paaugstināts asinsspiediens, samazināts nātrija līmenis asinīs, samazināts hlorīdu līmenis asinīs, paaugstināts osteokalcīna līmenis, samazināts hematokrits, samazināts hemoglobīna līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis |  |
| <b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b> |  |                                      | Zāļu toksiska ietekme, kritieni, termiski apdegumi                                                                                                                                                                                                                                 |  |

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### *Acu bojājumi un nervu sistēmas traucējumi*

Pacientiem, kuri placebo kontrolētos pētījumos tiek vienlaikus ārstēti ar karbamazepīnu un eslikarbazepīna acetātu, novēroja šādas nevēlamās blakusparādības: redzes dubultošanās (11,4 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 2,4 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu), koordinācijas traucējumi (6,7 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 2,7 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu) un reibonis (30,0 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 11,5 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu), skatīt 4.5. apakšpunktu.

##### *PR intervāls*

Eslikarbazepīna acetāta lietošana ir saistīta ar PR intervāla pagarināšanos. Var rasties ar PR intervāla pagarināšanos saistītas blakusparādības (piemēram, AV blokāde, ģībonis, bradikardija).

##### *Ar zāļu klasi saistītas nevēlamās reakcijas*

Placebo kontrolētos pētījumos, īstenojot epilepsijas programmu ar eslikarbazepīna acetātu, reti sastopamas blakusparādības, piemēram, kaulu smadzeņu darbības nomākumu, anafilaktiskas reakcijas, sistēmas sarkano vilkēdi vai nopietnas sirds aritmijas, nenovēroja. Taču par tām ziņots, lietojot okskarbazepīnu, tādēļ nevar izslēgt to rašanos pēc ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu.

Ir saņemti ziņojumi par samazinātu kaulu minerālo blīvumu, osteopēniju, osteoporozi un kaulu lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši lieto terapiju ar strukturāli līdzīgiem pretepilepsijas līdzekļiem – karbamazepīnu un okskarbazepīnu. Mehānisms, kas ietekmē kaulu vielmaiņu, nav noskaidrots.

### Pediatriskā populācija

Placebo kontrolētos pētījumos, iekļaujot pacientus vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar daļējiem krampjiem (238 pacienti ārstēti ar eslikarbazepīna acetātu un 189 – ar placebo), 35,7 % ar eslikarbazepīna acetātu ārstēto pacientu un 19 % ar placebo ārstēto pacientu bija nevēlamas reakcijas. Visbiežākās nevēlamās reakcijas ar eslikarbazepīna acetātu ārstēto grupā bija diplopija (5,0 %), miegainība (8,0 %) un vemšana (4,6 %).

Eslikarbazepīna acetāta nevēlamo reakciju profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās. Vecuma grupā no 6 līdz 11 gadiem visbiežāk novērotās nevēlamās reakcijas vairāk nekā diviem ar eslikarbazepīna acetātu ārstētiem pacientiem bija diplopija (9,5 %), miegainība (7,4 %), reibonis (6,3 %), krampji (6,3 %) un slikta dūša (3,2 %); vecuma grupā no 12 līdz 18 gadiem – miegainība (7,4 %), vemšana (4,2 %), diplopija (3,2 %) un nogurums (3,2 %). Zebinix drošums 6 gadus veciem un jaunākiem bērniem vēl nav pierādīts.

Eslikarbazepīna acetāta drošuma profils pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem kopumā bija līdzīgs, izņemot uzbudinājumu (bieži, 1,3 %) un sāpes vēderā (bieži, 2,1 %), kas bija daudz biežāk bērniem nekā pieaugušajiem. Reibonis, miegainība, vertigo, astēnija, gaitas traucējumi, trīce, ataksija, līdzsvara traucējumi, neskaidra redze, caureja, izsitumi un hiponatriēmija bija retāk bērniem nekā pieaugušajiem. Par alerģisku dermatītu (retāk, 0,8 %) ziņoja tikai pediatriskā populācijā.

Ilgtermiņa drošuma dati pediatriskā populācijā, kas iegūti III fāzes pētījuma atklātā pagarinājumā, atbilda zināmajam zāļu drošuma profilam un nesaturēja jaunas drošuma apsvērumu atrades.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pēc eslikarbazepīna acetāta pārdozēšanas novērotie simptomi galvenokārt ir saistīti ar centrālo nervu sistēmu (piemēram, visa veida krampju lēkmes, *status epilepticus*) un sirdsdarbības traucējumiem (piemēram, aritmijas). Specifisks antidots nav zināms. Ja nepieciešams, jāveic simptomātiska un uzturoša ārstēšana. Ja nepieciešams, eslikarbazepīna acetāta metabolītus var efektīvi izvadīt ar hemodialīzes palīdzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, karboksamīda atvasinājumi, ATĶ kods: N03AF04

### Darbības mehānisms

Precīzs eslikarbazepīna acetāta darbības mehānisms nav zināms. Taču *in vitro* veiktie elektrofizioloģijas pētījumi liecina, ka gan eslikarbazepīna acetāts, gan tā metabolīti stabilizē no sprieguma atkarīgo nātrija kanālu neaktīvo stāvokli, neļaujot tiem atgriezties aktivizētā stāvoklī un līdz ar to novēršot atkārtotu neironu „uzliesmojumu”.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Eslikarbazepīna acetāts un tā aktīvie metabolīti novērša krampju attīstību neklīniskos modeļos, kas liecina par iespējamu pretkrampju iedarbību cilvēka organismā. Cilvēkiem eslikarbazepīna acetāta farmakoloģiskā aktivitāte tiek realizēta galvenokārt ar aktīvā metabolīta eslikarbazepīna starpniecību.

## Klīniskā efektivitāte

### *Pieaugušie*

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāte papildterapijā ir pierādīta četros dubultmaskētos, placebo kontrolētos III fāzes pētījumos, kuros piedalījās 1703 nejausināti pieauguši pacienti ar parciālu, pret ārstēšanu ar vienu līdz trim vienlaikus lietotiem pretepilepsijas līdzekļiem rezistentu epilepsiju. Šajos pētījumos nedrīkstēja vienlaikus lietot okskarbazepīnu un felbamātu. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 400 mg (tikai 301 un 302 pētījumā), 800 mg un 1200 mg devas vienu reizi dienā. Eslikarbazepīna acetāta 800 mg un 1200 mg lietošana reizi dienā nozīmīgi efektīvāk nekā placebo mazināja krampju biežumu 12 nedēļu balstterapijas laikā. Procentuālais pacientu daudzums, kam krampju biežums samazinājās par  $\geq 50\%$  (analizēts 1581 pacients), III fāzes pētījumos bija 19,3% placebo lietotājiem, 20,8% pacientiem, kas lietoja 400 mg eslikarbazepīna acetāta, 30,5% pacientiem, kas lietoja 800 mg eslikarbazepīna acetāta, un 35,3% pacientiem, kas lietoja 1200 mg eslikarbazepīna acetāta dienā.

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāte monoterapijā ir pierādīta dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā (ilgstošas darbības karbamazepīns) pētījumā 815 nejausinātiem pieaugušajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētiem parciāliem krampjiem. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 800 mg, 1200 mg un 1600 mg vienreiz dienā. Aktīvo, salīdzinājumam izvēlēto zāļu – ilgstošas darbības karbamazepīna – devas bija 200 mg, 400 mg un 600 mg, lietojot divreiz dienā. Visas pētāmās personas bija nejausinātas mazākās devas saņemšanai, un tikai tad, ja radās krampji, pētāmo personu devu palielināja līdz nākamajam līmenim. No 815 nejausinātiem pacientiem 401 tika ārstēts ar eslikarbazepīna acetātu, lietojot vienreiz dienā [271 pacients (67,6%) turpināja lietot 800 mg devu, 70 pacienti (17,5%) turpināja lietot 1200 mg devu un 60 pacienti (15,0 %) tika ārstēti ar 1600 mg devu]. Primārā efektivitātes analīzē, kurā no pētījuma izslēgtie pacienti tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas, 71,1% pētāmo personu eslikarbazepīna acetāta grupā un 75,6% pētāmo personu ilgstošas darbības karbamazepīna grupā tika klasificēti kā pacienti bez krampjiem 26 nedēļu novērtēšanas periodā (vidējā riska starpība -4,28%, 95% ticamības intervāls: [-10,30; 1,74]. 26 nedēļu novērtēšanas periodā novērotā ārstēšanas ietekme saglabājās ilgāk par vienu terapijas gadu, un 64,7% pētāmo personu eslikarbazepīna acetāta grupā un 70,3% ilgstošas darbības karbamazepīna grupā tika klasificēti kā pacienti bez krampjiem (vidējā riska starpība -5,46%, 95% ticamības intervāls: [-11,88; 0,97]. Neveiksmīgas ārstēšanas (krampju riska) analīzē, pamatojoties uz laika līdz gadījumam analīzi (Kapšana-Meijera analīze un Cox regresija), Kapšana-Meijera analīzē aprēķinātie krampju riska rādītāji novērtējuma perioda beigās bija 0,06, lietojot karbamazepīnu, un 0,12, lietojot eslikarbazepīna acetātu, bet viena gada beigās bija papildus riska paaugstināšanās līdz 0,11, lietojot karbamazepīnu, un 0,19, lietojot eslikarbazepīna acetātu ( $p=0,002$ ).

Pēc viena gada pētāmo personu varbūtība pārtraukt pētījumu nevēlamo blakusparādību vai neefektivitātes dēļ bija 0,26 eslikarbazepīna acetāta grupā un 0,21 ilgstošas darbības karbamazepīna grupā.

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāti, pārejot uz monoterapiju, novērtēja divos dubultmaskētos, nejausinātos, kontrolētos pētījumos 365 pieaugušiem pacientiem ar parciāliem krampjiem. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 1200 mg un 1600 mg devas vienreiz dienā. Bezkrampju rādītāji visā 10 nedēļu monoterapijas periodā bija attiecīgi 7,6% (1600 mg) un 8,3% (1200 mg) vienā pētījumā un 10,0% (1,600 mg) un 7,4% (1200 mg) otrā pētījumā.

### *Gados vecāki cilvēki*

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot to papildterapijas veidā parciālu krampju ārstēšanai gados vecākiem pacientiem, tika izvērtēta vienā nekontrolētā, 26 nedēļu ilgā pētījumā

72 gados vecākiem (vecums  $\geq 65$  gadi) cilvēkiem. Datu analīze liecina, ka nevēlamu reakciju sastopamība šajā populācijā (65,3%) ir līdzīga sastopamībai vispārējā populācijā, kas piedalījās dubultaklajos epilepsijas pētījumos (66,8%). Visbiežāk sastopamās individuālās nevēlamās reakcijas bija reibonis (12,5% personu), miegainība (9,7%), nogurums, krampji un hiponatriēmija (katrs 8,3%), nazofaringīts (6,9%) un augšējo elpceļu infekcija (5,6%). Kopumā 26 nedēļu ārstēšanas periodu pabeidza 50 personas no 72 personām, kas uzsāka pētījumu, kas atbilst ārstēšanas turpināšanas rādītājam 69,4% (informāciju par lietošanu gados vecākiem cilvēkiem skatīt 4.2. apakšpunktā). Pieejamie dati par monoterapijas shēmu gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežoti. Tikai dažas pētāmās personas (n=27), kas vecākas par 65 gadiem, monoterapijas pētījumā tika ārstētas ar eslikarbazepīna acetātu.

#### *Pediatriskā populācija*

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot to papildterapijas veidā daļēju krampju ārstēšanai bērniem, tika izvērtēta vienā II fāzes pētījumā bērniem vecumā no 6 līdz 16 gadiem (n=123) un vienā III fāzes pētījumā bērniem vecumā no 2 līdz 18 gadiem (n=304). Abi pētījumi bija dubultakli un placebo kontrolēti ar uzturošās terapijas ilgumu attiecīgi 8 nedēļas (208 pētījumā) un 12 nedēļas (305 pētījumā). Pētījums 208 ietvēra 2 papildu secīgus ilgtermiņa atklātus pagarinājumus (1 gads II daļā un 2 gadi III daļā, bet pētījums 305 ietvēra 4 secīgus ilgtermiņa atklātus pagarinājuma periodus (1 gads II, III, IV daļā un 2 gadi V daļā). Pārbaudīja eslikarbazepīna acetāta devas 20 un 30 mg/kg dienā, līdz maksimālajai devai 1200 mg dienā. Mērķa deva bija 30 mg/kg dienā pētījumā 208 un 20 mg/kg dienā pētījumā 305. Devas var pielāgot, pamatojoties uz panesamību un atbildes reakciju uz ārstēšanu.

II fāzes pētījuma dubultaklajā periodā efektivitātes novērtējums bija sekundārais mērķis. Standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz uzturošajam periodam pēc mazāko kvadrātu metodes bija nozīmīgi ( $p < 0,001$ ) lielāka, lietojot eslikarbazepīna acetātu, (-34,8 %) salīdzinājumā ar placebo (-13,8 %). Četrdesmit diviem (50,6 %) pacientiem eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 10 pacientiem (25,0 %) placebo grupā bija atbildes reakcija (standartizētā krampju biežuma samazināšanās  $\geq 50\%$ ), kas bija nozīmīga atšķirība ( $p = 0,009$ ).

III fāzes pētījuma dubultaklajā periodā standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās pēc mazāko kvadrātu metodes, lietojot eslikarbazepīna acetātu, (-18,1 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) atšķīrās no placebo (-8,6 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli), bet nebija statistiski nozīmīga ( $p = 0,2490$ ). Četrdesmit vienam (30,6 %) pacientam eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 40 pacientiem (31,0 %) placebo grupā bija atbildes reakcija (standartizētā krampju biežuma samazināšanās  $\geq 50\%$ ), kas nebija nozīmīga atšķirība ( $p = 0,9017$ ). III fāzes pētījumā tika veikta *post-hoc* apakšgrupu analīze sadalījumā pēc vecuma un vecākiem par 6 gadiem, kā arī sadalījumā pēc devas. No bērniem, vecākiem par 6 gadiem, 36 pacientiem (35,0 %) eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 29 pacientiem (30,2 %) placebo grupā, bija atbildes reakcija ( $p = 0,4759$ ), un standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās pēc mazāko kvadrātu metodes bija lielāka eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar placebo (-24,4 %, salīdzinot ar -10,5 %). Taču 13,9 % atšķirība nebija statistiski nozīmīga ( $p = 0,1040$ ). Kopā 39 % pacientiem pētījumā 305 deva tika titrēta līdz maksimālajai iespējamajai devai (30 mg/kg dienā). No tiem, izslēdzot 6 gadus vecus un jaunākus pacientus, 14 (48,3 %) un 11 (30,6 %) pacientiem attiecīgi eslikarbazepīna acetāta un placebo grupā bija atbildes reakcija ( $p = 0,1514$ ). Lai gan šīs *post-hoc* apakšgrupu analīzes robustums ir ierobežots, dati liecina, ka iedarbības apjoms ir atkarīgs no vecuma un devas.

III fāzes pētījuma (ITT kopa n = 225) secīgajā 1 gada atklātajā pagarinājumā (II daļa) kopējais atbildes rādītājs bija 46,7% (stabili palielinoties no 44,9% (1.-4. nedēļa) līdz 57,5% (> 40 nedēļām)). Kopējais standartizētais krampju vidējais biežums bija 6,1 (samazinoties no 7,0 (1.-4. nedēļa) līdz 4,0 (> 40 nedēļām)), izraisot relatīvas izmaiņas ar mediānu -46,7% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli). Relatīvo izmaiņu mediāna bija lielāka iepriekšējā placebo grupā (-51,4%), nekā iepriekšējā ESL (eslikarbazepīna) grupā (-40,4%). Pacientu ar paasinājumu (palielināšanās par  $\geq 25\%$ ) procentuālais īpatsvars salīdzinājumā ar sākotnējo periodu bija 14,2%.

3 secīgos atklātos pagarinājumos (ITT kopa  $n = 148$ ) kopējais atbildes rādītājs bija 26,6%, salīdzinot ar III-V daļas sākotnējo stāvokli (t.i., II daļas pēdējās 4 nedēļas). Kopējais standartizētais krampju vidējais biežums bija 2,4 (izraisot relatīvas izmaiņas ar mediānu -22,9% salīdzinājumā ar III-V daļas sākotnējo stāvokli). Kopējās relatīvās samazināšanās mediāna I daļā bija lielāka pacientiem, kuri ārstēti ar ESL (-25,8%) nekā pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (-16,4%). Pacientu ar paasinājumu (palielināšanās par  $\geq 25\%$ ) kopējais procentuālais īpatsvars salīdzinājumā ar III-V daļas sākotnējo stāvokli bija 25,7%.

No 183 pacientiem, kuri pabeidza dalību pētījuma I un II daļā, 152 pacienti tika iekļauti III daļā. No tiem 65 pacienti saņēma ESL un 87 pacienti saņēma placebo pētījuma dubultaklajā periodā. 14 pacienti (9,2%) pabeidza atklāto ārstēšanu ar ESL visā V daļā. Biežākais dalības pārtraukšanas iemesls visas pētījuma daļās bija sponsora pieprasījums (30 pacienti III daļā [19,7% pacientu, kas bija iekļauti III daļā], 9 - IV daļā [9,6% pacientu, kas bija iekļauti IV daļā] un 43 - V daļā [64,2% pacientu, kas bija iekļauti V daļā]).

Ņemot vērā atklātu nekontrolētu datu ierobežojumus, pētījuma atklātajās daļās kopumā saglabājās ilgtermiņa atbildes reakcija uz eslikarbazepīna acetātu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Zebinix vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās epilepsijas ar parciāliem krampjiem ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Eslikarbazepīna acetāts tiek plaši pārveidots par eslikarbazepīnu. Pēc perorālas lietošanas eslikarbazepīna acetāta līmenis plazmā parasti paliek zem noteikšanas robežas. Eslikarbazepīna  $C_{\max}$  ir 2–3 h pēc devas lietošanas ( $t_{\max}$ ). Bioloģisko pieejamību var uzskatīt par augstu, jo urīnā konstatēto metabolītu daudzums atbilda vairāk nekā 90% eslikarbazepīna acetāta devas.

Eslikarbazepīna tabletes, kas lietota iekšķīgi sasmalcinātā veidā un sajaukta ar āboli biezeni, uzdzerot ūdeni, biopieejamība (AUC un  $C_{\max}$ ) ir salīdzināma ar veselas tabletes biopieejamību.

### Izkliede

Eslikarbazepīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir relatīvi neliela ( $< 40\%$ ) un nav atkarīga no koncentrācijas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka varfarīna, diazepāma, digoksīna, fenitoīna un tolbutamīda klātbūtne neatstāja nozīmīgu ietekmi uz saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām. Eslikarbazepīna klātbūtne varfarīna, diazepāma, digoksīna, fenitoīna un tolbutamīda saistīšanos nozīmīgi neietekmēja.

### Biotransformācija

Eslikarbazepīna acetāts tiek ātri un plaši biotransformēts par tā galveno metabolītu eslikarbazepīnu hidrolītiska pirmā loka metabolisma veidā. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 4 – 5 dienām, lietojot zāles vienu reizi dienā, kas atbilst efektīvam pusperiodam 20 – 24 h. Pētījumos ar veselīgiem cilvēkiem un pieaugušiem epilepsijas slimniekiem šķietamais eslikarbazepīna pusperiods bija attiecīgi 10 – 20 h un 13 – 20 h. Mazāk nozīmīgi metabolīti plazmā ir R-likarbazepīns un okskarbazepīns, kam pierādīta aktivitāte, kā arī eslikarbazepīna acetāta konjugāti ar glikuronskābi, eslikarbazepīns, R-likarbazepīns un okskarbazepīns.

Eslikarbazepīna acetāts neietekmē savu metabolismu vai klīrensu.

Eslikarbazepīns ir vājš CYP3A4 induktors, un tam ir CYP2C19 inhibējošas īpašības (kā norādīts 4.5. apakšpunktā).

Eslikarbazepīna pētījumos ar svaigiem cilvēka hepatocītiem novērota neliela UGT1A1 mediētas glikuronidēšanas indukcija.

### Eliminācija

Eslikarbazepīna acetāta metabolīti no sistēmiskās asinsrites tiek izvadīti galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm nemainītā un glikuronīdu konjugātu veidā. Kopumā eslikarbazepīns un tā glikuronīds veido vairāk nekā 90% no kopējā metabolītu daudzuma, kas izdalās ar urīnu, aptuveni divas trešdaļas nemainītā veidā un viena trešdaļa glikuronīda konjugāta veidā.

### Linearitāte/nelinearitāte

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika ir lineāra un proporcionāla devai 400–1200 mg diapazonā gan veseliem cilvēkiem, gan pacientiem.

### Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu >60 ml/min eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiskās īpašības nemainās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta metabolīti no sistēmiskās asinsrites tiek izvadīti galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm. Pētījums pieaugušajiem pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem liecināja, ka klīrenss ir atkarīgs no nieru darbības. Ārstēšanas laikā ar Zebinix devas pielāgošana ieteicama pacientiem, pieaugušajiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kam kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Bērniem vecumā no 2 līdz 6 gadiem eslikarbazepīna acetāta lietošana nav ieteicama. Šajā vecumā eliminācijas procesa iekšējā aktivitāte vēl nav nobriedusi.

Eslikarbazepīna acetāta metabolītus no plazmas var izvadīt ar hemodialīzi.

### Aknu darbības traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika un metabolisms tika vērtēts veseliem cilvēkiem un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pēc vairāku devu iekšķīgas lietošanas. Vidēji smagi aknu darbības traucējumi eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiku neietekmēja. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēta.

### Dzimums

Pētījumi, kas veikti veseliem cilvēkiem un pacientiem, liecināja, ka dzimums eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiku neietekmē.

### Pediatriskā populācija

Līdzīgi, kā tas ir pieaugušajiem, eslikarbazepīna acetāts bērniem intensīvi tiek pārvērsts eslikarbazepīnā. Eslikarbazepīna acetāta līmenis plazmā pēc iekšķīgas lietošanas parasti saglabājas zem kvantitatīvi nosakāmās robežas. Eslikarbazepīna  $C_{max}$  tiek sasniegta 2-3 stundas pēc devas lietošanas ( $t_{max}$ ). Ķermeņa masai tika atklāta ietekme uz izkliedes tilpumu un klīrensu. Turklāt nevar izslēgt no ķermeņa masas neatkarīgu vecuma ietekmi uz klīrensu, īpaši jaunākajā vecuma grupā (2-6 gadi).

### Bērni 6 gadu vecumā un jaunāki

Populācijas farmakokinētikas dati liecina, ka 2-6 gadu vecu bērnu apakšgrupā nepieciešamas devas 27,5 mg/kg dienā un 40 mg/kg dienā, lai panāktu iedarbību, kas līdzvērtīga terapeitiskām devām 20 un 30 mg/kg dienā, un bērniem, vecākiem par 6 gadiem.

### Bērni, vecāki par 6 gadiem

Populācijas farmakokinētikas dati liecina, ka bērniem, vecākiem par 6 gadiem, lietojot 20 un 30 mg/kg dienā, novēro līdzīgu eslikarbazepīna iedarbību kā pieaugušajiem, lietojot attiecīgi 800 un 1200 mg eslikarbazepīna acetāta vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pētījumos ar dzīvniekiem novērotās nevēlamās reakcijas radās pie iedarbības līmeņa, kas bija nozīmīgi zemāks par eslikarbazepīna (eslikarbazepīna acetāta galvenā un farmakoloģiski aktīvā metabolīta) klīniskās iedarbības līmeni. Tādējādi, pamatojoties uz salīdzinošu iedarbību, drošuma robežas nav noteiktas.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām konstatēja nefrotoksicitātes pierādījumus, bet tos nekonstatēja pētījumos ar pelēm vai suņiem, un tas atbilst spontānas hroniskas progresējošas nefropātijas paasinājumam šai sugai.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pelēm un žurkām novēroja aknu centrilobulāru hipertrofiju un kancerogenitātes pētījumā ar pelēm novēroja palielinātu aknu audzēju sastopamību; šīs atrades atbilst aknu mikrosomu enzīmu indukcijai – ietekme, kas nav novērota pacientiem, kuri saņem eslikarbazepīna acetātu.

### Pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem

Atkārtotu devu pētījumos ar juvenīliem suņiem toksicitātes profils bija līdzīgs pieaugušajiem dzīvniekiem novērotajam toksicitātes profilam. 10 mēnešu ilgā perorālas lietošanas pētījumā novēroja kaulu minerālvielu satura, kaulu apvidus un/vai kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanos lumbālajos skriemeļos un/vai augšstila kaulā, lietojot mātītēm lielas devas, kas bija zemākas par eslikarbazepīna klīniskajām devām bērniem.

Genotoksicitātes pētījumi ar eslikarbazepīna acetātu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurku mātītēm novēroja fertilitātes traucējumus. Fertilitātes pētījumos ar pelēm novērotā implantācijas un dzīvo embriju skaita samazināšanās var arī liecināt par ietekmi uz sieviešu fertilitāti, taču dzelteno ķermeņu skaits netika vērtēts. Eslikarbazepīna acetāts nebija teratogēns žurkām vai trušiem, bet izraisīja skeleta anomālijas pelēm. Embriotoksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un trušiem, lietojot mātītēm toksiskas devas, novēroja pārkaulošanās aizkavēšanos, samazinātu augļa masu un nelielu skeleta un iekšējo orgānu anomāliju skaita palielināšanos. Peri/postnatālos pētījumos ar pelēm un žurkām novēroja F1 pēcnācēju paaudzes seksuālās attīstības aizkavēšanos.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Paligvielu saraksts**

Povidons K 29/32  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Magnija stearāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/alumīnija vai PVH/alumīnija ievietoti blisteri kartona kastītēs, kas satur 20, 30, 60 vai 90 tabletes un vairāku kastīšu iepakojumi kas satur 180 (2 iepakojumi pa 90) tabletes.

ABPE pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari. Pudeles satur 90 tabletes un ir ievietotas kartona kastītēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

## **9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2009. gada 21. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 22. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zebinix 50 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 50 mg eslikarbazepīna acetāta (*eslicarbazepine acetate*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 2,0 mg metilparahidroksibenzoāta (E218) un aptuveni 0,00001 mg sulfītu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai.

Pelēkbalta līdz balta suspensija.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zebinix ir indicēts:

- monoterapijai pieaugušajiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, lai ārstētu parciālus krampjus ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās;
- papildterapijai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kuriem ir parciāli krampji ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

*Pieaugušie*

Zebinix var lietot kā monoterapiju vai pievienot esošajai pretkrampju terapijai. Ieteicamā sākumdeva ir 400 mg reizi dienā, kas jāpalielina līdz 800 mg reizi dienā pēc vienas vai divām nedēļām. Ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, devu var palielināt līdz 1200 mg reizi dienā. Dažiem pacientiem, kuri izmanto monoterapijas shēmu, ieguvumu var nodrošināt, lietojot 1600 mg devu vienreiz dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)*

Ja nav nieru darbības traucējumu, gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Ņemot vērā ļoti ierobežotos datus par 1600 mg monoterapijas shēmu gados vecākiem cilvēkiem, šī deva nav ieteicama šai pacientu grupai.

*Nieru darbības traucējumi*

Ārstējot pacientus, pieaugušos un bērnus, vecākus par 6 gadiem, ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība un deva jāpielāgo atbilstoši kreatinīna klīrensam ( $CL_{CR}$ ):

- $CL_{CR} > 60$  ml/min: devas pielāgošana nav nepieciešama;
- $CL_{CR} 30-60$  ml/min: sākumdeva 200 mg (vai 5 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) vienu reizi dienā vai 400 mg (vai 10 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) pārdienās 2 nedēļas, pēc tam

- lietojot 400 mg (vai 10 mg/kg bērniem, vecākiem par 6 gadiem) devu vienu reizi dienā. Taču, ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, devu var palielināt;
- $CL_{CR} < 30$  ml/min: lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo nav pietiekamas informācijas.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēta (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), un tādēļ tā lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

#### *Pediatriskā populācija*

##### *Bērni, vecāki par 6 gadiem*

Ieteicamā sākumdeva ir 10 mg/kg vienu reizi dienā. Pamatojoties uz individuālo atbildes reakciju, deva jāpalielina katru nedēļu vai katru otro nedēļu par 10 mg/kg dienā līdz 30 mg/kg dienā.

Maksimālā deva ir 1200 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

##### *Bērni ar ķermeņa masu $\geq 60$ kg*

Bērniem ar ķermeņa masu 60 kg vai vairāk ir jādod tāda pati deva kā pieaugušajiem.

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem 6 gadu vecumā un jaunākiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zebinix var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

#### *Zāļu formu maiņa*

Pamatojoties uz salīdzinošiem biopieejamības datiem tabletes un suspensijas zāļu formai, pacientiem var mainīt vienu zāļu formu pret citu.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, kādu no karboksamīda atvasinājumiem (piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Domas par pašnāvību

Pacientiem, kas dažādu indikāciju dēļ ārstēti ar pretepilepsijas aktīvām vielām, ziņots par pašnāvnieciskām domām un rīcību. Arī nejaušinātu, placebo kontrolētu pretepilepsijas līdzekļu pētījumu metaanalīze liecināja par neredzami palielinātu pašnāvniecisku domu un rīcības risku. Šī riska mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz palielināta riska iespējamību, lietojot eslikarbazepīna acetātu. Tādēļ jākontrolē, vai pacientiem nerodas pašnāvniecisku domu un rīcības pazīmes, un jāapsver piemērota ārstēšana. Ja rodas pašnāvniecisku domu vai rīcības pazīmes, pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību.

## Nervu sistēmas traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta lietošana ir saistīta ar dažām centrālās nervu sistēmas blakusparādībām, piemēram, reiboni un miegainību, kas var palielināt nejaušas savainošanās iespējamību.

## Citi brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Zebinix lietošana jāpārtrauc, to ieteicams darīt pakāpeniski, lai mazinātu iespējamo krampju biežuma palielināšanos.

## Ādas reakcijas

Klīniskajos pētījumos epilepsijas pacientiem izsitumi kā blakusparādība radās 1,2% no kopējā ar Zebinix ārstēto cilvēku skaita. Pacientiem, kas lietoja Zebinix, ziņots par nātrene un angioedēmas gadījumiem. Angioedēma paaugstinātas jutības/anafilaktiskas reakcijas gadījumā var būt letāla, ja ir saistīta ar balsenes tūsku. Ja rodas paaugstinātas jutības pazīmes vai simptomi, eslikarbazepīna acetāta lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk alternatīva terapija.

Pēcregistrācijas periodā lietojot Zebinix, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SĀNBP), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas. Izrakstot zāles, pacienti jāinformē par šo blakusparādību simptomiem, un ārstēšanas laikā viņi rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās ādas reakcijas. Ja parādās simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, Zebinix lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīvas terapijas lietošana (atbilstoši situācijai). Ja pacientiem ir bijušas šādas reakcijas, nekādā gadījumā viņiem nedrīkst atsākt ārstēšanu ar Zebinix.

## HLA-B\*1502 alēle - tradicionālās ķīniešu un taizemiešu un citās Āzijas izcelsmes populācijās

Konstatēts, ka HLA-B\*1502 tradicionālās ķīniešu un taizemiešu izcelsmes cilvēkiem ir cieši saistīta ar Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) risku ārstēšanas laikā ar karbamazepīnu. Eslikarbazepīna acetāta ķīmiskā uzbūve ir līdzīga karbamazepīna ķīmiskajai uzbūvei, un, iespējams, ka pacientiem ar pozitīvu HLA-B\*1502 pastāv SJS risks pēc terapijas ar eslikarbazepīna acetātu. HLA-B\*1502 nēsātāju izplatība tradicionālā ķīniešu un taizemiešu izcelsmes populācijā ir aptuveni 10%. Ja iespējams, pirms ārstēšanas sākšanas ar karbamazepīnu vai tam ķīmiski radniecīgām aktīvām vielām jānoskaidro, vai šiem cilvēkiem nav šīs alēles. Ja šādas etniskās izcelsmes pacientiem konstatē pozitīvu HLA-B\*1502 alēles testu, eslikarbazepīna acetāta lietošanu var apsvērt, ja ieguvumi pārsniedz risku. Ņemot vērā šīs alēles izplatību citās Āzijas populācijās (piem., vairāk kā 15% filipīniešu un malaiziešu populācijā), var apsvērt riska populācijas ģenētisko testēšanu uz HLA-B\*1502 klātbūtni.

## HLA-A\*3101 alēle - eiropiešu izcelsmes un japāņu populācijā

Daži dati liecina, ka HLA-A\*3101 ir saistīta ar paaugstinātu karbamazepīna izraisītu ādas nevēlamo blakusparādību, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) un toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN), zāļu izraisītu izsitumu ar eozinofiliju (DRESS) vai ne tik smagas akūtas ģeneralizētas eksantematozas pustulozes (AGEP) un makulopapulāru izsitumu risku eiropiešu izcelsmes cilvēkiem un japāņiem. HLA-A\*3101 alēles biežums ir ļoti atšķirīgs dažādās etniskās populācijās. HLA-A\*3101 alēles izplatība eiropiešu populācijā ir 2-5% un japāņu populācijā – aptuveni 10%.

HLA-A\*3101 alēles esamība var paaugstināt karbamazepīna izraisīto ādas reakciju (pārsvārā ne tik smagu) risku no 5,0% vispārējā populācijā līdz 26,0% eiropiešu izcelsmes cilvēkiem, turpretim tās trūkums var samazināt risku no 5,0% līdz 3,8%.

Nav pietiekami daudz datu, kas atbalstītu ieteikumu veikt HLA-A\*3101 skrīningu pirms ārstēšanas sākšanas ar karbamazepīnu vai tam ķīmiski radniecīgiem savienojumiem.

Ja zināms, ka eiropiešu vai japāņu izcelsmes pacientiem ir pozitīvs HLA-A\*3101 alēles tests, karbamazepīna vai tam ķīmiski radniecīgu savienojumu lietošanu var apsvērt, ja ieguvumi pārsniedz risku.

## Hiponatriēmija

Par hiponatriēmiju kā blakusparādību ziņots 1,5 % ar Zebinix ārstēto pacientu. Vairumā gadījumu hiponatriēmija ir asimptomātiska, taču to var pavadīt tādi klīniskie simptomi kā krampju pastiprināšanās, apjukums, samaņas traucējumi. Hiponatriēmijas biežums palielinājās līdz ar eslikarbazepīna acetāta devu. Pacienti ar esošu nieru slimību, kas izraisa hiponatriēmiju, vai pacientiem, kas tiek vienlaikus ārstēti ar zālēm, kas pašas var izraisīt hiponatriēmiju (piemēram, diurētiskiem līdzekļiem, desmopresīnu, karbamazepīnu), pirms ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu un tās laikā jākontrolē nātrija līmenis serumā. Nātrija līmenis serumā jānosaka arī tad, ja rodas hiponatriēmijas klīniskās pazīmes. Turklāt nātrija līmenis jānosaka arī standarta laboratoriskās izmeklēšanas laikā. Ja attīstās klīniski nozīmīga hiponatriēmija, eslikarbazepīna acetāta lietošana ir jāpārtrauc.

## PR intervāls

Klīniskos pētījumos ar eslikarbazepīna acetātu ir novērota PR intervāla pagarināšanās. Piesardzība jāievēro pacientiem ar medicīniskiem stāvokļiem (piemēram, zemu tiroksīna līmeni, sirds vadīšanas traucējumiem) vai lietojot vienlaikus zāles, kas saistītas ar PR intervāla pagarināšanos.

## Nieru darbības traucējumi

Ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība, un deva jāpielāgo atbilstoši kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar  $CL_{CR} < 30$  ml/min zāļu lietošana nav ieteicama, jo nav pietiekamas informācijas.

## Aknu darbības traucējumi

Tā kā ir maz klīnisko datu par pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un nav farmakokinētisko un klīnisko datu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem eslikarbazepīna acetāts jālieto piesardzīgi, un to nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Zebinix suspensija iekšķīgai lietošanai satur metilparahidroksibenzoātu (E218), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams vēlīnas), un sulfītus, kas reti var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas un bronhospazmas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

Eslikarbazepīna acetāts tiek plaši pārveidots par eslikarbazepīnu, kas tiek izvadīts galvenokārt glikuronidācijas veidā. *In vitro* eslikarbazepīns ir vājš CYP3A4 un UDF-glikuroniltransferāžu induktors. *In vivo* eslikarbazepīns uzrādīja inducējošu iedarbību uz zālēm, kas galvenokārt tiek eliminētas metabolisma ceļā ar CYP3A4 (t.i., simvastatīns) palīdzību. Tādējādi, lietojot vienlaicīgi ar eslikarbazepīna acetātu, var būt nepieciešams palielināt to zāļu devu, kas galvenokārt tiek metabolizētas ar CYP3A4 palīdzību. Eslikarbazepīnam *in vivo* var būt inducējoša iedarbība uz to zāļu metabolismu, kas tiek eliminētas galvenokārt konjugācijas ceļā, izmantojot UDP-glikuroniltransferāzes. Sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar Zebinix vai mainot devu, jauns enzīmu aktivitātes līmenis var tikt sasniegts 2 – 3 nedēļu laikā. Šī aizkavēšanās jāņem vērā, ja Zebinix lieto tieši pirms citiem zāļu līdzekļiem, kuru deva, lietojot vienlaikus ar Zebinix, ir jāpielāgo, vai kombinācijā ar šādām zālēm. Eslikarbazepīns inhibē CYP2C19. Tādējādi, lietojot vienlaikus lielas eslikarbazepīna acetāta devas un zāles, ko metabolizē galvenokārt CYP2C19 (t.i., fenitoīns), iespējama mijiedarbība.

## Mijiedarbība ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem

### *Karbamazepīns*

Veselu subjektu pētījumā 800 mg eslikarbazepīna acetāta vienreiz dienā un 400 mg karbamazepīna divreiz dienā vienlaicīga nozīmēšana izraisīja aktīvā metabolīta eslikarbazepīna iedarbības samazināšanos vidēji par 32%, ko, ļoti iespējams, radīja glikouronidācijas indukcija. Izmaiņas karbamazepīna vai tā metabolīta karbamazepīna epoksīda iedarbībā netika konstatētas. Pamatojoties uz individuālu atbildes reakciju, eslikarbazepīna acetāta devu var būt nepieciešams palielināt, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar karbamazepīnu. Pacientu pētījumu rezultāti liecina, ka vienlaicīga ārstēšana paaugstina šādu nevēlamo blakusparādību risku: diplopijas, koordinācijas traucējumu un reiboņa. Nevar izslēgt citu specifisku vienlaicīgas karbamazepīna un eslikarbazepīna acetāta lietošanas izraisītu nevēlamo blakusparādību riska pieaugumu.

### *Fenitoīns*

Pētījumā ar veseliem cilvēkiem 1200 mg eslikarbazepīna acetāta lietošana reizi dienā vienlaicīgi ar fenitoīnu izraisīja aktīvā metabolīta, eslikarbazepīna, iedarbības samazināšanos vidēji par 31 - 33%, ko ar vislielāko varbūtību izraisīja glikuronidācijas indukcija, un fenitoīna iedarbības palielināšanos par 31 – 35%, ko ar vislielāko varbūtību izraisīja CYP2C19 inhibīcija. Ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, eslikarbazepīna acetāta deva var būt jāpalielina, un fenitoīna deva var būt jāsamazina.

### *Lamotrigīns*

Glikuronidācija ir galvenais metabolisma ceļš gan eslikarbazepīnam, gan lamotrigīnam, un tādēļ paredzama mijiedarbība. Pētījumā, veseliem cilvēkiem lietojot 1200 mg eslikarbazepīna acetāta reizi dienā, konstatēta neliela vidēji izteikta farmakokinētiska mijiedarbība (lamotrigīna iedarbība samazinājās par 15%) starp eslikarbazepīna acetātu un lamotrigīnu, un līdz ar to devas pielāgošana nav nepieciešama. Taču mainības dēļ indivīdu vidū dažiem cilvēkiem šī ietekme var būt klīniski nozīmīga.

### *Topiramāts*

Pētījumā ar veseliem cilvēkiem, lietojot vienlaikus eslikarbazepīna acetātu pa 1200 mg reizi dienā un topiramātu, nozīmīgas eslikarbazepīna iedarbības pārmaiņas nekonstatēja, bet topiramāta iedarbība samazinājās par 18%, ar vislielāko varbūtību tas skaidrojams ar samazinātu topiramāta biopieejamību. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

### *Valproāts un levetiracetāms*

III fāzes pētījumu epileptisku pieaugušo pacientu vidū populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīga nozīmēšana ar valproātu vai levetiracetamu neietekmēja eslikarbazepīna iedarbību, bet tas netika apstiprināts tradicionālos mijiedarbības pētījumos.

### *Okskarbazepīns*

Eslikarbazepīna acetāta vienlaicīga lietošana ar okskarbazepīnu nav ieteicama, jo tas var izraisīt aktīvo metabolītu pārmērīgu iedarbību.

## Citas zāles

### *Perorālie kontracepcijas līdzekļi*

Lietojo ar eslikarbazepīna acetātu pa 1200 mg reizi dienā sievietēm, kuras lieto kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus, novērota levonorgestrela un etinilestradiola sistēmiskās ietekmes mazināšanās vidēji par 37% un 42%, domājams, CYP3A4 indukcijas dēļ. Tādēļ reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā ar Zebinix un līdz konkrētā menstruālā cikla beigām pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto piemērota kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### *Simvastatīns*

Veselu subjektu pētījumā konstatēja simvastatīna sistēmiskās iedarbības samazināšanos vidēji par 50%, nozīmējot vienlaicīgi ar 800 mg eslikarbazepīna vienreiz dienā, ko, ļoti iespējams, izraisīja CYP3A4 indukcija. Lietojot vienlaicīgi ar eslikarbazepīna acetātu, var būt nepieciešama simvastatīna devas palielināšana.

### *Rosuvastatīns*

Lietojot vienlaicīgi ar 1200 mg eslikarbazepīna acetāta vienu reizi dienā, veselām personām novēroja sistēmiskās iedarbības samazināšanos vidēji par 36 - 39%. Šīs samazināšanās mehānisms nav zināms, bet tas varētu būt saistīts vai nu tikai ar traucējumiem rosuvastatīna transportētāja aktivitātē, vai kombinācijā ar tā metabolisma indukciju. Tā kā saistība starp iedarbību un zāļu aktivitāti nav skaidra, ieteicama atbildes reakcijas uz terapiju (piemēram, holesterīna līmeņa) kontrole.

### *Varfarīns*

1200 mg eslikarbazepīna acetāta lietošana reizi dienā vienlaikus ar varfarīnu izraisīja nelielu (23%), bet statistiski nozīmīgu S-varfarīna ietekmes samazināšanos. Ietekmi uz R-varfarīna farmakokinētiku vai asinsreci nenovēroja. Taču, ņemot vērā, ka mijiedarbība cilvēku vidū var būt atšķirīga, pirmās nedēļas pēc varfarīna un eslikarbazepīna acetāta vienlaicīgas lietošanas sākšanas vai pārtraukšanas īpaša uzmanība jāpievērš INR kontrolei.

### *Digoksīns*

Pētījumā ar veseliem cilvēkiem, lietojot 1200 mg eslikarbazepīna acetāta reizi dienā, ietekme uz digoksīna farmakokinētiku nav konstatēta, kas liecina, ka eslikarbazepīna acetātam nepiemīt ietekme uz transportētāju P-glikoproteīnu.

### *Monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI)*

Ņemot vērā eslikarbazepīna acetāta strukturālo līdzību ar tricikliskajiem antidepresantiem, teorētiski ir iespējama mijiedarbība starp eslikarbazepīna acetātu un MAOI.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

#### Ar epilepsiju un pretepilepsijas līdzekļiem saistītais vispārējais risks

Pierādīts, ka ar epilepsiju slimojošo un pretepilepsijas līdzekļus lietojošo sieviešu pēcnācējiem anomāliju izplatība ir 2 – 3 reizes lielāka nekā aptuvenais biežums 3% vispārējā populācijā. Visbiežāk ziņots par lūpu šķeltni, kardiovaskulārām anomālijām un neirālās caurulītes defektiem. Visām sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras lieto pretepilepsijas līdzekļus, un jo īpaši sievietēm, kuras plāno grūtniecību un kurām ir grūtniecība, jāsniedz speciālista medicīniskais padoms par iespējamo risku auglim no pretepilepsijas līdzekļu lietošanas. Jāizvairās no pēkšņas pretepilepsijas zāļu lietošanas pārtraukšanas, jo tas var izraisīt krampju lēkmes, kas var radīt nopietnas sekas gan sievietei, gan nedzimušajam bērnam.

Kad vien iespējams, epilepsijas ārstēšanu grūtniecības laikā vēlams veikt ar monoterapiju, jo atkarībā no lietotajām pretepilepsijas zālēm vairāku pretepilepsijas zāļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu malformāciju risku nekā monoterapijas gadījumā.

Bērniem, kas dzimuši mātēm, kuras slimo ar epilepsiju un lieto pretepilepsijas līdzekļus, ir novēroti neuroattīstības traucējumi. Dati par eslikarbazepīna acetāta ietekmi uz šo risku nav pieejami.

### Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā eslikarbazepīna acetāta terapijas laikā ir jālieto efektīva kontracepcija. Eslikarbazepīna acetāts nelabvēlīgi mijiedarbojas ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem. Tādēļ ārstēšanas laikā un līdz konkrētā menstruālā cikla beigām pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto alternatīva, efektīva un droša kontracepcijas metode. Sievietes reproduktīvā vecumā ir jākonsultē par citu efektīvu kontracepcijas metožu lietošanu. Ir jālieto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode (piemēram, dzemdes spirāle) vai divi savstarpēji papildinoši kontracepcijas veidi, tostarp barjermetode. Izvēloties kontracepcijas metodi, katrā gadījumā ir jāizvērtē individuālie apstākļi, iesaistot sarunā pacienti.

### Ar eslikarbazepīnu saistītais risks

Informācija par eslikarbazepīna acetāta lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina par toksisku ietekmi uz vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu Fertilitāte). Risks cilvēkiem (tostarp nozīmīgas iedzimtas malformācijas, neiroattīstības traucējumi un cita veida toksiska iedarbība uz reprodukciju) nav zināms.

Eslikarbazepīna acetātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien pēc rūpīgas piemērotu alternatīvu ārstēšanas iespēju izvērtēšanas netiek atzīts, ka ieguvums atsver risku.

Ja sievietei, kura lieto eslikarbazepīna acetātu, iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību, Zebinix lietošana rūpīgi jāpārvērtē. Jālieto mazākā efektīvā deva un, ja iespējams, priekšroka dodama monoterapijai, vismaz pirmajos trijos grūtniecības mēnešos. Pacienti jāsniedz padoms par palielināta anomāliju riska iespējamību un jādod iespēja veikt prenatalo skrīningizmeklēšanu.

### *Uzraudzība un profilakse*

Pretepilepsijas līdzekļi var veicināt folskābes deficīta veidošanos, kas ir iespējams augļa anomāliju attīstību veicinošs faktors. Pirms grūtniecības un tās laikā ieteicams papildus lietot folskābi. Tā kā šīs papildterapijas efektivitāte nav pierādīta, specifisku prenatalu diagnostiku var piedāvāt pat sievietēm, kuras papildus lieto folskābi.

### *Jaundzimušais*

Zināts par pretepilepsijas līdzekļu izraisītiem asiņošanas traucējumiem jaundzimušajiem. Piesardzības nolūkā kā profilaktisks līdzeklis dažās pēdējās grūtniecības nedēļās un jaundzimušajam jāievada K1 vitamīns.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eslikarbazepīna acetāts/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka eslikarbazepīns izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam, tādēļ ārstēšanas laikā ar eslikarbazepīna acetātu bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

### Fertilitāte

Datu par eslikarbazepīna acetāta ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda fertilitātes traucējumus pēc ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Zebinix maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem var rasties reibonis, miegainība vai redzes traucējumi, īpaši sākot ārstēšanu. Tādēļ pacientiem jāpaskaidro, ka var būt traucētas viņu fiziskās un/vai psihiskās spējas, kas nepieciešamas mehānismu apkalpošanai un transportlīdzekļa vadīšanai, un ka viņiem nav ieteicams veikt šīs darbības, kamēr nav noskaidrots, vai viņu spējas nav traucētas.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos (papildterapija un monoterapija) ar eslikarbazepīna acetātu ārstēja 2434 pacientus ar parciāliem krampjiem (1983 pieaugušie pacienti un 451 pediatrikais pacients), un 51% šo pacientu radās nevēlamas blakusparādības.

Blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas un radās galvenokārt pirmajās ārstēšanas nedēļās ar eslikarbazepīna acetātu.

Zebinix konstatētais risks pārsvarā ir ar zāļu klasi saistīts, no devas atkarīgas nevēlamās blakusparādības. Visbiežākās placebo kontrolētos papildterapijas pētījumos pieaugušajiem epilepsijas pacientiem un aktīvi kontrolētā monoterapijas pētījumā, kurā salīdzināja eslikarbazepīna acetātu ar ilgstošas darbības karbamazepīnu, ziņotās nevēlamās reakcijas bija reibonis, miegainība, galvassāpes un slikta dūša. Vairums nevēlamo reakciju ziņotas <3% personu jebkurā terapijas grupā.

Pēcreģistrācijas periodā lietojot Zebinix, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SĀNBP), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Turpmākajā tabulā norādītas ar eslikarbazepīna acetātu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Nevēlamo blakusparādību klasifikācijai ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1.tabula. Ar Zebinix lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā

| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>             | <b>Ļoti bieži</b> | <b>Bieži</b>                        | <b>Retāk</b>                                                   | <b>Nav zināmi</b>                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b> |                   |                                     | Anēmija                                                        | Trombocitopēnija, leikopēnija                                                                                                                                                                                       |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>               |                   |                                     | Paaugstināta jutība                                            |                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>           |                   |                                     | Hipotireoze                                                    |                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>         |                   | Hiponatriēmija, samazināta ēstgriba | Elektrolītu līdzsvara traucējumi, dehidratācija, hipohlorēmija | Neatbilstošai ADH sekrēcijai līdzīgs sindroms ar letarģiju, sliktu dūšu, reiboni, plazmas (asins) osmolalitātes samazinājumu, vemšanu, galvassāpēm, apjukuma stāvokli un citām neiroloģiskām pazīmēm un simptomiem. |

|                                                                        |                      |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                                            |                      | Bezmiegs                                                                 | Psihotiski traucējumi, apātija, depresija, nervozitāte, uzbudinājums, aizkaitināmība, uzmanības deficīts/hiperaktivitātes sindroms, apjukums, garastāvokļa svārstības, raudāšana, psihomotorā aizture, nemiers                                                               |             |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       | Reibonis, miegainība | Galvassāpes, uzmanības traucējumi, trīce, ataksija, līdzsvara traucējumi | Koordinācijas traucējumi, atmiņas traucējumi, amnēzija, hipersomnija, sedācija, afāzija, disestēzija, distonija, letarģija, parosmija, smadzenīšu sindroms, krampji, perifēra neiropātija, nistagms, runas traucējumi, dizartrijs, dedzināšanas sajūta, parestēzija, migrēna |             |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                    |                      | Redzes dubultošanās, neskaidra redze                                     | Redzes traucējumi, oscilopsijas, binokulāro acu kustību traucējumi, acs hiperēmija                                                                                                                                                                                           |             |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b>                                      |                      | Reibonis                                                                 | Pavājināta dzirde, troksnis ausīs                                                                                                                                                                                                                                            |             |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                      |                      |                                                                          | Sirdsklauves, bradikardija                                                                                                                                                                                                                                                   |             |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                   |                      |                                                                          | Hipertensija (ieskaitot hipertensisko krīzi), hipotensija, ortostatiska hipotensija, pietvīkums, perifēra salšanas sajūta                                                                                                                                                    |             |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                      |                                                                          | Deguna asiņošana, sāpes krūtīs                                                                                                                                                                                                                                               |             |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                   |                      | Slikta dūša, vemšana, caureja                                            | Aizcietējumi, dispepsija, gastrīts, sāpes vēderā, sausa mute, nepatīkama sajūta vēderā, vēdera uzpūšanās, gingivīts, melēna, zobu sāpes                                                                                                                                      | Pankreatīts |

|                                                                         |  |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>                    |  |                                      | Aknu darbības traucējumi                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                      |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                    |  | Izsitumi                             | Alopēcija, sausa āda, hiperhidroze, eritēma, ādas bojājumi, nieze, alerģisks dermatīts                                                                                                                                                                                             | Toksiskā epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), angioneirotiskā tūska, nātrene |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                   |  |                                      | Mialģija, kaulu vielmaiņas traucējumi, muskuļu vājums, sāpes rokās un kājās                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                      |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>                         |  |                                      | Urīnceļu infekcija                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                      |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>              |  | Nespēks, gaitas traucējumi, astēnija | Nespēks, drebuļi, perifēra tūska                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
| <b>Izmeklējumi</b>                                                      |  | Ķermeņa masas palielināšanās         | Pazemināts asinsspiediens, samazināta ķermeņa masa, paaugstināts asinsspiediens, samazināts nātrija līmenis asinīs, samazināts hlorīdu līmenis asinīs, paaugstināts osteokalcīna līmenis, samazināts hematokrits, samazināts hemoglobīna līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis |                                                                                                                                                                      |
| <b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b> |  |                                      | Zāļu toksiska ietekme, kritieni, termiski apdegumi                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                      |

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### *Acu bojājumi un nervu sistēmas traucējumi*

Pacienti, kuri placebo kontrolētos pētījumos tiek vienlaikus ārstēti ar karbamazepīnu un eslikarbazepīna acetātu, novēroja šādas nevēlamās blakusparādības: redzes dubultošanās (11,4 %

pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 2,4 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu), koordinācijas traucējumi (6,7 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 2,7 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu) un reibonis (30,0 % pacientu, kas vienlaicīgi lietoja karbamazepīnu, 11,5 % pacientu, kas vienlaicīgi nelietoja karbamazepīnu), skatīt 4.5. apakšpunktu.

#### *PR intervāls*

Eslikarbazepīna acetāta lietošana ir saistīta ar PR intervāla pagarināšanos. Var rasties ar PR intervāla pagarināšanos saistītas blakusparādības (piemēram, AV blokāde, ģibonis, bradikardija).

#### *Ar zāļu klasi saistītas nevēlamās reakcijas*

Placebo kontrolētos pētījumos, īstenojot epilepsijas programmu ar eslikarbazepīna acetātu, reti sastopamas blakusparādības, piemēram, kaulu smadzeņu darbības nomākumu, anafilaktiskas reakcijas, sistēmas sarkano vilkēdi vai nopietnas sirds aritmijas, nenovēroja. Taču par tām ziņots, lietojot okskarbazepīnu, tādēļ nevar izslēgt to rašanos pēc ārstēšanas ar eslikarbazepīna acetātu.

Ir saņemti ziņojumi par samazinātu kaulu minerālo blīvumu, osteopēniju, osteoporozi un kaulu lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši lieto terapiju ar strukturāli līdzīgiem pretepilepsijas līdzekļiem – karbamazepīnu un okskarbazepīnu. Mehānisms, kas ietekmē kaulu vielmaiņu, nav noskaidrots.

#### Pediatriskā populācija

Placebo kontrolētos pētījumos, iekļaujot pacientus vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar daļējiem krampjiem (238 pacienti ārstēti ar eslikarbazepīna acetātu un 189 – ar placebo), 35,7 % ar eslikarbazepīna acetātu ārstēto pacientu un 19 % ar placebo ārstēto pacientu bija nevēlamas reakcijas. Visbiežākās nevēlamās reakcijas ar eslikarbazepīna acetātu ārstēto grupā bija diplopija (5,0 %), miegainība (8,0 %) un vemšana (4,6 %).

Eslikarbazepīna acetāta nevēlamo reakciju profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās. Vecuma grupā no 6 līdz 11 gadiem visbiežāk novērotās nevēlamās reakcijas vairāk nekā diviem ar eslikarbazepīna acetātu ārstētiem pacientiem bija diplopija (9,5 %), miegainība (7,4 %), reibonis (6,3 %), krampji (6,3 %) un slikta dūša (3,2 %); vecuma grupā no 12 līdz 18 gadiem – miegainība (7,4 %), vemšana (4,2 %), diplopija (3,2 %) un nogurums (3,2 %). Zebinix drošums 6 gadus veciem un jaunākiem bērniem vēl nav pierādīts.

Eslikarbazepīna acetāta drošuma profils pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem kopumā bija līdzīgs, izņemot uzbudinājumu (bieži, 1,3 %) un sāpes vēderā (bieži, 2,1 %), kas bija daudz biežāk bērniem nekā pieaugušajiem. Reibonis, miegainība, vertigo, astēnija, gaitas traucējumi, trīce, ataksija, līdzsvara traucējumi, neskaidra redze, caureja, izsitumi un hiponatriēmija bija retāk bērniem nekā pieaugušajiem. Par alerģisku dermatītu (retāk, 0,8 %) ziņoja tikai pediatriskā populācijā.

Ilgtermiņa drošuma dati pediatriskā populācijā, kas iegūti III fāzes pētījuma atklātā pagarinājumā, atbilda zināmajam zāļu drošuma profilam un nesaturēja jaunas drošuma apsvērumu atrades.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Pēc eslikarbazepīna acetāta pārdozēšanas novērotie simptomi galvenokārt ir saistīti ar centrālo nervu sistēmu (piemēram, visa veida krampju lēkmes, *status epilepticus*) un sirds darbības traucējumiem (piemēram, aritmijas). Specifisks antidots nav zināms. Ja nepieciešams, jāveic simptomātiska un

uzturoša ārstēšana. Ja nepieciešams, eslikarbazepīna acetāta metabolītus var efektīvi izvadīt ar hemodialīzes palīdzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, karboksamīda atvasinājumi, ATĶ kods: N03AF04

#### Darbības mehānisms

Precīzs eslikarbazepīna acetāta darbības mehānisms nav zināms. Taču *in vitro* veiktie elektrofizioloģijas pētījumi liecina, ka gan eslikarbazepīna acetāts, gan tā metabolīti stabilizē no sprieguma atkarīgo nātrija kanālu neaktīvo stāvokli, neļaujot tiem atgriezties aktivizētā stāvoklī un līdz ar to novēršot atkārtotu neironu „uzliesmojumu”.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Eslikarbazepīna acetāts un tā aktīvie metabolīti novērša krampju attīstību neklīniskos modeļos, kas liecina par iespējamu pretkrampju iedarbību cilvēka organismā. Cilvēkiem eslikarbazepīna acetāta farmakoloģiskā aktivitāte tiek realizēta galvenokārt ar aktīvā metabolīta eslikarbazepīna starpniecību.

#### Klīniskā efektivitāte

##### *Pieaugušie*

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāte papildterapijā ir pierādīta četros dubultmaskētos, placebo kontrolētos III fāzes pētījumos, kuros piedalījās 1703 nejaušināti pieauguši pacienti ar parciālu, pret ārstēšanu ar vienu līdz trim vienlaikus lietotiem pretepilepsijas līdzekļiem rezistentu epilepsiju. Šajos pētījumos nedrīkstēja vienlaikus lietot okskarbazepīnu un felbamātu. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 400 mg (tikai 301 un 302 pētījumā), 800 mg un 1200 mg devas vienu reizi dienā. Eslikarbazepīna acetāta 800 mg un 1200 mg lietošana reizi dienā nozīmīgi efektīvāk nekā placebo mazināja krampju biežumu 12 nedēļu balstterapijas laikā. Procentuālais pacientu daudzums, kam krampju biežums samazinājās par  $\geq 50\%$  (analizēts 1581 pacients), III fāzes pētījumos bija 19,3% placebo lietotājiem, 20,8% pacientiem, kas lietoja 400 mg eslikarbazepīna acetāta, 30,5% pacientiem, kas lietoja 800 mg eslikarbazepīna acetāta, un 35,3% pacientiem, kas lietoja 1200 mg eslikarbazepīna acetāta dienā.

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāte monoterapijā ir pierādīta dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā (ilgstošas darbības karbamazepīns) pētījumā 815 nejaušinātiem pieaugušajiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētiem parciāliem krampjiem. Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 800 mg, 1200 mg un 1600 mg vienreiz dienā. Aktīvo, salīdzinājumam izvēlēto zāļu – ilgstošas darbības karbamazepīna – devas bija 200 mg, 400 mg un 600 mg, lietojot divreiz dienā. Visas pētāmās personas bija nejaušinātas mazākās devas saņemšanai, un tikai tad, ja radās krampji, pētāmo personu devu palielināja līdz nākamajam līmenim. No 815 nejaušinātiem pacientiem 401 tika ārstēti ar eslikarbazepīna acetātu, lietojot vienreiz dienā [271 pacients (67,6%) turpināja lietot 800 mg devu, 70 pacienti (17,5%) turpināja lietot 1200 mg devu un 60 pacienti (15,0%) tika ārstēti ar 1600 mg devu]. Primārā efektivitātes analīzē, kurā no pētījuma izslēgtie pacienti tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas, 71,1% pētāmo personu eslikarbazepīna acetāta grupā un 75,6% pētāmo personu ilgstošas darbības karbamazepīna grupā tika klasificēti kā pacienti bez krampjiem 26 nedēļu novērtēšanas periodā (vidējā riska starpība -4,28%, 95% ticamības intervāls: [-10,30; 1,74]. 26 nedēļu novērtēšanas periodā novērotā ārstēšanas ietekme saglabājās ilgāk par vienu terapijas gadu, un 64,7% pētāmo personu eslikarbazepīna acetāta grupā un 70,3% ilgstošas darbības karbamazepīna grupā tika klasificēti kā pacienti bez krampjiem (vidējā riska starpība -5,46%, 95% ticamības intervāls: [-11,88; 0,97]. Neveiksmīgas ārstēšanas (krampju riska) analīzē, pamatojoties uz laika līdz gadījumam analīzi (Kaplana-Meijera analīze un Cox regresija), Kaplana-Meijera analīzē aprēķinātie krampju riska rādītāji

novērtējuma perioda beigās bija 0,06, lietojot karbamazepīnu, un 0,12, lietojot eslikarbazepīna acetātu, bet viena gada beigās bija papildus riska paaugstināšanās līdz 0,11, lietojot karbamazepīnu, un 0,19, lietojot eslikarbazepīna acetātu ( $p=0,002$ ).

Pēc viena gada pētāmo personu varbūtība pārtraukt pētījumu nevēlamo blakusparādību vai neefektivitātes dēļ bija 0,26 eslikarbazepīna acetāta grupā un 0,21 ilgstošas darbības karbamazepīna grupā.

Eslikarbazepīna acetāta efektivitāti, pārejot uz monoterapiju, novērtēja divos dubultmaskētos, nejaušinātos, kontrolētos pētījumos 365 pieaugušiem pacientiem ar parciāliem krampjiem.

Eslikarbazepīna acetātu pārbaudīja, lietojot 1200 mg un 1600 mg devas vienreiz dienā. Bezkrampju rādītāji visā 10 nedēļu monoterapijas periodā bija attiecīgi 7,6% (1600 mg) un 8,3% (1200 mg) vienā pētījumā un 10,0% (1,600 mg) un 7,4% (1200 mg) otrā pētījumā.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot to papildterapijas veidā parciālu krampju ārstēšanai gados vecākiem pacientiem, tika izvērtēta vienā nekontrolētā, 26 nedēļas ilgā pētījumā 72 gados vecākiem (vecums  $\geq 65$  gadi) cilvēkiem. Datu analīze liecina, ka nevēlamu reakciju sastopamība šajā populācijā (65,3%) ir līdzīga sastopamībai vispārējā populācijā, kas piedalījās dubultaklajos epilepsijas pētījumos (66,8%). Visbiežāk sastopamās individuālās nevēlamās reakcijas bija reibonis (12,5% personu), miegainība (9,7%), nogurums, krampji un hiponatriēmija (katrs 8,3%), nazofaringīts (6,9%) un augšējo elpceļu infekcija (5,6%). Kopumā 26 nedēļu ārstēšanas periodu pabeidza 50 personas no 72 personām, kas uzsāka pētījumu, kas atbilst ārstēšanas turpināšanas rādītājam 69,4% (informāciju par lietošanu gados vecākiem cilvēkiem skatīt 4.2. apakšpunktā). Pieejamie dati par monoterapijas shēmu gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežoti. Tikai dažas pētāmās personas ( $n=27$ ), kas vecākas par 65 gadiem, monoterapijas pētījumā tika ārstētas ar eslikarbazepīna acetātu.

#### *Pediatriskā populācija*

Eslikarbazepīna acetāta drošums un efektivitāte, lietojot to papildterapijas veidā parciālu krampju ārstēšanai bērniem, tika izvērtēta vienā II fāzes pētījumā bērniem vecumā no 6 līdz 16 gadiem ( $n=123$ ) un vienā III fāzes pētījumā bērniem vecumā no 2 līdz 18 gadiem ( $n=304$ ). Abi pētījumi bija dubultakli un placebo kontrolēti ar uzturošās terapijas ilgumu attiecīgi 8 nedēļas (208 pētījumā) un 12 nedēļas (305 pētījumā). Pētījums 208 ietvēra 2 papildu secīgus ilgtermiņa atklātus pagarinājumus (1 gads II daļā un 2 gadi III daļā, bet pētījums 305 ietvēra 4 secīgus ilgtermiņa atklātus pagarinājuma periodus (1 gads II, III, IV daļā un 2 gadi V daļā). Pārbaudīja eslikarbazepīna acetāta devas 20 un 30 mg/kg dienā, līdz maksimālajai devai 1200 mg dienā. Mērķa deva bija 30 mg/kg dienā pētījumā 208 un 20 mg/kg dienā pētījumā 305. Devas var pielāgot, pamatojoties uz panesamību un atbildes reakciju uz ārstēšanu.

II fāzes pētījuma dubultaklajā periodā efektivitātes novērtējums bija sekundārais mērķis. Standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz uzturošajam periodam pēc mazāko kvadrātu metodes bija nozīmīgi ( $p<0,001$ ) lielāka, lietojot eslikarbazepīna acetātu, (-34,8 %) salīdzinājumā ar placebo (-13,8 %). Četrdesmit diviem (50,6 %) pacientiem eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 10 pacientiem (25,0 %) placebo grupā bija atbildes reakcija (standartizētā krampju biežuma samazināšanās  $\geq 50\%$ ), kas bija nozīmīga atšķirība ( $p=0,009$ ).

III fāzes pētījuma dubultaklajā periodā standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās pēc mazāko kvadrātu metodes, lietojot eslikarbazepīna acetātu, (-18,1 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) atšķīrās no placebo (-8,6 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli), bet nebija statistiski nozīmīga ( $p=0,2490$ ). Četrdesmit vienam (30,6 %) pacientam eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 40 pacientiem (31,0 %) placebo grupā bija atbildes reakcija (standartizētā krampju biežuma samazināšanās  $\geq 50\%$ ), kas nebija nozīmīga atšķirība ( $p=0,9017$ ). III fāzes pētījumā tika veikta *post-hoc* apakšgrupu analīze sadalījumā pēc vecuma un vecākiem par 6 gadiem, kā arī sadalījumā pēc devas. No bērniem, vecākiem par 6 gadiem, 36 pacientiem (35,0 %) eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar 29 pacientiem (30,2 %) placebo grupā, bija atbildes reakcija ( $p=0,4759$ ), un standartizētā krampju biežuma vidējā samazināšanās pēc mazāko kvadrātu metodes bija lielāka

eslikarbazepīna acetāta grupā, salīdzinot ar placebo (-24,4 %, salīdzinot ar -10,5 %). Taču 13,9 % atšķirība nebija statistiski nozīmīga ( $p = 0,1040$ ). Kopā 39 % pacientiem pētījumā 305 deva tika titrēta līdz maksimālajai iespējamajai devai (30 mg/kg dienā). No tiem, izslēdzot 6 gadus vecus un jaunākus pacientus, 14 (48,3 %) un 11 (30,6 %) pacientiem attiecīgi eslikarbazepīna acetāta un placebo grupā bija atbildes reakcija ( $p = 0,1514$ ). Lai gan šīs *post-hoc* apakšgrupu analīzes robustums ir ierobežots, dati liecina, ka iedarbības apjoms ir atkarīgs no vecuma un devas.

III fāzes pētījuma (ITT kopa  $n = 225$ ) secīgajā 1 gada atklātajā pagarinājumā (II daļa) kopējais atbildes rādītājs bija 46,7% (stabili palielinoties no 44,9% (1.-4. nedēļa) līdz 57,5% (> 40 nedēļām)). Kopējais standartizētais krampju vidējais biežums bija 6,1 (samazinoties no 7,0 (1.-4. nedēļa) līdz 4,0 (> 40 nedēļām), izraisot relatīvas izmaiņas ar mediānu -46,7% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli). Relatīvo izmaiņu mediāna bija lielāka iepriekšējā placebo grupā (-51,4%), nekā iepriekšējā ESL (eslikarbazepīna) grupā (-40,4%). Pacientu ar paasinājumu (palielināšanās par  $\geq 25\%$ ) procentuālais īpatsvars salīdzinājumā ar sākotnējo periodu bija 14,2%.

3 secīgos atklātos pagarinājumos (ITT kopa  $n = 148$ ) kopējais atbildes rādītājs bija 26,6%, salīdzinot ar III-V daļas sākotnējo stāvokli (t.i., II daļas pēdējās 4 nedēļas). Kopējais standartizētais krampju vidējais biežums bija 2,4 (izraisot relatīvas izmaiņas ar mediānu -22,9% salīdzinājumā ar III-V daļas sākotnējo stāvokli). Kopējās relatīvās samazināšanās mediāna I daļā bija lielāka pacientiem, kuri ārstēti ar ESL (-25,8%) nekā pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (-16,4%). Pacientu ar paasinājumu (palielināšanās par  $\geq 25\%$ ) kopējais procentuālais īpatsvars salīdzinājumā ar III-V daļas sākotnējo stāvokli bija 25,7%.

No 183 pacientiem, kuri pabeidza dalību pētījuma I un II daļā, 152 pacienti tika iekļauti III daļā. No tiem 65 pacienti saņēma ESL un 87 pacienti saņēma placebo pētījuma dubultaklājā periodā. 14 pacienti (9,2%) pabeidza atklāto ārstēšanu ar ESL visā V daļā. Biežākais dalības pārtraukšanas iemesls visas pētījuma daļās bija sponsora pieprasījums (30 pacienti III daļā [19,7% pacientu, kas bija iekļauti III daļā], 9 - IV daļā [9,6% pacientu, kas bija iekļauti IV daļā] un 43 - V daļā [64,2% pacientu, kas bija iekļauti V daļā]).

Ņemot vērā atklātu nekontrolētu datu ierobežojumus, pētījuma atklātajās daļās kopumā saglabājās ilgtermiņa atbildes reakcija uz eslikarbazepīna acetātu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Zebinix vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās epilepsijas ar parciāliem krampjiem ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Eslikarbazepīna acetāts tiek plaši pārveidots par eslikarbazepīnu. Pēc perorālas lietošanas eslikarbazepīna acetāta līmenis plazmā parasti paliek zem noteikšanas robežas. Eslikarbazepīna  $C_{max}$  ir 2–3 h pēc devas lietošanas ( $t_{max}$ ). Bioloģisko pieejamību var uzskatīt par augstu, jo urīnā konstatēto metabolītu daudzums atbilda vairāk nekā 90% eslikarbazepīna acetāta devas.

### Izkliede

Eslikarbazepīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir relatīvi neliela (< 40%) un nav atkarīga no koncentrācijas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka varfarīna, diazepāma, digoksīna, fenitoīna un tolbutamīda klātbūtne neatstāja nozīmīgu ietekmi uz saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām. Eslikarbazepīna klātbūtne varfarīna, diazepāma, digoksīna, fenitoīna un tolbutamīda saistīšanos nozīmīgi neietekmēja.

### Biotransformācija

Eslikarbazepīna acetāts tiek ātri un plaši biotransformēts par tā galveno metabolītu eslikarbazepīnu hidrolītiska pirmā loka metabolisma veidā. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 4 – 5 dienām, lietojot zāles vienu reizi dienā, kas atbilst efektīvam pusperiodam 20 – 24 h. Pētījumos ar veselīgiem cilvēkiem un pieaugušiem epilepsijas slimniekiem šķietamais eslikarbazepīna pusperiods bija attiecīgi 10 – 20 h un 13 – 20 h. Mazāk nozīmīgi metabolīti plazmā ir R-likarbazepīns un okskarbazepīns, kam pierādīta aktivitāte, kā arī eslikarbazepīna acetāta konjugāti ar glikuronskābi, eslikarbazepīns, R-likarbazepīns un okskarbazepīns.

Eslikarbazepīna acetāts neietekmē savu metabolismu vai klīrensu.

Eslikarbazepīns ir vājš CYP3A4 induktors, un tam ir CYP2C19 inhibējošas īpašības (kā norādīts 4.5. apakšpunktā).

Eslikarbazepīna pētījumos ar svaigiem cilvēka hepatocītiem novērota neliela UGT1A1 mediētas glikuronidēšanas indukcija.

### Eliminācija

Eslikarbazepīna acetāta metabolīti no sistēmiskās asinsrites tiek izvadīti galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm nemainītā un glikuronīdu konjugātu veidā. Kopumā eslikarbazepīns un tā glikuronīds veido vairāk nekā 90% no kopējā metabolītu daudzuma, kas izdalās ar urīnu, aptuveni divas trešdaļas nemainītā veidā un viena trešdaļa glikuronīda konjugāta veidā.

### Linearitāte/nelinearitāte

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika ir lineāra un proporcionāla devai 400–1200 mg diapazonā gan veselīgiem cilvēkiem, gan pacientiem.

### Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu >60 ml/min eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiskās īpašības nemainās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta metabolīti no sistēmiskās asinsrites tiek izvadīti galvenokārt ekskrēcijas veidā caur nierēm. Pētījums pieaugušajiem pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem liecināja, ka klīrenss ir atkarīgs no nieru darbības. Ārstēšanas laikā ar Zebinix devas pielāgošana ieteicama pacientiem, pieaugušajiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kam kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Bērniem vecumā no 2 līdz 6 gadiem eslikarbazepīna acetāta lietošana nav ieteicama. Šajā vecumā eliminācijas procesa iekšējā aktivitāte vēl nav nobriedusi.

Eslikarbazepīna acetāta metabolītus no plazmas var izvadīt ar hemodialīzi.

### Aknu darbības traucējumi

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika un metabolisms tika vērtēts veselīgiem cilvēkiem un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pēc vairāku devu iekšķīgas lietošanas. Vidēji smagi aknu darbības traucējumi eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiku neietekmēja. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Eslikarbazepīna acetāta farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēta.

### Dzimums

Pētījumi, kas veikti veselīgiem cilvēkiem un pacientiem, liecināja, ka dzimums eslikarbazepīna acetāta farmakokinētiku neietekmē.

### **Pediatriskā populācija**

Līdzīgi, kā tas ir pieaugušajiem, eslikarbazepīna acetāts bērniem intensīvi tiek pārvērsts eslikarbazepīnā. Eslikarbazepīna acetāta līmenis plazmā pēc iekšķīgas lietošanas parasti saglabājas zem kvantitatīvi nosakāmās robežas. Eslikarbazepīna  $C_{max}$  tiek sasniegta 2-3 stundas pēc devas lietošanas ( $t_{max}$ ). Ķermeņa masai tika atklāta ietekme uz izkļādes tilpumu un klīrensu. Turklāt nevar izslēgt no ķermeņa masas neatkarīgu vecuma ietekmi uz klīrensu, īpaši jaunākajā vecuma grupā (2-6 gadi).

#### **Bērni 6 gadu vecumā un jaunāki**

Populācijas farmakokinētikas dati liecina, ka 2-6 gadu vecu bērnu apakšgrupā nepieciešamas devas 27,5 mg/kg dienā un 40 mg/kg dienā, lai panāktu iedarbību, kas līdzvērtīga terapeitiskām devām 20 un 30 mg/kg dienā, un bērniem, vecākiem par 6 gadiem.

#### **Bērni, vecāki par 6 gadiem**

Populācijas farmakokinētikas dati liecina, ka bērniem, vecākiem par 6 gadiem, lietojot 20 un 30 mg/kg dienā, novēro līdzīgu eslikarbazepīna iedarbību kā pieaugušajiem, lietojot attiecīgi 800 un 1200 mg eslikarbazepīna acetāta vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Pētījumos ar dzīvniekiem novērotās nevēlamās reakcijas radās pie iedarbības līmeņa, kas bija nozīmīgi zemāks par eslikarbazepīna (eslikarbazepīna acetāta galvenā un farmakoloģiski aktīvā metabolīta) klīniskās iedarbības līmeni. Tādējādi, pamatojoties uz salīdzinošu iedarbību, drošuma robežas nav noteiktas.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām konstatēja nefrotoksicitātes pierādījumus, bet tos nekonstatēja pētījumos ar pelēm vai suņiem, un tas atbilst spontānas hroniskas progresējošas nefropātijas paasinājumam šai sugai.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pelēm un žurkām novēroja aknu centrilobulāru hipertrofiju un kancerogenitātes pētījumā ar pelēm novēroja palielinātu aknu audzēju sastopamību; šīs atrades atbilst aknu mikrosomu enzīmu indukcijai – ietekme, kas nav novērota pacientiem, kuri saņem eslikarbazepīna acetātu.

#### **Pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem**

Atkārtotu devu pētījumos ar juvenīliem suņiem toksicitātes profils bija līdzīgs pieaugušajiem dzīvniekiem novērotajam toksicitātes profilam. 10 mēnešu ilgā perorālas lietošanas pētījumā novēroja kaulu minerālvielu satura, kaulu apvidus un/vai kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanos lumbālajos skriemeļos un/vai augšstila kaulā, lietojot mātītēm lielas devas, kas bija zemākas par eslikarbazepīna klīniskajām devām bērniem.

Genotoksicitātes pētījumi ar eslikarbazepīna acetātu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurku mātītēm novēroja fertilitātes traucējumus. Fertilitātes pētījumos ar pelēm novērotā implantācijas un dzīvo embriju skaita samazināšanās var arī liecināt par ietekmi uz sieviešu fertilitāti, taču dzelteno ķermeņu skaits netika vērtēts. Eslikarbazepīna acetāts nebija teratogēns žurkām vai trušiem, bet izraisīja skeleta anomālijas pelēm. Embriotoksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un trušiem, lietojot mātītēm toksiskas devas, novēroja pārkaulošanās aizkavēšanos, samazinātu augļa masu un nelielu skeleta un iekšējo orgānu anomāliju skaita palielināšanos. Peri/postnatālos pētījumos ar pelēm un žurkām novēroja F1 pēcnācēju paaudzes seksuālās attīstības aizkavēšanos.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Ksantāna sveķi (E415)

Makrogola-100 stearāts

Metilparahidroksibenzoāts (E218)

Saharīna nātrijs (E954)

Mākslīgais tutti-frutti aromatizētājs (satur maltodekstrīnu, propilēnglikolu, dabīgo un mākslīgo aromatizētāju un akācijas sveķus (E414))

Maskējošais aromatizētājs (satur propilēnglikolu, ūdeni un dabīgo un mākslīgo aromatizētāju)

Attīrīts ūdens.

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas: 2 mēneši

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Dzintarkrāsas stikla pudeles ar ABPE bērniem neatveramu vāciņu, kurās ir 200 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai un kas ir ievietotas kartona kastītēs. Katra kartona kastīte satur 10 ml polipropilēna graduētu šļirci, kā arī kopolimēra iespiežamu pudeles adapteri.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, SA

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugāle

tālr.: +351 22 986 61 00

fakss: +351 22 986 61 99

e-pasts: info@bial.com

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/024

## **9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2009. gada 21. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 22. janvāris

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I) KURŠ(-I), ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kastīte pa 20 vai 60 tabletēm**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zebinix 200 mg tabletes  
Eslicarbazepine acetate

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 200 mg eslikarbazepīna acetāta.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

20 tabletes  
60 tabletes

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/021 20 tabletes - PVH/Al blisteris  
EU/1/09/514/022 60 tabletes - PVH/Al blisteris

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

zebinix 200 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                         |
|-------------------------|
| <b>PVH/Al blisteris</b> |
|-------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

Zebinix 200 mg tabletes  
Eslicarbazepine acetate

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

BIAL

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**ABPE pudeļu kastīte un ABPE pudeles pa 60 tabletēm**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zebinix 200 mg tabletes  
Eslicarbazepine acetate

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 200 mg eslikarbazepīna acetāta.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/023

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

zebinix 200 mg

(tikai uz ārējā iepakojuma)

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

(tikai uz ārējā iepakojuma)

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

Kastītes pa 7, 14 vai 28 tabletēm

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zebinix 400 mg tabletes  
Eslicarbazepine acetate

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 400 mg eslikarbazepīna acetāta.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 tabletes  
14 tabletes  
28 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/001 7 tabletes - Al/Al blisteris  
EU/1/09/514/002 14 tabletes - Al/Al blisteris  
EU/1/09/514/003 28 tabletes - Al/Al blisteris  
EU/1/09/514/004 7 tabletes - PVH/Al blisteris  
EU/1/09/514/005 14 tabletes - PVH/Al blisteris  
EU/1/09/514/006 28 tabletes - PVH/Al blisteris

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

zebinix 400 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                     |
|-------------------------------------|
| Al/Al blisteris<br>PVH/Al blisteris |
|-------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

Zebinix 400 mg tabletes  
Eslicarbazepine acetate

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

BIAL

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kastīte pa 30 vai 60 tabletēm**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zebinix 600 mg tabletes  
Eslicarbazepine acetate

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 600 mg eslikarbazepīna acetāta.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 tabletes  
60 tabletes

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/007 30 tabletes - Al/Al blisteris  
EU/1/09/514/008 60 tabletes - Al/Al blisteris  
EU/1/09/514/009 30 tabletes - PVH/Al blisteris  
EU/1/09/514/010 60 tabletes - PVH/Al blisteris

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

zebinix 600 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                     |
|-------------------------------------|
| Al/Al blisteris<br>PVH/Al blisteris |
|-------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

Zebinix 600 mg tabletes  
Eslicarbazepine acetate

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

BIAL

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**ABPE pudeļu kastīte un ABPE pudeles pa 90 tabletēm**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zebinix 600 mg tabletes  
Eslicarbazepine acetate

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 600 mg eslikarbazepīna acetāta.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

90 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/011

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

zebinix 600 mg

(tikai uz ārējā iepakojuma)

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

(tikai uz ārējā iepakojuma)

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kastīte pa 20, 30, 60 vai 90 tabletēm**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zebinix 800 mg tabletes  
Eslicarbazepine acetate

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 800 mg eslikarbazepīna acetāta.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

20 tabletes  
30 tabletes  
60 tabletes  
90 tabletes

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/012 20 tabletes - Al/Al blisteris  
EU/1/09/514/013 30 tabletes - Al/Al blisteris  
EU/1/09/514/014 60 tabletes - Al/Al blisteris  
EU/1/09/514/015 90 tabletes - Al/Al blisteris  
EU/1/09/514/016 20 tabletes - PVH/Al blisteris  
EU/1/09/514/017 30 tabletes - PVH/Al blisteris  
EU/1/09/514/018 60 tabletes - PVH/Al blisteris  
EU/1/09/514/019 90 tabletes - PVH/Al blisteris

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

zebinix 800 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                     |
|-------------------------------------|
| Al/Al blisteris<br>PVH/Al blisteris |
|-------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

Zebinix 800 mg tabletes  
Eslicarbazepine acetate

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

BIAL

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**ABPE pudeļu kastīte un ABPE pudeles pa 90 tabletēm**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zebinix 800 mg tabletes  
Eslicarbazepīne acetate

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 800 mg eslikarbazepīna acetāta.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

90 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/020

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

zebinix 800 mg

(tikai uz ārējā iepakojuma)

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

(tikai uz ārējā iepakojuma)

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

Ārējais iepakojums vairāku kastīšu iepakojumam (ar blue box)

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zebinix 800 mg tabletes  
Eslicarbazepine acetate

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 800 mg eslikarbazepīna acetāta.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 180 (2 iepakojumi pa 90) tabletes.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)</b> |
|------------------------------------------------|

EU/1/09/514/025-026

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|---------------------------|

Sēr.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA</b> |
|---------------------------------|

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU</b> |
|-------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ</b> |
|--------------------------------------|

zebinix 800 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS</b> |
|--------------------------------------------------|

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

(tikai uz ārējā iepakojuma)

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****Starpiepakojums vairāku kastīšu iepakojumam (bez blue box)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zebinix 800 mg tabletes  
Eslicarbazepine acetate

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 800 mg eslikarbazepīna acetāta.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

90 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)</b> |
|------------------------------------------------|

EU/1/09/514/025-026

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|---------------------------|

Sēr.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA</b> |
|---------------------------------|

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU</b> |
|-------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ</b> |
|--------------------------------------|

zebinix 800 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Ārējā kastīte/pudele**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zebinix 50 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai  
Eslicarbazepine acetate

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 50 mg eslikarbazepīna acetāta.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur metilparahidroksibenzoātu (E218) un sulfītus.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Suspensija iekšķīgai lietošanai

200 ml pudele  
Perorāla šļirce (10 ml) (tikai uz ārējā iepakojuma)

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas sakratīt.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz  
Pēc pirmās atvēršanas suspensiju iekšķīgai lietošanai var lietot līdz 2 mēnešus.  
Atvēršanas datums ---/---/---

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/514/024

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

zebinix 50 mg/ml

(tikai uz ārējā iepakojuma)

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:  
(tikai uz ārējā iepakojuma)

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Zebinix 200 mg tabletes**

Eslicarbazepine acetate

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiņiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Zebinix un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zebinix lietošanas
3. Kā lietot Zebinix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zebinix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Zebinix un kādam nolūkam tās lieto**

Zebinix satur aktīvo vielu eslikarbazepīna acetātu.

Zebinix pieder pie zāļu grupas, ko sauc par pretepilepsijas līdzekļiem. Tos izmanto epilepsijas (stāvokļa, kura gadījumā raksturīgi atkārtoti krampji vai lēkmes) ārstēšanai.

Zebinix lieto:

- vienu pašu (monoterapija) pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju;
- kopā ar citām pretepilepsijas zālēm (papildterapija) pieaugušiem, pusaudžiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kuriem ir krampji, kas ietekmē vienu galvas smadzeņu daļu (parciāli krampji). Pēc šiem krampjiem var rasties visas galvas smadzenes ietekmējoši krampji, vai arī šāds stāvoklis (sekundāra ģeneralizācija) var neiestāties.

Zebinix ārsts Jums dod, lai mazinātu krampju lēkmju biežumu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Zebinix lietošanas**

**Nelietojiet Zebinix šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret eslikarbazepīna acetātu, citiem karboksamīda atvasinājumiem (piemēram, karbamazepīnu vai okskarbazepīnu - zālēm, ko izmanto epilepsijas ārstēšanai) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir noteikta veida sirds ritma traucējumi (otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde).

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Zebinix lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu:

- ja Jums ir pūšļi uz ādas un/vai gļotādām vai ādas un/vai gļotādu atslāņošanās, izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, acu plakstiņu, rīkles vai mēles pietūkums. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes;
- ja Jums ir apjukums, vērojama krampju pastiprināšanās vai samaņas traucējumi, kas var liecināt par zemu sāļu līmeni asinīs.

Lūdzu, pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Jūsu ārstam var būt jāpielāgo deva. Zebinix nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu nieru slimību;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Zebinix nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem;
- ja Jūs lietojat kādas zāles, kas var izraisīt novirzes EKG (elektrokardiogrammā), ko dēvē par PR intervāla pagarināšanos. Ja neesat drošs, vai zāles, kuras Jūs lietojat, varētu radīt šādu ietekmi, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirds mazspēja vai sirdslēkme, vai ir jebkādi sirds ritma traucējumi;
- ja Jums ir krampji, kas sākas ar plašu, abas galvas smadzeņu puses aptverošu elektrisku izlādi.

Nelielam skaitam ar pretepilepsijas līdzekļiem ārstēto cilvēku ir bijušas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību. Ja Jums jebkurā brīdī Zebinix lietošanas laikā rodas šādas domas, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Zebinix var Jums izraisīt reiboni un/vai miegainību, īpaši ārstēšanas sākumā. Esiet īpaši uzmanīgs, lai Zebinix lietošanas laikā izvairītos no nejaušām traumām, piemēram, kritieniem.

Ievērojiet īpašu piesardzību Zebinix lietošanas laikā:

pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja Zebinix, ziņots par nopietnām un iespējami dzīvībai bīstamām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS).

Ja Jums parādās nopietni izsitumi vai citi ādas simptomi (skatīt 4. punktu), nekavējoties pārtrauciet Zebinix lietošanu un sazinieties ar ārstu vai meklējiet medicīnisko palīdzību.

Tradicionālās ķīniešu izcelsmes vai taizemiešu izcelsmes pacientiem nopietnu, ar karbamazepīnu vai ar tam ķīmiski radniecīgu savienojumu saistītu ādas reakciju risku var paredzēt, pārbaudot šo pacientu asins paraugu. Jūsu ārsts, ja nepieciešams, ieteiks veikt asins analīzi pirms Zebinix lietošanas.

## **Bērni**

Zebinix nedrīkst lietot 6 gadus veciem un jaunākiem bērniem.

## **Citas zāles un Zebinix**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams, ja gadījumā kādas no tām ietekmē Zebinix iedarbību vai Zebinix ietekmē šo zāļu iedarbību.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat:

- fenitoīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai), jo Jums var būt jāpielāgo šo zāļu deva.
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai), jo Jūsu devu var būt nepieciešams pielāgot, un biežāk var rasties šādas nevēlamas Zebinix blakusparādības: redzes dubultošanās, koordinācijas traucējumi un reibonis;
- hormonālos kontracepcijas līdzekļus (piemēram, iekšķīgi lietojama kontracepcijas tablete), jo Zebinix var samazināt to efektivitāti;
- simvastatīnu (zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai), jo Jūsu devu var būt nepieciešams pielāgot;
- rosuvastatīnu – zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- asinis šķidrinošu līdzekli – varfarīnu;
- monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI) antidepressantus;
- nelietojiet okskarbazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai) vienlaikus ar Zebinix, jo nav zināms, vai šo zāļu vienlaicīga lietošana ir droša.

Padomu par kontracepciju skatīt punktā „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, Zebinix lietošana nav ieteicama, jo Zebinix iedarbība uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma.

Ja Jūs plānojat grūtniecību, pirms pārtraucat izmantot kontracepciju un pirms Jums iestājas grūtniecība, konsultējieties ar ārstu. Ārsts var izlemt nomainīt Jūsu zāles.

Dati par eslikarbazepīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi liecina par palielinātu iedzimtu defektu un neuroattīstības (smadzeņu attīstības) risku bērniem, kas dzimuši sievietēm, kuras lieto pretepilepsijas līdzekļus, it īpaši, ja vienlaicīgi ir lietotas vairāk nekā viena veida pretepilepsijas zāles.

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nekavējoties paziņojiet to ārstam. Jūs nedrīkstat pārtraukt lietot zāles, kamēr neesat apspriedusi to ar ārstu. Pārtraucot lietot zāles bez konsultēšanās ar ārstu, var rasties krampju lēkmes, kas var būt bīstamas Jums un Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts var izlemt nomainīt Jūsu zāles.

Ja Jūs esat sieviete vecumā, kurā Jums var būt bērni, un neplānojat grūtniecību, Zebinix terapijas laikā Jums ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Zebinix var ietekmēt hormonālo kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kontracepcijas tablešu, darbību un padarīt tās mazāk efektīvas grūtniecības novēršanā. Tādēļ ieteicams, lai Zebinix lietošanas laikā Jūs izmantotu citus drošas un efektīvas kontracepcijas veidus. Konsultējieties ar ārstu, kurš ar Jums apspriedīs vispiemērotākās kontracepcijas veidu, kuru lietot Zebinix lietošanas laikā. Ja pārtraucat ārstēšanu ar Zebinix, Jums ir jāturpina lietot efektīva kontracepcija līdz pašreizējā menstruālā cikla beigām.

Lietojot Zebinix grūtniecības laikā, Jūsu bērnam tūlīt pēc piedzimšanas pastāv arī asiņošanas risks. Ārsts var iedot Jums un Jūsu bērnam zāles, lai to novērstu.

Zebinix lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. Nav zināms, vai zāles izdalās mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Zebinix var Jums izraisīt reiboni, miegainību un ietekmēt Jūsu redzi, īpaši ārstēšanas sākumā. Ja Jums rodas šie simptomi, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet ierīces un neapkalpojiat mehānismus.

## **3. Kā lietot Zebinix**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Pieaugušie

#### *Deva, uzsākot ārstēšanu*

400 mg vienu reizi dienā vienu vai divas nedēļas, pēc tam tiek veikta devas palielināšanas līdz balstdevai. Jūsu ārsts izlems, vai Jums šī deva jālieto vienu vai divas nedēļas.

#### *Balstdeva*

Parastā balstdeva ir 800 mg reizi dienā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz Zebinix, devu var palielināt līdz 1200 mg reizi dienā. Ja Jūs lietojat Zebinix vienu pašu, ārsts var apsvērt Jums piemērotākas devas lietošanu- 1600 mg vienreiz dienā.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums parasti dos mazāku Zebinix devu. Ārsts noteiks Jums piemērotu devu. Zebinix nav ieteicams lietot, ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi.

### Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Ja Jūs esat gados vecāks cilvēks un lietojat Zebinix vienu pašu, 1600 mg deva Jums nav piemērota.

### Bērni, vecāki par 6 gadiem

#### *Deva, uzsākot ārstēšanu*

Sākumdeva ir 10 mg uz kg ķermeņa masas, ko lieto vienu reizi dienā vienu vai divas nedēļas, pēc tam tiek veikta devas palielināšanas līdz balstdevai.

#### *Balstdeva*

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz Zebinix, devu var palielināt par 10 mg uz kg ķermeņa masas ar starplaiku viena vai divas nedēļas līdz 30 mg uz kg ķermeņa masas. Maksimālā deva ir 1200 mg vienu reizi dienā.

### Bērni ar ķermeņa masu $\geq 60$ kg

Bērniem ar ķermeņa masu 60 kg vai vairāk ir jālieto tāda pati deva kā pieaugušajiem.

Cita zāļu forma, piemēram iekšķīgi lietojama suspensija, var būt bērniem piemērotāka. Jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

### Lietošanas metode un ievadīšanas veids

Zebinix ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Norijiet tableti, uzdzerot glāzi ūdens.

Zebinix tabletes var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, Jūs varat to sasmalcināt un pievienot nelielam daudzumam ūdens vai ābola biezeņa, un nekavējoties lietot visu devu.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

### **Ja esat lietojis Zebinix vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis Zebinix vairāk nekā noteikts, Jums var būt biežāku krampju lēkmju risks, vai Jūs varat sajust, ka sirdsdarbība ir neregulāra vai ātrāka. Ja Jums ir jebkādi no iepriekš minētajiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai ārsts zinātu, ko Jūs esat lietojis.

### **Ja esat aizmirsis lietot Zebinix**

Ja esat aizmirsis lietot tableti, lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot zāles kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja Jūs pārtraucat lietot Zebinix**

Nepārtrauciet tablešu lietošanu pēkšņi. Šādi rīkojoties, Jums ir biežāku krampju lēkmju risks. Jūsu ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Zebinix. Ja ārsts izlems pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Zebinix, deva parasti tiks samazināta pakāpeniski. Ir svarīgi, lai Jūs pārtrauktu ārstēšanu atbilstoši ārsta ieteikumiem, citādi Jūsu simptomi var pastiprināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tālāk minētās blakusparādības var būt ļoti būtiskas. Ja tās Jums rodas, pārtrauciet Zebinix lietošanu un nekavējoties pastāstiet par tām savam ārstam vai dodieties uz slimnīcu, jo Jums var būt nepieciešama tūlītēja medicīniska ārstēšana:

- pūšļi uz ādas un/vai gļotādām vai ādas un/vai gļotādu atslāņošanās, izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, acu plakstiņu, rīkles vai mēles pietūkums. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

**Ļoti bieži sastopamas** blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reiboņa vai miegainības sajūta.

**Bieži sastopamas** blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nestabilitātes, griešanās vai šūpošanās sajūta;
- slikta dūša vai vemšana;
- galvassāpes;
- caureja;
- redzes dubultošanās vai neskaidra redze;
- apgrūtināta koncentrēšanās;
- enerģijas izsīkums vai nogurums;
- trīce;
- izsitumi uz ādas;
- jūsu asins analīžu rezultāti norāda, ka Jums ir zems nātrijs līmenis asinīs;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- kustību koordinācijas traucējumi (ataksija);
- ķermeņa masas palielināšanās.

**Retāk sastopamas** blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neveiklība;
- alerģija;
- aizcietējumi;
- krampji;
- pavājināta vairogdziedzera darbība. Simptomi ir pazemināts vairogdziedzera hormona līmenis;
- aukstuma nepanesamība, liela mēle, plāni un trausli nagai vai mati un zema ķermeņa temperatūra;
- aknu darbības traucējumi (piemēram, paaugstināts aknu enzīmu līmenis);
- augsts asinsspiediens vai izteikta asinsspiediena paaugstināšanās;
- pazemināts asinsspiediens vai asinsspiediena pazemināšanās pieceloties;
- asins analīzes, kas liecina, ka Jums ir zems sāļu (ieskaitot hlorīdu) līmenis asinīs vai samazināts sarkano asins šūnu skaits;
- dehidratācija;
- acu kustību pārmaiņas, aizmiglotā redze vai apsārtušas acis;
- kritieni;
- termiskie apdegumi;
- slikta atmiņa vai aizmāršība;
- raudāšana, nomāktības, nervozitātes vai apjukuma sajūta, intereses vai emociju zudums;
- nespēja runāt vai rakstīt vai saprast runāto vai rakstīto;
- uzbudinājums;
- uzmanības deficīts/hiperaktivitātes traucējumi;
- aizkaitināmība;
- garastāvokļa pārmaiņas vai halucinācijas;
- apgrūtināta spēja runāt;
- deguna asiņošana;
- sāpes krūtīs;
- tirpšana un/vai kādas ķermeņa daļas nejutīgums;
- migrēna;
- dedzināšanas sajūta;
- pieskāriena sajūtas traucējumi;
- ožas sajūtas traucējumi;

- dzīkstēšana ausīs;
- dzirdes traucējumi;
- kāju un roku pietūkums;
- dedzināšana, kuņģa darbības traucējumi, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās un nepatīkama sajūta vai sausums mutē;
- ogļu (tumšas) krāsas izkārnījumi;
- smaganu iekaisums vai zobu sāpes;
- svīšana vai sausa āda;
- nieze;
- ādas pārmaiņas (piemēram, sarkana āda);
- matu izkrišana;
- urīnceļu infekcija;
- vispārēja vājuma sajūta, slikta pašsajūta vai drebuļi;
- ķermeņa masas zudums;
- sāpes muskuļos, sāpes kājās un rokās, muskuļu vājums;
- kaulu vielmaiņas traucējumi;
- paaugstinātas kaulu olbaltumvielas;
- pietvīkums, aukstas ekstremitātes;
- lēnāka vai neregulāra sirdsdarbība;
- izteikta miegainības sajūta;
- nomierinoša iedarbība (sedācija);
- neiroloģiski kustību traucējumi, kad muskuļi saraujas, izraisot raustīšanos un atkārtotas kustības vai patoloģiskas pozas. Simptomi ir trīce, sāpes, krampji;
- zāļu toksiska iedarbība;
- nemiers.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) šādām blakusparādībām:

- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku;
- stipras sāpes mugurā un kuņģī (ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums);
- balto asins šūnu skaita samazināšanās, kas palielina infekciju iespējamību;
- sarkanīgi, mērķim līdzīgi plankumi vai apaļi pleķi, bieži ar centrālu pūslīti, kas parādās uz rumpja, ādas atslāņošanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs, sarkanas un pietūkušas acis, un pirms šo simptomu parādīšanās var būt drudzis un/vai gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze);
- sākumā gripai līdzīgi simptomi, izsitumi uz sejas, pēc tam plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās, izmaiņas asinīs (eozinofīlija), palielināti limfmezgli un citu orgānu iesaistīšanās (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem, ko sauc arī par DRESS vai zāļu paaugstinātas jutības sindromu);
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas, rīkles, plaukstu, pēdu, potīšu vai apakšstilbu pietūkumu;
- nātrene (niezoši izsitumi uz ādas);
- letarģija, apjukums, muskuļu raustīšanās vai nozīmīga krampju lēkmju pasliktināšanās (tās var būt sekas zemam nātrija līmenim asinīs neatbilstošas ADH sekrēcijas dēļ).

Zebinix lietošana ir saistīta ar novirzi EKG (elektrokardiogrammā), ko sauc par PR intervāla pagarināšanos. Var rasties ar šo EKG novirzi saistītas blakusparādības (piemēram, ģībonis un sirdsdarbības palēnināšanās).

Ir saņemti ziņojumi par kaulu slimībām, tai skaitā osteopēniju un osteoporozi (kaulu blīvuma samazināšanās) un lūzumiem, lietojot strukturāli līdzīgus pretepilepsijas līdzekļus, piemēram, karbamazepīnu un okskarbazepīnu. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja ilgstoši lietojat pretepilepsijas līdzekļus, ja Jums ir bijusi osteoporoze vai lietojat steroīdus.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Zebinix

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera, pudeles un kastītes pēc EXP vai „Der līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājjiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Zebinix satur

- Aktīvā viela ir eslikarbazepīna acetāts. Viena tablete satur 200 mg eslikarbazepīna acetāta.
- Citas sastāvdaļas ir povidons K29/32, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts.

### Zebinix ārējais izskats un iepakojums

Zebinix 200 mg tabletes ir baltas un iegarenas. Tabletēm vienā pusē ir gravējums „ESL 200” un dalījuma līnija otrā pusē; garums 11 mm. Tableti var sadalīt vienādās devās.

Tabletes ir iepakotas blisteros un ievietotas kartona kastītēs, kas satur 20 vai 60 tabletes, un ABPE pudelēs ar bērniem neatveramu aizdari. Pudeles ievietotas kartona kastītēs un satur 60 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugāle  
tālr.: +351 22 986 61 00  
fakss: +351 22 986 61 99  
e-pasts: [info@bial.com](mailto:info@bial.com)

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>., S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom**

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

**Latvija**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugāle)

**Lietuva**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugalija)

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Zebinix 400 mg tabletes**

Eslicarbazepine acetate

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiņiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Zebinix un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zebinix lietošanas
3. Kā lietot Zebinix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zebinix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Zebinix un kādam nolūkam tās lieto**

Zebinix satur aktīvo vielu eslikarbazepīna acetātu.

Zebinix pieder pie zāļu grupas, ko sauc par pretepilepsijas līdzekļiem. Tos izmanto epilepsijas (stāvokļa, kura gadījumā raksturīgi atkārtoti krampji vai lēkmes) ārstēšanai.

Zebinix lieto:

- vienu pašu (monoterapija) pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju;
- kopā ar citām pretepilepsijas zālēm (papildterapija) pieaugušiem, pusaudžiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kuriem ir krampji, kas ietekmē vienu galvas smadzeņu daļu (parciāli krampji). Pēc šiem krampjiem var rasties visas galvas smadzenes ietekmējoši krampji, vai arī šāds stāvoklis (sekundāra ģeneralizācija) var neiestāties.

Zebinix ārsts Jums dod, lai mazinātu krampju lēkmju biežumu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Zebinix lietošanas**

**Nelietojiet Zebinix šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret eslikarbazepīna acetātu, citiem karboksamīda atvasinājumiem (piemēram, karbamazepīnu vai okskarbazepīnu - zālēm, ko izmanto epilepsijas ārstēšanai) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir noteikta veida sirds ritma traucējumi (otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde).

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Zebinix lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu:

- ja Jums ir pūšļi uz ādas un/vai gļotādām vai ādas un/vai gļotādu atslāņošanās, izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, acu plakstiņu, rīkles vai mēles pietūkums. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes;
- ja Jums ir apjukums, vērojama krampju pastiprināšanās vai samaņas traucējumi, kas var liecināt par zemu sāļu līmeni asinīs.

Lūdzu, pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Jūsu ārstam var būt jāpielāgo deva. Zebinix nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu nieru slimību;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Zebinix nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem;
- ja Jūs lietojat kādas zāles, kas var izraisīt novirzes EKG (elektrokardiogrammā), ko dēvē par PR intervāla pagarināšanos. Ja neesat drošs, vai zāles, kuras Jūs lietojat, varētu radīt šādu ietekmi, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirds mazspēja vai sirdslēkme, vai ir jebkādi sirds ritma traucējumi;
- ja Jums ir krampji, kas sākas ar plašu, abas galvas smadzeņu puses aptverošu elektrisku izlādi.

Nelielam skaitam ar pretepilepsijas līdzekļiem ārstēto cilvēku ir bijušas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību. Ja Jums jebkurā brīdī Zebinix lietošanas laikā rodas šādas domas, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Zebinix var Jums izraisīt reiboni un/vai miegainību, īpaši ārstēšanas sākumā. Esiet īpaši uzmanīgs, lai Zebinix lietošanas laikā izvairītos no nejaušām traumām, piemēram, kritieniem.

Ievērojiet īpašu piesardzību Zebinix lietošanas laikā:

pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja Zebinix, ziņots par nopietnām un iespējami dzīvībai bīstamām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS).

Ja Jums parādās nopietni izsitumi vai citi ādas simptomi (skatīt 4. punktu), nekavējoties pārtrauciet Zebinix lietošanu un sazinieties ar ārstu vai meklējiet medicīnisko palīdzību.

Tradicionālās ķīniešu izcelsmes vai taizemiešu izcelsmes pacientiem nopietnu, ar karbamazepīnu vai ar tam ķīmiski radniecīgu savienojumu saistītu ādas reakciju risku var paredzēt, pārbaudot šo pacientu asins paraugu. Jūsu ārsts, ja nepieciešams, ieteiks veikt asins analīzi pirms Zebinix lietošanas.

## **Bērni**

Zebinix nedrīkst lietot 6 gadus veciem un jaunākiem bērniem.

## **Citas zāles un Zebinix**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams, ja gadījumā kādas no tām ietekmē Zebinix iedarbību vai Zebinix ietekmē šo zāļu iedarbību.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat:

- fenitoīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai), jo Jums var būt jāpielāgo šo zāļu deva.
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai), jo Jūsu devu var būt nepieciešams pielāgot, un biežāk var rasties šādas nevēlamas Zebinix blakusparādības: redzes dubultošanās, koordinācijas traucējumi un reibonis;
- hormonālos kontracepcijas līdzekļus (piemēram, iekšķīgi lietojama kontracepcijas tablete), jo Zebinix var samazināt to efektivitāti;
- simvastatīnu (zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai), jo Jūsu devu var būt nepieciešams pielāgot;
- rosuvastatīnu – zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- asinis šķidrinošu līdzekli – varfarīnu;
- monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI) antidepresantus;
- nelietojiet okskarbazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai) vienlaikus ar Zebinix, jo nav zināms, vai šo zāļu vienlaicīga lietošana ir droša.

Padomu par kontracepciju skatīt punktā „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, Zebinix lietošana nav ieteicama, jo Zebinix iedarbība uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma.

Ja Jūs plānojat grūtniecību, pirms pārtraucat izmantot kontracepciju un pirms Jums iestājas grūtniecība, konsultējieties ar ārstu. Ārsts var izlemt nomainīt Jūsu zāles.

Dati par eslikarbazepīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi liecina par palielinātu iedzimtu defektu un neuroattīstības (smadzeņu attīstības) risku bērniem, kas dzimuši sievietēm, kuras lieto pretepilepsijas līdzekļus, it īpaši, ja vienlaicīgi ir lietotas vairāk nekā viena veida pretepilepsijas zāles.

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nekavējoties paziņojiet to ārstam. Jūs nedrīkstat pārtraukt lietot zāles, kamēr neesat apspriedusi to ar ārstu. Pārtraucot lietot zāles bez konsultēšanās ar ārstu, var rasties krampju lēkmes, kas var būt bīstamas Jums un Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts var izlemt nomainīt Jūsu zāles.

Ja Jūs esat sieviete vecumā, kurā Jums var būt bērni, un neplānojat grūtniecību, Zebinix terapijas laikā Jums ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Zebinix var ietekmēt hormonālo kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kontracepcijas tablešu, darbību un padarīt tās mazāk efektīvas grūtniecības novēršanā. Tādēļ ieteicams, lai Zebinix lietošanas laikā Jūs izmantotu citus drošas un efektīvas kontracepcijas veidus. Konsultējieties ar ārstu, kurš ar Jums apspriedīs vispiemērotākās kontracepcijas veidu, kuru lietot Zebinix lietošanas laikā. Ja pārtraucat ārstēšanu ar Zebinix, Jums ir jāturpina lietot efektīva kontracepcija līdz pašreizējā menstruālā cikla beigām.

Lietojot Zebinix grūtniecības laikā, Jūsu bērnam tūlīt pēc piedzimšanas pastāv arī asiņošanas risks. Ārsts var iedot Jums un Jūsu bērnam zāles, lai to novērstu.

Zebinix lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. Nav zināms, vai zāles izdalās mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Zebinix var Jums izraisīt reiboni, miegainību un ietekmēt Jūsu redzi, īpaši ārstēšanas sākumā. Ja Jums rodas šie simptomi, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet ierīces un neapkalpojat mehānismus.

## **3. Kā lietot Zebinix**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Pieaugušie

#### *Deva, uzsākot ārstēšanu*

400 mg vienu reizi dienā vienu vai divas nedēļas, pēc tam tiek veikta devas palielināšanas līdz balstdevai. Jūsu ārsts izlems, vai Jums šī deva jālieto vienu vai divas nedēļas.

#### *Balstdeva*

Parastā balstdeva ir 800 mg reizi dienā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz Zebinix, devu var palielināt līdz 1200 mg reizi dienā. Ja Jūs lietojat Zebinix vienu pašu, ārsts var apsvērt Jums piemērotākas devas lietošanu - 1600 mg vienreiz dienā.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums parasti dos mazāku Zebinix devu. Ārsts noteiks Jums piemērotu devu. Zebinix nav ieteicams lietot, ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi.

#### Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Ja Jūs esat gados vecāks cilvēks un lietojat Zebinix vienu pašu, 1600 mg deva Jums nav piemērota.

#### Bērni, vecāki par 6 gadiem

##### *Deva, uzsākot ārstēšanu*

Sākumdeva ir 10 mg uz kg ķermeņa masas, ko lieto vienu reizi dienā vienu vai divas nedēļas, pēc tam tiek veikta devas palielināšanas līdz balstdevai.

##### *Balstdeva*

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz Zebinix, devu var palielināt par 10 mg uz kg ķermeņa masas ar starplaiku viena vai divas nedēļas līdz 30 mg uz kg ķermeņa masas. Maksimālā deva ir 1200 mg vienu reizi dienā.

#### Bērni ar ķermeņa masu $\geq 60$ kg

Bērniem ar ķermeņa masu 60 kg vai vairāk ir jālieto tāda pati deva kā pieaugušajiem.

Cita zāļu forma, piemēram iekšķīgi lietojama suspensija, var būt bērniem piemērotāka. Jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

#### Lietošanas metode un ievadīšanas veids

Zebinix ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Norijiet tableti, uzdzerot glāzi ūdens.

Zebinix tabletes var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, Jūs varat to sasmalcināt un pievienot nelielam daudzumam ūdens vai ābola biezeņa, un nekavējoties lietot visu devu.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes sadalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu.

#### **Ja esat lietojis Zebinix vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis Zebinix vairāk nekā noteikts, Jums var būt biežāku krampju lēkmju risks, vai Jūs varat sajust, ka sirdsdarbība ir neregulāra vai ātrāka. Ja Jums ir jebkādi no iepriekš minētajiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai ārsts zinātu, ko Jūs esat lietojis.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Zebinix**

Ja esat aizmirsis lietot tableti, lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot zāles kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot Zebinix**

Nepārtrauciet tablešu lietošanu pēkšņi. Šādi rīkojoties, Jums ir biežāku krampju lēkmju risks. Jūsu ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Zebinix. Ja ārsts izlems pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Zebinix, deva parasti tiks samazināta pakāpeniski. Ir svarīgi, lai Jūs pārtrauktu ārstēšanu atbilstoši ārsta ieteikumiem, citādi Jūsu simptomi var pastiprināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tālāk minētās blakusparādības var būt ļoti būtiskas. Ja tās Jums rodas, pārtrauciet Zebinix lietošanu un nekavējoties pastāstiet par tām savam ārstam vai dodieties uz slimnīcu, jo Jums var būt nepieciešama tūlītēja medicīniska ārstēšana:

- pūšļi uz ādas un/vai gļotādām vai ādas un/vai gļotādu atslāņošanās, izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, acu plakstiņu, rīkles vai mēles pietūkums. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

**Ļoti bieži sastopamas** blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reiboņa vai miegainības sajūta.

**Bieži sastopamas** blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nestabilitātes, griešanās vai šūpošanās sajūta;
- slikta dūša vai vemšana;
- galvassāpes;
- caureja;
- redzes dubultošanās vai neskaidra redze;
- apgrūtināta koncentrēšanās;
- enerģijas izsīkums vai nogurums;
- trīce;
- izsitumi uz ādas;
- jūsu asins analīžu rezultāti norāda, ka Jums ir zems nātrijs līmenis asinīs;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- kustību koordinācijas traucējumi (ataksija);
- ķermeņa masas palielināšanās.

**Retāk sastopamas** blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neveiklība;
- alerģija;
- aizcietējumi;
- krampji;
- pavājināta vairogdziedzera darbība. Simptomi ir pazemināts vairogdziedzera hormona līmenis;
- aukstuma nepanesamība, liela mēle, plāni un trausli nagai vai mati un zema ķermeņa temperatūra;
- aknu darbības traucējumi (piemēram, paaugstināts aknu enzīmu līmenis);
- augsts asinsspiediens vai izteikta asinsspiediena paaugstināšanās;
- pazemināts asinsspiediens vai asinsspiediena pazemināšanās pieceloties;
- asins analīzes, kas liecina, ka Jums ir zems sāļu (ieskaitot hlorīdu) līmenis asinīs vai samazināts sarkano asins šūnu skaits;
- dehidratācija;
- acu kustību pārmaiņas, aizmiglota redze vai apsārtušas acis;
- kritieni;
- termiskie apdegumi;
- slikta atmiņa vai aizmāršība;
- raudāšana, nomāktības, nervozitātes vai apjukuma sajūta, intereses vai emociju zudums;
- nespēja runāt vai rakstīt vai saprast runāto vai rakstīto;
- uzbudinājums;
- uzmanības deficīts/hiperaktivitātes traucējumi;
- aizkaitināmība;
- garastāvokļa pārmaiņas vai halucinācijas;
- apgrūtināta spēja runāt;
- deguna asiņošana;
- sāpes krūtīs;
- tirpšana un/vai kādas ķermeņa daļas nejutīgums;
- migrēna;
- dedzināšanas sajūta;
- pieskāriena sajūtas traucējumi;
- ožas sajūtas traucējumi;
- dzīkstēšana ausīs;
- dzirdes traucējumi;
- kāju un roku pietūkums;

- dedzināšana, kuņģa darbības traucējumi, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās un nepatīkama sajūta vai sausums mutē;
- ogļu (tumšas) krāsas izkārnījumi;
- smaganu iekaisums vai zobu sāpes;
- svīšana vai sausa āda;
- nieze;
- ādas pārmaiņas (piemēram, sarkana āda);
- matu izkrišana;
- urīnceļu infekcija;
- vispārēja vājuma sajūta, slikta pašsajūta vai drebuļi;
- ķermeņa masas zudums;
- sāpes muskuļos, sāpes kājās un rokās, muskuļu vājums;
- kaulu vielmaiņas traucējumi;
- paaugstinātas kaulu olbaltumvielas;
- pietvīkums, aukstas ekstremitātes;
- lēnāka vai neregulāra sirdsdarbība;
- izteikta miegainības sajūta;
- nomierinoša iedarbība (sedācija);
- neiroloģiski kustību traucējumi, kad muskuļi saraujas, izraisot raustīšanos un atkārtotas kustības vai patoloģiskas pozas. Simptomi ir trīce, sāpes, krampji;
- zāļu toksiska iedarbība;
- nemiers.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) šādām blakusparādībām:

- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku;
- stipras sāpes mugurā un kuņģī (ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums);
- balto asins šūnu skaita samazināšanās, kas palielina infekciju iespējamību;
- sarkanīgi, mērķim līdzīgi plankumi vai apaļi pleķi, bieži ar centrālu pūslīti, kas parādās uz rumpja, ādas atslāņošanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs, sarkanas un pietūkušas acis, un pirms šo simptomu parādīšanās var būt drudzis un/vai gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze);
- sākumā gripai līdzīgi simptomi, izsitumi uz sejas, pēc tam plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās, izmaiņas asinīs (eozinofilija), palielināti limfmezgli un citu orgānu iesaistīšanās (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, ko sauc arī par DRESS vai zāļu paaugstinātas jutības sindromu);
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas, rīkles, plaukstu, pēdu, potīšu vai apakšstilbu pietūkumu;
- nātrene (niezoši izsitumi uz ādas);
- letargija, apjukums, muskuļu raustīšanās vai nozīmīga krampju lēkmju pasliktināšanās (tās var būt sekas zemam nātrija līmenim asinīs neatbilstošas ADH sekrēcijas dēļ).

Zebinix lietošana ir saistīta ar novirzi EKG (elektrokardiogrammā), ko sauc par PR intervāla pagarināšanos. Var rasties ar šo EKG novirzi saistītas blakusparādības (piemēram, ģībonis un sirdsdarbības palēnināšanās).

Ir saņemti ziņojumi par kaulu slimībām, tai skaitā osteopēniju un osteoporozi (kaulu blīvuma samazināšanās) un lūzumiem, lietojot strukturāli līdzīgus pretepilepsijas līdzekļus, piemēram, karbamazepīnu un okskarbazepīnu. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja ilgstoši lietojat pretepilepsijas līdzekļus, ja Jums ir bijusi osteoporoze vai lietojat steroīdus.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Zebinix

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc EXP vai „Der līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Zebinix satur

- Aktīvā viela ir eslikarbazepīna acetāts. Viena tablete satur 400 mg eslikarbazepīna acetāta.
- Citas sastāvdaļas ir povidons K29/32, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts.

### Zebinix ārējais izskats un iepakojums

Zebinix 400 mg tabletes ir baltas, apaļas un abpusēji izliektas. Tabletēm ir gravējums „ESL 400” vienā pusē un dalījuma līnija otrā pusē, diametrs 11 mm.

Tabletes ir iepakotas blisteros un ievietotas kartona kastītēs, kas satur 7, 14 vai 28 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugāle  
tālr.: +351 22 986 61 00  
fakss: +351 22 986 61 99  
e-pasts: info@bial.com

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Latvija**

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

**Lietuva**

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Zebinix 600 mg tabletes**

Eslicarbazepine acetate

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiē ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Zebinix un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zebinix lietošanas
3. Kā lietot Zebinix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zebinix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Zebinix un kādam nolūkam tās lieto**

Zebinix satur aktīvo vielu eslikarbazepīna acetātu.

Zebinix pieder pie zāļu grupas, ko sauc par pretepilepsijas līdzekļiem. Tos izmanto epilepsijas (stāvokļa, kura gadījumā raksturīgi atkārtoti krampji vai lēkmes) ārstēšanai.

Zebinix lieto:

- vienu pašu (monoterapija) pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju;
- kopā ar citām pretepilepsijas zālēm (papildterapija) pieaugušiem pusaudžiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kuriem ir krampji, kas ietekmē vienu galvas smadzeņu daļu (parciāli krampji). Pēc šiem krampjiem var rasties visas galvas smadzenes ietekmējoši krampji, vai arī šāds stāvoklis (sekundāra ģeneralizācija) var neiestāties.

Zebinix ārsts Jums dod, lai mazinātu krampju lēkmju biežumu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Zebinix lietošanas**

**Nelietojiet Zebinix šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret eslikarbazepīna acetātu, citiem karboksamīda atvasinājumiem (piemēram, karbamazepīnu vai okskarbazepīnu - zālēm, ko izmanto epilepsijas ārstēšanai) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir noteikta veida sirds ritma traucējumi (otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde).

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Zebinix lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu:

- ja Jums ir pūšļi uz ādas un/vai gļotādām vai ādas un/vai gļotādu atslāņošanās, izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, acu plakstiņu, rīkles vai mēles pietūkums. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes;
- ja Jums ir apjukums, vērojama krampju pastiprināšanās vai samaņas traucējumi, kas var liecināt par zemu sāļu līmeni asinīs.

Lūdzu, pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Jūsu ārstam var būt jāpielāgo deva. Zebinix nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu nieru slimību;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Zebinix nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem;
- ja Jūs lietojat kādas zāles, kas var izraisīt novirzes EKG (elektrokardiogrammā), ko dēvē par PR intervāla pagarināšanos. Ja neesat drošs, vai zāles, kuras Jūs lietojat, varētu radīt šādu ietekmi, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirds mazspēja vai sirdslēkme, vai ir jebkādi sirds ritma traucējumi;
- ja Jums ir krampji, kas sākas ar plašu, abas galvas smadzeņu puses aptverošu elektrisku izlādi.

Nelielam skaitam ar pretepilepsijas līdzekļiem ārstēto cilvēku ir bijušas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību. Ja Jums jebkurā brīdī Zebinix lietošanas laikā rodas šādas domas, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Zebinix var Jums izraisīt reiboni un/vai miegainību, īpaši ārstēšanas sākumā. Esiet īpaši uzmanīgs, lai Zebinix lietošanas laikā izvairītos no nejaušām traumām, piemēram, kritieniem.

Ievērojiet īpašu piesardzību Zebinix lietošanas laikā:

pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja Zebinix, ziņots par nopietnām un iespējami dzīvībai bīstamām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS).

Ja Jums parādās nopietni izsitumi vai citi ādas simptomi (skatīt 4. punktu), nekavējoties pārtrauciet Zebinix lietošanu un sazinieties ar ārstu vai meklējiet medicīnisko palīdzību.

Tradicionālās ķīniešu izcelsmes vai taizemiešu izcelsmes pacientiem nopietnu, ar karbamazepīnu vai ar tam ķīmiski radniecīgu savienojumu saistītu ādas reakciju risku var paredzēt, pārbaudot šo pacientu asins paraugu. Jūsu ārsts, ja nepieciešams, ieteiks veikt asins analīzi pirms Zebinix lietošanas.

## **Bērni**

Zebinix nedrīkst lietot 6 gadus veciem un jaunākiem bērniem.

## **Citas zāles un Zebinix**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams, ja gadījumā kādas no tām ietekmē Zebinix iedarbību vai Zebinix ietekmē šo zāļu iedarbību.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat:

- fenitoīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai), jo Jums var būt jāpielāgo šo zāļu deva.
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai), jo Jūsu devu var būt nepieciešams pielāgot, un biežāk var rasties šādas nevēlamas Zebinix blakusparādības: redzes dubultošanās, koordinācijas traucējumi un reibonis;
- hormonālos kontracepcijas līdzekļus (piemēram, iekšķīgi lietojama kontracepcijas tablete), jo Zebinix var samazināt to efektivitāti;
- simvastatīnu (zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai), jo Jūsu devu var būt nepieciešams pielāgot;
- rosuvastatīnu – zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- asinis šķidrinošu līdzekli – varfarīnu;
- monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI) antidepressantus;
- nelietojiet okskarbazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai) vienlaikus ar Zebinix, jo nav zināms, vai šo zāļu vienlaicīga lietošana ir droša.

Padomu par kontracepciju skatīt punktā „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, Zebinix lietošana nav ieteicama, jo Zebinix iedarbība uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma.

Ja Jūs plānojat grūtniecību, pirms pārtraucat izmantot kontracepciju un pirms Jums iestājas grūtniecība, konsultējieties ar ārstu. Ārsts var izlemt nomainīt Jūsu zāles.

Dati par eslikarbazepīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi liecina par palielinātu iedzimtu defektu un neuroattīstības (smadzeņu attīstības) risku bērniem, kas dzimuši sievietēm, kuras lieto pretepilepsijas līdzekļus, it īpaši, ja vienlaicīgi ir lietotas vairāk nekā viena veida pretepilepsijas zāles.

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nekavējoties paziņojiet to ārstam. Jūs nedrīkstat pārtraukt lietot zāles, kamēr neesat apspriedusi to ar ārstu. Pārtraucot lietot zāles bez konsultēšanās ar ārstu, var rasties krampju lēkmes, kas var būt bīstamas Jums un Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts var izlemt nomainīt Jūsu zāles.

Ja Jūs esat sieviete vecumā, kurā Jums var būt bērni, un neplānojat grūtniecību, Zebinix terapijas laikā Jums ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Zebinix var ietekmēt hormonālo kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kontracepcijas tablešu, darbību un padarīt tās mazāk efektīvas grūtniecības novēršanā. Tādēļ ieteicams, lai Zebinix lietošanas laikā Jūs izmantotu citus drošas un efektīvas kontracepcijas veidus. Konsultējieties ar ārstu, kurš ar Jums apspriedīs vispiemērotākās kontracepcijas veidu, kuru lietot Zebinix lietošanas laikā. Ja pārtraucat ārstēšanu ar Zebinix, Jums ir jāturpina lietot efektīva kontracepcija līdz pašreizējā menstruālā cikla beigām.

Lietojot Zebinix grūtniecības laikā, Jūsu bērnam tūlīt pēc piedzimšanas pastāv arī asiņošanas risks. Ārsts var iedot Jums un Jūsu bērnam zāles, lai to novērstu.

Zebinix lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. Nav zināms, vai zāles izdalās mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Zebinix var Jums izraisīt reiboni, miegainību un ietekmēt Jūsu redzi, īpaši ārstēšanas sākumā. Ja Jums rodas šie simptomi, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet ierīces un neapkalpojiat mehānismus.

## **3. Kā lietot Zebinix**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Pieaugušie

#### *Deva, uzsākot ārstēšanu*

400 mg vienu reizi dienā vienu vai divas nedēļas, pēc tam tiek veikta devas palielināšanas līdz balstdevai. Jūsu ārsts izlems, vai Jums šī deva jālieto vienu vai divas nedēļas.

#### *Balstdeva*

Parastā balstdeva ir 800 mg reizi dienā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz Zebinix, devu var palielināt līdz 1200 mg reizi dienā. Ja Jūs lietojat Zebinix vienu pašu, ārsts var apsvērt Jums piemērotākas devas lietošanu - 1600 mg vienreiz dienā.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums parasti dos mazāku Zebinix devu. Ārsts noteiks Jums piemērotu devu. Zebinix nav ieteicams lietot, ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi.

#### Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Ja Jūs esat gados vecāks cilvēks un lietojat Zebinix vienu pašu, 1600 mg deva Jums nav piemērota.

#### Bērni, vecāki par 6 gadiem

##### *Deva, uzsākot ārstēšanu*

Sākusdeva ir 10 mg uz kg ķermeņa masas, ko lieto vienu reizi dienā vienu vai divas nedēļas, pēc tam tiek veikta devas palielināšanas līdz balstdevai.

##### *Balstdeva*

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz Zebinix, devu var palielināt par 10 mg uz kg ķermeņa masas ar starplaiku viena vai divas nedēļas līdz 30 mg uz kg ķermeņa masas. Maksimālā deva ir 1200 mg vienu reizi dienā.

#### Bērni ar ķermeņa masu $\geq 60$ kg

Bērniem ar ķermeņa masu 60 kg vai vairāk ir jālieto tāda pati deva kā pieaugušajiem.

Cita zāļu forma, piemēram iekšķīgi lietojama suspensija, var būt bērniem piemērotāka. Jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

#### Lietošanas metode un ievadīšanas veids

Zebinix ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Norijiet tableti, uzdzerot glāzi ūdens.

Zebinix tabletes var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, Jūs varat to sasmalcināt un pievienot nelielam daudzumam ūdens vai ābola biezeņa, un nekavējoties lietot visu devu.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

#### **Ja esat lietojis Zebinix vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis Zebinix vairāk nekā noteikts, Jums var būt biežāku krampju lēkmju risks, vai Jūs varat sajust, ka sirdsdarbība ir neregulāra vai ātrāka. Ja Jums ir jebkādi no iepriekš minētajiem simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai ārsts zinātu, ko Jūs esat lietojis.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Zebinix**

Ja esat aizmirsis lietot tableti, lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot zāles kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot Zebinix**

Nepārtrauciet tablešu lietošanu pēkšņi. Šādi rīkojoties, Jums ir biežāku krampju lēkmju risks. Jūsu ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Zebinix. Ja ārsts izlems pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Zebinix, deva parasti tiks samazināta pakāpeniski. Ir svarīgi, lai Jūs pārtrauktu ārstēšanu atbilstoši ārsta ieteikumiem, citādi Jūsu simptomi var pastiprināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tālāk minētās blakusparādības var būt ļoti būtiskas. Ja tās Jums rodas, pārtrauciet Zebinix lietošanu un nekavējoties pastāstiet par tām savam ārstam vai dodieties uz slimnīcu, jo Jums var būt nepieciešama tūlītēja medicīniska ārstēšana:

- pūšļi uz ādas un/vai gļotādām vai ādas un/vai gļotādu atslāņošanās, izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, acu plakstiņu, rīkles vai mēles pietūkums. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

**Ļoti bieži sastopamas** blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reiboņa vai miegainības sajūta.

**Bieži sastopamas** blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nestabilitātes, griešanās vai šūpošanās sajūta;
- slikta dūša vai vemšana;
- galvassāpes;
- caureja;
- redzes dubultošanās vai neskaidra redze;
- apgrūtināta koncentrēšanās;
- enerģijas izsīkums vai nogurums;
- trīce;
- izsitumi uz ādas;
- jūsu asins analīžu rezultāti norāda, ka Jums ir zems nātrijs līmenis asinīs;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- kustību koordinācijas traucējumi (ataksija);
- ķermeņa masas palielināšanās.

**Retāk sastopamas** blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neveiklība;
- alerģija;
- aizcietējumi;
- krampji
- pavājināta vairogdziedzera darbība. Simptomi ir pazemināts vairogdziedzera hormona līmenis;
- aukstuma nepanesamība, liela mēle, plāni un trausli nagai vai mati un zema ķermeņa temperatūra;
- aknu darbības traucējumi (piemēram, paaugstināts aknu enzīmu līmenis);
- augsts asinsspiediens vai izteikta asinsspiediena paaugstināšanās;
- pazemināts asinsspiediens vai asinsspiediena pazemināšanās pieceloties;
- asins analīzes, kas liecina, ka Jums ir zems sāļu (ieskaitot hlorīdu) līmenis asinīs vai samazināts sarkano asins šūnu skaits;
- dehidratācija;
- acu kustību pārmaiņas, aizmiglota redze vai apsārtušas acis;
- kritieni;
- termiskie apdegumi;
- slikta atmiņa vai aizmāršība;
- raudāšana, nomāktības, nervozitātes vai apjukuma sajūta, intereses vai emociju zudums;
- nespēja runāt vai rakstīt vai saprast runāto vai rakstīto;
- uzbudinājums;
- uzmanības deficīts/hiperaktivitātes traucējumi;
- aizkaitināmība;
- garastāvokļa pārmaiņas vai halucinācijas;
- apgrūtināta spēja runāt;
- deguna asiņošana;
- sāpes krūtīs;
- tirpšana un/vai kādas ķermeņa daļas nejutīgums;
- migrēna;
- dedzināšanas sajūta;
- pieskāriena sajūtas traucējumi;
- ožas sajūtas traucējumi;
- džinkstēšana ausīs;
- dzirdes traucējumi;
- kāju un roku pietūkums;

- dedzināšana, kuņģa darbības traucējumi, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās un nepatīkama sajūta vai sausums mutē;
- ogļu (tumšas) krāsas izkārnījumi;
- smaganu iekaisums vai zobu sāpes;
- svīšana vai sausa āda;
- nieze;
- ādas pārmaiņas (piemēram, sarkana āda);
- matu izkrišana;
- urīnceļu infekcija;
- vispārēja vājuma sajūta, slikta pašsajūta vai drebuļi;
- ķermeņa masas zudums;
- sāpes muskuļos, sāpes kājās un rokās, muskuļu vājums;
- kaulu vielmaiņas traucējumi;
- paaugstinātas kaulu olbaltumvielas;
- pietvīkums, aukstas ekstremitātes;
- lēnāka vai neregulāra sirdsdarbība;
- izteikta miegainības sajūta;
- nomierinoša iedarbība (sedācija);
- neiroloģiski kustību traucējumi, kad muskuļi saraujas, izraisot raustīšanos un atkārtotas kustības vai patoloģiskas pozas. Simptomi ir trīce, sāpes, krampji;
- zāļu toksiska iedarbība;
- nemiers.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) šādām blakusparādībām:

- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku;
- stipras sāpes mugurā un kuņģī (ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums);
- balto asins šūnu skaita samazināšanās, kas palielina infekciju iespējamību;
- sarkanīgi, mērķim līdzīgi plankumi vai apaļi pleķi, bieži ar centrālu pūslīti, kas parādās uz rumpja, ādas atslāņošanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs, sarkanas un pietūkušas acis, un pirms šo simptomu parādīšanās var būt drudzis un/vai gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze);
- sākumā gripai līdzīgi simptomi, izsitumi uz sejas, pēc tam plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās, izmaiņas asinīs (eozinofilija), palielināti limfmezgli un citu orgānu iesaistīšanās (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, ko sauc arī par DRESS vai zāļu paaugstinātas jutības sindromu);
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas, rīkles, plaukstu, pēdu, potīšu vai apakšstilbu pietūkumu;
- nātrene (niezoši izsitumi uz ādas);
- letargija, apjukums, muskuļu raustīšanās vai nozīmīga krampju lēkmju pasliktināšanās (tās var būt sekas zemam nātrija līmenim asinīs neatbilstošas ADH sekrēcijas dēļ).

Zebinix lietošana ir saistīta ar novirzi EKG (elektrokardiogrammā), ko sauc par PR intervāla pagarināšanos. Var rasties ar šo EKG novirzi saistītas blakusparādības (piemēram, ģībonis un sirdsdarbības palēnināšanās).

Ir saņemti ziņojumi par kaulu slimībām, tai skaitā osteopēniju un osteoporozi (kaulu blīvuma samazināšanās) un lūzumiem, lietojot strukturāli līdzīgus pretepilepsijas līdzekļus, piemēram, karbamazepīnu un okskarbazepīnu. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja ilgstoši lietojat pretepilepsijas līdzekļus, ja Jums ir bijusi osteoporoze vai lietojat steroīdus.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Zebinix

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera, pudeles un kastītes pēc EXP vai „Der līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Zebinix satur

- Aktīvā viela ir eslikarbazepīna acetāts. Viena tablete satur 600 mg eslikarbazepīna acetāta.
- Citas sastāvdaļas ir povidons K29/32, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts.

### Zebinix ārējais izskats un iepakojums

Zebinix 600 mg tabletes ir baltas un iegarenas. Tabletēm vienā pusē ir gravējums „ESL 600” un dalījuma līnija otrā pusē, garums 17,3 mm. Tableti var sadalīt vienādās devās.

Tabletes ir iepakotas blisteros un ievietotas kartona kastītēs, kas satur 30 vai 60 tabletes, un ABPE pudelēs ar bērniem neatveramu aizdari. Pudeles ievietotas kartona kastītēs un satur 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugāle  
tālr.: +351 22 986 61 00  
fakss: +351 22 986 61 99  
e-pasts: info@bial.com

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>., S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom**

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

**Latvija**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugāle)

**Lietuva**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugalija)

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Zebinix 800 mg tabletes**

Eslicarbazepine acetate

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiē ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Zebinix un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zebinix lietošanas
3. Kā lietot Zebinix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zebinix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Zebinix un kādam nolūkam tās lieto**

Zebinix satur aktīvo vielu eslikarbazepīna acetātu.

Zebinix pieder pie zāļu grupas, ko sauc par pretepilepsijas līdzekļiem. Tos izmanto epilepsijas (stāvokļa, kura gadījumā raksturīgi atkārtoti krampji vai lēkmes) ārstēšanai.

Zebinix lieto:

- vienu pašu (monoterapija) pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju;
- kopā ar citām pretepilepsijas zālēm (papildterapija) pieaugušiem pusaudžiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kuriem ir krampji, kas ietekmē vienu galvas smadzeņu daļu (parciāli krampji). Pēc šiem krampjiem var rasties visas galvas smadzenes ietekmējoši krampji, vai arī šāds stāvoklis (sekundāra ģeneralizācija) var neiestāties.

Zebinix ārsts Jums dod, lai mazinātu krampju lēkmju biežumu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Zebinix lietošanas**

**Nelietojiet Zebinix šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret eslikarbazepīna acetātu, citiem karboksamīda atvasinājumiem (piemēram, karbamazepīnu vai okskarbazepīnu – zālēm, ko izmanto epilepsijas ārstēšanai) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir noteikta veida sirds ritma traucējumi (otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde).

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Zebinix lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu:

- ja Jums ir pūšļi uz ādas un/vai gļotādām vai ādas un/vai gļotādu atslāņošanās, izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, acu plakstiņu, rīkles vai mēles pietūkums. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes;
- ja Jums ir apjukums, vērojama krampju pastiprināšanās vai samaņas traucējumi, kas var liecināt par zemu sāļu līmeni asinīs.

Lūdzu, pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Jūsu ārstam var būt jāpielāgo deva. Zebinix nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu nieru slimību;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Zebinix nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem;
- ja Jūs lietojat kādas zāles, kas var izraisīt novirzes EKG (elektrokardiogrammā), ko dēvē par PR intervāla pagarināšanos. Ja neesat drošs, vai zāles, kuras Jūs lietojat, varētu radīt šādu ietekmi, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirds mazspēja vai sirdslēkme, vai ir jebkādi sirds ritma traucējumi;
- ja Jums ir krampji, kas sākas ar plašu, abas galvas smadzeņu puses aptverošu elektrisku izlādi.

Nelielam skaitam ar pretepilepsijas līdzekļiem ārstēto cilvēku ir bijušas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību. Ja Jums jebkurā brīdī Zebinix lietošanas laikā rodas šādas domas, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Zebinix var Jums izraisīt reiboni un/vai miegainību, īpaši ārstēšanas sākumā. Esiet īpaši uzmanīgs, lai Zebinix lietošanas laikā izvairītos no nejaušām traumām, piemēram, kritieniem.

Ievērojiet īpašu piesardzību Zebinix lietošanas laikā:

pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja Zebinix, ziņots par nopietnām un iespējami dzīvībai bīstamām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS).

Ja Jums parādās nopietni izsitumi vai citi ādas simptomi (skatīt 4. punktu), nekavējoties pārtrauciet Zebinix lietošanu un sazinieties ar ārstu vai meklējiet medicīnisko palīdzību.

Tradicionālās ķīniešu izcelsmes vai taizemiešu izcelsmes pacientiem nopietnu, ar karbamazepīnu vai ar tam ķīmiski radniecīgu savienojumu saistītu ādas reakciju risku var paredzēt, pārbaudot šo pacientu asins paraugu. Jūsu ārsts, ja nepieciešams, ieteiks veikt asins analīzi pirms Zebinix lietošanas.

## **Bērni**

Zebinix nedrīkst lietot 6 gadus veciem un jaunākiem bērniem.

## **Citas zāles un Zebinix**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams, ja gadījumā kādas no tām ietekmē Zebinix iedarbību vai Zebinix ietekmē šo zāļu iedarbību.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat:

- fenitoīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai), jo Jums var būt jāpielāgo šo zāļu deva.
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai), jo Jūsu devu var būt nepieciešams pielāgot, un biežāk var rasties šādas nevēlamas Zebinix blakusparādības: redzes dubultošanās, koordinācijas traucējumi un reibonis;
- hormonālos kontracepcijas līdzekļus (piemēram, iekšķīgi lietojama kontracepcijas tablete), jo Zebinix var samazināt to efektivitāti;
- simvastatīnu (zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai), jo Jūsu devu var būt nepieciešams pielāgot;
- rosuvastatīnu – zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- asinis šķidrinošu līdzekli – varfarīnu;
- monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI) antidepressantus;
- nelietojiet okskarbazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai) vienlaikus ar Zebinix, jo nav zināms, vai šo zāļu vienlaicīga lietošana ir droša.

Padomu par kontracepciju skatīt punktā „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, Zebinix lietošana nav ieteicama, jo Zebinix iedarbība uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma.

Ja Jūs plānojat grūtniecību, pirms pārtraucat izmantot kontracepciju un pirms Jums iestājas grūtniecība, konsultējieties ar ārstu. Ārsts var izlemt nomainīt Jūsu zāles.

Dati par eslikarbazepīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi liecina par palielinātu iedzimtu defektu un neuroattīstības (smadzeņu attīstības) risku bērniem, kas dzimuši sievietēm, kuras lieto pretepilepsijas līdzekļus, it īpaši, ja vienlaicīgi ir lietotas vairāk nekā viena veida pretepilepsijas zāles.

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nekavējoties paziņojiet to ārstam. Jūs nedrīkstat pārtraukt lietot zāles, kamēr neesat apspriedusi to ar ārstu. Pārtraucot lietot zāles bez konsultēšanās ar ārstu, var rasties krampju lēkmes, kas var būt bīstamas Jums un Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts var izlemt nomainīt Jūsu zāles.

Ja Jūs esat sieviete vecumā, kurā Jums var būt bērni, un neplānojat grūtniecību, Zebinix terapijas laikā Jums ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Zebinix var ietekmēt hormonālo kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kontracepcijas tablešu, darbību un padarīt tās mazāk efektīvas grūtniecības novēršanā. Tādēļ ieteicams, lai Zebinix lietošanas laikā Jūs izmantotu citus drošas un efektīvas kontracepcijas veidus. Konsultējieties ar ārstu, kurš ar Jums apspriedīs vispiemērotākās kontracepcijas veidu, kuru lietot Zebinix lietošanas laikā. Ja pārtraucat ārstēšanu ar Zebinix, Jums ir jāturpina lietot efektīva kontracepcija līdz pašreizējā menstruālā cikla beigām.

Lietojot Zebinix grūtniecības laikā, Jūsu bērnam tūlīt pēc piedzimšanas pastāv arī asiņošanas risks. Ārsts var iedot Jums un Jūsu bērnam zāles, lai to novērstu.

Zebinix lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. Nav zināms, vai zāles izdalās mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Zebinix var Jums izraisīt reiboni, miegainību un ietekmēt Jūsu redzi, īpaši ārstēšanas sākumā. Ja Jums rodas šie simptomi, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet ierīces un neapkalpojiat mehānismus.

## **3. Kā lietot Zebinix**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceītam.

### Pieaugušie

#### *Deva, uzsākot ārstēšanu*

400 mg vienu reizi dienā vienu vai divas nedēļas, pēc tam tiek veikta devas palielināšanas līdz balstdevai. Jūsu ārsts izlems, vai Jums šī deva jālieto vienu vai divas nedēļas.

#### *Balstdeva*

Parastā balstdeva ir 800 mg reizi dienā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz Zebinix, devu var palielināt līdz 1200 mg reizi dienā. Ja Jūs lietojat Zebinix vienu pašu, ārsts var apsvērt Jums piemērotākas devas lietošanu - 1600 mg vienreiz dienā.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums parasti dos mazāku Zebinix devu. Ārsts noteiks Jums piemērotu devu. Zebinix nav ieteicams lietot, ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi.

#### Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Ja Jūs esat gados vecāks cilvēks un lietojat Zebinix vienu pašu, 1600 mg deva Jums nav piemērota.

#### Bērni, vecāki par 6 gadiem

##### *Deva, uzsākot ārstēšanu*

Sākmudeva ir 10 mg uz kg ķermeņa masas, ko lieto vienu reizi dienā vienu vai divas nedēļas, pēc tam tiek veikta devas palielināšanas līdz balstdevai.

##### *Balstdeva*

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz Zebinix, devu var palielināt par 10 mg uz kg ķermeņa masas ar starplaiku viena vai divas nedēļas līdz 30 mg uz kg ķermeņa masas. Maksimālā deva ir 1200 mg vienu reizi dienā.

#### Bērni ar ķermeņa masu >60 kg

Bērniem ar ķermeņa masu 60 kg vai vairāk ir jālieto tāda pati deva kā pieaugušajiem.

Cita zāļu forma, piemēram iekšķīgi lietojama suspensija, var būt bērniem piemērotāka. Jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

#### Lietošanas metode un ievadīšanas veids

Zebinix ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Norijiet tableti, uzdzerot glāzi ūdens.

Zebinix tabletes var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, Jūs varat to sasmalcināt un pievienot nelielam daudzumam ūdens vai ābola biezeņa, un nekavējoties lietot visu devu.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

#### **Ja esat lietojis Zebinix vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis Zebinix vairāk nekā noteikts, Jums var būt biežāku krampju lēkmju risks, vai Jūs varat sajukt, ka sirdsdarbība ir neregulāra vai ātrāka. Ja Jums ir jebkādi no iepriekš minētajiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai ārsts zinātu, ko Jūs esat lietojis.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Zebinix**

Ja esat aizmirsis lietot tableti, lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot zāles kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot Zebinix**

Nepārtrauciet tablešu lietošanu pēkšņi. Šādi rīkojoties, Jums ir biežāku krampju lēkmju risks. Jūsu ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Zebinix. Ja ārsts izlems pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Zebinix, deva parasti tiks samazināta pakāpeniski. Ir svarīgi, lai Jūs pārtrauktu ārstēšanu atbilstoši ārsta ieteikumiem, citādi Jūsu simptomi var pastiprināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tālāk minētās blakusparādības var būt ļoti būtiskas. Ja tās Jums rodas, pārtrauciet Zebinix lietošanu un nekavējoties pastāstiet par tām savam ārstam vai dodieties uz slimnīcu, jo Jums var būt nepieciešama tūlītēja medicīniska ārstēšana:

- pūšļi uz ādas un/vai gļotādām vai ādas un/vai gļotādu atslāņošanās, izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, acu plakstiņu, rīkles vai mēles pietūkums. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

**Ļoti bieži sastopamas** blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reiboņa vai miegainības sajūta.

**Bieži sastopamas** blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nestabilitātes, griešanās vai šūpošanās sajūta;
- slikta dūša vai vemšana;
- galvassāpes;
- caureja;
- redzes dubultošanās vai neskaidra redze;
- apgrūtināta koncentrēšanās;
- enerģijas izsīkums vai nogurums;
- trīce;
- izsitumi uz ādas;
- jūsu asins analīžu rezultāti norāda, ka Jums ir zems nātrijs līmenis asinīs;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- kustību koordinācijas traucējumi (ataksija);
- ķermeņa masas palielināšanās.

**Retāk sastopamas** blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neveiklība;
- alerģija;
- aizcietējumi;
- krampji;
- pavājināta vairogdziedzera darbība. Simptomi ir pazemināts vairogdziedzera hormona līmenis;
- aukstuma nepanesamība, liela mēle, plāni un trausli nagai vai mati un zema ķermeņa temperatūra;
- aknu darbības traucējumi (piemēram, paaugstināts aknu enzīmu līmenis);
- augsts asinsspiediens vai izteikta asinsspiediena paaugstināšanās;
- pazemināts asinsspiediens vai asinsspiediena pazemināšanās pieceloties;
- asins analīzes, kas liecina, ka Jums ir zems sāļu (ieskaitot hlorīdu) līmenis asinīs vai samazināts sarkano asins šūnu skaits;
- dehidratācija;
- acu kustību pārmaiņas, aizmiglotā redze vai apsārtušas acis;
- kritieni;
- termiskie apdegumi;
- slikta atmiņa vai aizmāršība;
- raudāšana, nomāktības, nervozitātes vai apjukuma sajūta, intereses vai emociju zudums;
- nespēja runāt vai rakstīt vai saprast runāto vai rakstīto;
- uzbudinājums;
- uzmanības deficīts/hiperaktivitātes traucējumi;
- aizkaitināmība;
- garastāvokļa pārmaiņas vai halucinācijas;
- apgrūtināta spēja runāt;
- deguna asiņošana;
- sāpes krūtīs;
- tirpšana un/vai kādas ķermeņa daļas nejutīgums;
- migrēna;
- dedzināšanas sajūta;
- pieskāriena sajūtas traucējumi;
- ožas sajūtas traucējumi;

- dzīkstēšana ausīs;
- dzirdes traucējumi;
- kāju un roku pietūkums;
- dedzināšana, kuņģa darbības traucējumi, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās un nepatīkama sajūta vai sausums mutē;
- ogļu (tumšas) krāsas izkārnījumi;
- smaganu iekaisums, vai zobu sāpes;
- svīšana vai sausa āda;
- nieze;
- ādas pārmaiņas (piemēram, sarkana āda);
- matu izkrišana;
- urīnceļu infekcija;
- vispārēja vājuma sajūta, slikta pašsajūta vai drebuļi;
- ķermeņa masas zudums;
- sāpes muskuļos, sāpes kājās un rokās, muskuļu vājums;
- kaulu vielmaiņas traucējumi;
- paaugstinātas kaulu olbaltumvielas;
- pietvīkums, aukstas ekstremitātes;
- lēnāka vai neregulāra sirdsdarbība;
- izteikta miegainības sajūta;
- nomierinoša iedarbība (sedācija);
- neiroloģiski kustību traucējumi, kad muskuļi saraujas, izraisot raustīšanos un atkārtotas kustības vai patoloģiskas pozas. Simptomi ir trīce, sāpes, krampji;
- zāļu toksiska iedarbība;
- nemiers.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) šādām blakusparādībām:

- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku;
- stipras sāpes mugurā un kuņģī (ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums);
- balto asins šūnu skaita samazināšanās, kas palielina infekciju iespējamību;
- sarkanīgi, mērķim līdzīgi plankumi vai apaļi pleķi, bieži ar centrālu pūslīti, kas parādās uz rumpja, ādas atslāņošanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs, sarkanas un pietūkušas acis, un pirms šo simptomu parādīšanās var būt drudzis un/vai gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze);
- sākumā gripai līdzīgi simptomi, izsitumi uz sejas, pēc tam plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās, izmaiņas asinīs (eozinofīlija), palielināti limfmezgli un citu orgānu iesaistīšanās (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem, ko sauc arī par DRESS vai zāļu paaugstinātas jutības sindromu);
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas, rīkles, plaukstu, pēdu, potīšu vai apakšstilbu pietūkumu;
- nātrene (niezoši izsitumi uz ādas);
- letargija, apjukums, muskuļu raustīšanās vai nozīmīga krampju lēkmju pasliktināšanās (tās var būt sekas zemam nātrija līmenim asinīs neatbilstošas ADH sekrēcijas dēļ).

Zebinix lietošana ir saistīta ar novirzi EKG (elektrokardiogrammā), ko sauc par PR intervāla pagarināšanos. Var rasties ar šo EKG novirzi saistītas blakusparādības (piemēram, ģībonis un sirdsdarbības palēnināšanās).

Ir saņemti ziņojumi par kaulu slimībām, tai skaitā osteopēniju un osteoporozi (kaulu blīvuma samazināšanās) un lūzumiem, lietojot strukturāli līdzīgus pretepilepsijas līdzekļus, piemēram, karbamazepīnu un okskarbazepīnu. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja ilgstoši lietojat pretepilepsijas līdzekļus, ja Jums ir bijusi osteoporoze vai lietojat steroīdus.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Zebinix

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera, pudeles un kastītes pēc EXP vai „Der līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājjiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Zebinix satur

- Aktīvā viela ir eslikarbazepīna acetāts. Viena tablete satur 800 mg eslikarbazepīna acetāta.
- Citas sastāvdaļas ir povidons K29/32, kroskarmelozes nātrijs sāls un magnija stearāts.

### Zebinix ārējais izskats un iepakojums

Zebinix 800 mg tabletes ir baltas un iegarenas. Tabletēm vienā pusē ir gravējums „ESL 800” un dalījuma līnija otrā pusē; garums 19 mm. Tableti var sadalīt vienādās devās.

Tabletes ir iepakotas blisteros un ievietotas kartona kastītēs, kas satur 20, 30, 60 vai 90 tabletes vai vairāku kastīšu iepakojumi pa 180 (2x90) tabletēm, un ABPE pudelēs ar bērniem neatveramu aizdari. Pudeles ievietotas kartona kastītēs un satur 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugāle  
tālr.: +351 22 986 61 00  
fakss: +351 22 986 61 99  
e-pasts: info@bial.com

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>., S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom**

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

**Latvija**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugāle)

**Lietuva**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugalija)

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Zebinix 50 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai**

Eslicarbazepine acetate

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiē ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Zebinix un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zebinix lietošanas
3. Kā lietot Zebinix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zebinix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **• Kas ir Zebinix un kādam nolūkam tās lieto**

Zebinix satur aktīvo vielu eslikarbazepīna acetātu.

Zebinix pieder pie zāļu grupas, ko sauc par pretepilepsijas līdzekļiem. Tos izmanto epilepsijas (stāvokļa, kura gadījumā raksturīgi atkārtoti krampji vai lēkmes) ārstēšanai.

Zebinix lieto:

- vienu pašu (monoterapija) pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju;
- kopā ar citām pretepilepsijas zālēm (papildterapija) pieaugušiem pusaudžiem un bērniem, vecākiem par 6 gadiem, kuriem ir krampji, kas ietekmē vienu galvas smadzeņu daļu (parciāli krampji). Pēc šiem krampjiem var rasties visas galvas smadzenes ietekmējoši krampji, vai arī šāds stāvoklis (sekundāra ģeneralizācija) var neiestāties.

Zebinix ārsts Jums dod, lai mazinātu krampju lēkmju biežumu.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Zebinix lietošanas**

**Nelietojiet Zebinix šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret eslikarbazepīna acetātu, citiem karboksamīda atvasinājumiem (piemēram, karbamazepīnu vai okskarbazepīnu - zālēm, ko izmanto epilepsijas ārstēšanai) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir noteikta veida sirds ritma traucējumi (otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde).

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Zebinix lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu:

- ja Jums ir pūšļi uz ādas un/vai gļotādām vai ādas un/vai gļotādu atslāpošanās, izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, acu plakstiņu, rīkles vai mēles pietūkums. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes;
- ja Jums ir apjukums, vērojama krampju pastiprināšanās vai samaņas traucējumi, kas var liecināt par zemu sāļu līmeni asinīs.

Lūdzu, pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Jūsu ārstam var būt jāpielāgo deva. Zebinix nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu nieru slimību;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Zebinix nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem;
- ja Jūs lietojat kādas zāles, kas var izraisīt novirzes EKG (elektrokardiogrammā), ko dēvē par PR intervāla pagarināšanos. Ja neesat drošs, vai zāles, kuras Jūs lietojat, varētu radīt šādu ietekmi, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirds mazspēja vai sirdslēkme, vai ir jebkādi sirds ritma traucējumi;
- ja Jums ir krampji, kas sākas ar plašu, abas galvas smadzeņu puses aptverošu elektrisku izlādi.

Nelielam skaitam ar pretepilepsijas līdzekļiem ārstēto cilvēku ir bijušas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību. Ja Jums jebkurā brīdī Zebinix lietošanas laikā rodas šādas domas, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Zebinix var Jums izraisīt reiboni un/vai miegainību, īpaši ārstēšanas sākumā. Esiet īpaši uzmanīgs, lai Zebinix lietošanas laikā izvairītos no nejaušām traumām, piemēram, kritieniem.

Ievērojiet īpašu piesardzību Zebinix lietošanas laikā:

pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja Zebinix, ziņots par nopietnām un iespējami dzīvībai bīstamām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS).

Ja Jums parādās nopietni izsitumi vai citi ādas simptomi (skatīt 4. punktu), nekavējoties pārtrauciet Zebinix lietošanu un sazinieties ar ārstu vai meklējiet medicīnisko palīdzību.

Tradicionālās ķīniešu izcelsmes vai taizemiešu izcelsmes pacientiem nopietnu, ar karbamazepīnu vai ar tam ķīmiski radniecīgu savienojumu saistītu ādas reakciju risku var paredzēt, pārbaudot šo pacientu asins paraugu. Jūsu ārsts, ja nepieciešams, ieteiks veikt asins analīzi pirms Zebinix lietošanas.

## **Bērni**

Zebinix nedrīkst lietot 6 gadus veciem un jaunākiem bērniem.

## **Citas zāles un Zebinix**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams, ja gadījumā kādas no tām ietekmē Zebinix iedarbību vai Zebinix ietekmē šo zāļu iedarbību.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat:

- fenitoīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai), jo Jums var būt jāpielāgo šo zāļu deva.
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai), jo Jūsu devu var būt nepieciešams pielāgot, un biežāk var rasties šādas nevēlamas Zebinix blakusparādības: redzes dubultošanās, koordinācijas traucējumi un reibonis;
- hormonālos kontracepcijas līdzekļus (piemēram, iekšķīgi lietojama kontracepcijas tablete), jo Zebinix var samazināt to efektivitāti;
- simvastatīnu (zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai), jo Jūsu devu var būt nepieciešams pielāgot;
- rosuvastatīnu – zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- asinis šķidrinošu līdzekli – varfarīnu;
- monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI) antidepresantus;
- nelietojiet okskarbazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai) vienlaikus ar Zebinix, jo nav zināms, vai šo zāļu vienlaicīga lietošana ir droša.

Padomu par kontracepciju skatīt punktā „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, Zebinix lietošana nav ieteicama, jo Zebinix iedarbība uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma.

Ja Jūs plānojat grūtniecību, pirms pārtraucat izmantot kontracepciju un pirms Jums iestājas grūtniecība, konsultējieties ar ārstu. Ārsts var izlemt nomainīt Jūsu zāles.

Dati par eslikarbazepīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi liecina par palielinātu iedzimtu defektu un neiroattīstības (smadzeņu attīstības) risku bērniem, kas dzimuši sievietēm, kuras lieto pretepilepsijas līdzekļus, it īpaši, ja vienlaicīgi ir lietotas vairāk nekā viena veida pretepilepsijas zāles.

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nekavējoties paziņojiet to ārstam. Jūs nedrīkstat pārtraukt lietot zāles, kamēr neesat apspriedusi to ar ārstu. Pārtraucot lietot zāles bez konsultēšanās ar ārstu, var rasties krampju lēkmes, kas var būt bīstamas Jums un Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts var izlemt nomainīt Jūsu zāles.

Ja Jūs esat sieviete vecumā, kurā Jums var būt bērni, un neplānojat grūtniecību, Zebinix terapijas laikā Jums ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Zebinix var ietekmēt hormonālo kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kontracepcijas tablešu, darbību un padarīt tās mazāk efektīvas grūtniecības novēršanā. Tādēļ ieteicams, lai Zebinix lietošanas laikā Jūs izmantotu citus drošas un efektīvas kontracepcijas veidus. Konsultējieties ar ārstu, kurš ar Jums apspriedīs vispiemērotākās kontracepcijas veidu, kuru lietot Zebinix lietošanas laikā. Ja pārtraucat ārstēšanu ar Zebinix, Jums ir jāturpina lietot efektīva kontracepcija līdz pašreizējā menstruālā cikla beigām.

Lietojot Zebinix grūtniecības laikā, Jūsu bērnam tūlīt pēc piedzimšanas pastāv arī asiņošanas risks. Ārsts var iedot Jums un Jūsu bērnam zāles, lai to novērstu.

Zebinix lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. Nav zināms, vai zāles izdalās mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Zebinix var Jums izraisīt reiboni, miegainību un ietekmēt Jūsu redzi, īpaši ārstēšanas sākumā. Ja Jums rodas šie simptomi, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet ierīces un neapkalpojiat mehānismus.

### **Zebinix satur metilparahidroksibenzoātu (E218) un sulfītus**

Zebinix suspensija iekšķīgai lietošanai satur metilparahidroksibenzoātu (E218), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams vēlīnas), un sulfītus, kas reti var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas un bronhospasmas.

## **3. Kā lietot Zebinix**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Pieaugušie

#### *Deva, uzsākot ārstēšanu*

400 mg vienu reizi dienā vienu vai divas nedēļas, pēc tam tiek veikta devas palielināšanas līdz balstdevai. Jūsu ārsts izlems, vai Jums šī deva jālieto vienu vai divas nedēļas.

#### *Balstdeva*

Parastā balstdeva ir 800 mg reizi dienā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz Zebinix, devu var palielināt līdz 1200 mg reizi dienā. Ja Jūs lietojat Zebinix vienu pašu, ārsts var apsvērt Jums piemērotākas devas lietošanu- 1600 mg vienreiz dienā.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jums parasti dos mazāku Zebinix devu. Ārsts noteiks Jums piemērotu devu. Zebinix nav ieteicams lietot, ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi.

### Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Ja Jūs esat gados vecāks cilvēks un lietojat Zebinix vienu pašu, 1600 mg deva Jums nav piemērota.

### Bērni, vecāki par 6 gadiem

#### *Deva, uzsākot ārstēšanu*

Sākusmdeva ir 10 mg uz kg ķermeņa masas, ko lieto vienu reizi dienā vienu vai divas nedēļas, pēc tam tiek veikta devas palielināšanas līdz balstdevai.

#### *Balstdeva*

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz Zebinix, devu var palielināt par 10 mg uz kg ķermeņa masas ar starplaiku viena vai divas nedēļas līdz 30 mg uz kg ķermeņa masas. Maksimālā deva ir 1200 mg vienu reizi dienā.

### Bērni ar ķermeņa masu $\geq 60$ kg

Bērniem ar ķermeņa masu 60 kg vai vairāk ir jālieto tāda pati deva kā pieaugušajiem.

### Lietošanas metode un ievadīšanas veids

Zebinix ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

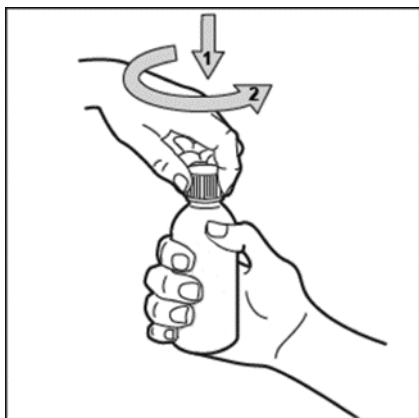
Zebinix suspensiju iekšķīgai lietošanai var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pirms lietošanas sakratiet.

Zāļu lietošanai vienmēr izmantojiet pievienoto perorālo šļirci.

### **Norādījumi par lietošanu**

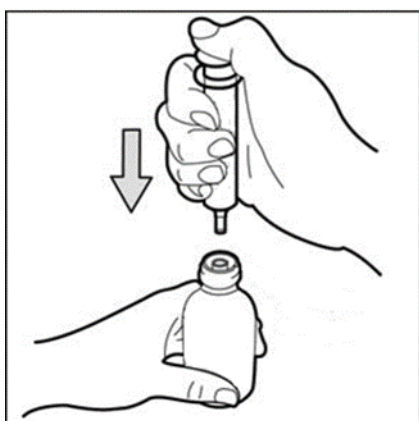
1. darbība. Izņemiet no kastītes pudeli, perorālo šļirci un pudeles adapteri.
2. darbība. Sakratiet pudeli vismaz 10 sekundes un noņemiet bērniem neatveramo vāciņu, nospiežot to uz leju un pagriežot pretēji pulksteņrādītāja virzienam (pa kreisi).



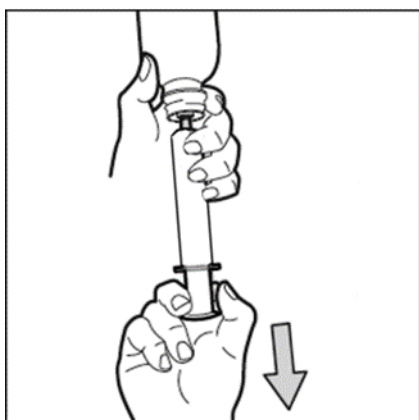
3. darbība. Ievietojiet pudeles kakliņa atvērumā pudeles adapteri. Lai to droši ievietotu, Jums var būt nepieciešams pielietot spēku. Pēc ievietošanas pudeles adapteri nedrīkst noņemt. Pudeli var noslēgt, nenoņemot adapteri.



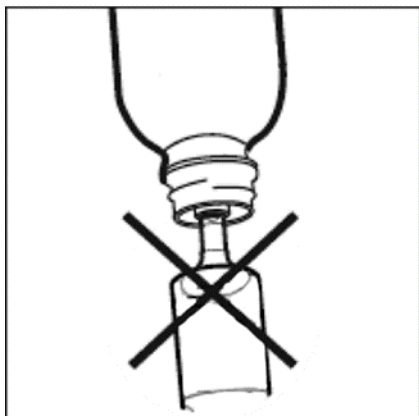
4. darbība. Lai atvieglotu procesu, Jums jāatzīmē vēlams tilpums šļircē, virzot virzuli. Ievietojiet perorālās šļirces galu pudeles adaptera atvērumā, turot pudeli vertikāli. Nospiediet virzuli uz leju līdz galam. Tas radīs spiedienu pudeles iekšienē, kas palīdzēs dozēt suspensiju, piespiežot to pildīties no pudeles perorālajā šļircē.



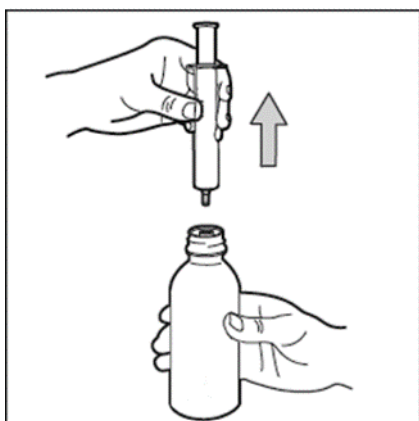
5. darbība. Turiet perorālo šļirci vietā un agrieziet pudeli otrādi. Uzmanīgi pavelciet perorālās šļirces virzuli līdz vēlamiem tilpumam.



6. darbība. Ja Jūs redzat perorālajā šļircē gaisa burbuļus, nospiediet virzuli uz augšu tik daudz, kamēr neizspiežat visus lielos gaisa burbuļus. Uzmanīgi pavelciet virzuli atpakaļ līdz Jums nozīmētajai devai.



7. darbība. Apgriežiet pudeli vertikāli un pilnīgi noņemiet perorālo šļirci no pudeles. Esiet uzmanīgi, nenospiediet virzuli, noņemot perorālo šļirci no pudeles.



8. darbība. Uzlieciet pudelei vāciņu, pagriežot to pulksteņrādītāja virzienā (pa labi).



9. darbība. Ielieciet perorālo šļirci mutē vaiga iekšpusē. Lēni nospiediet virzuli, lai Zebinix nonāktu mutē.

10. darbība. Izskalojiet tukšo perorālo šļirci glāzē tīra ūdens pēc katras lietošanas. Atkārtojiet šo tīrīšanas procedūru 3 reizes.

Glabājiet pudeli un perorālo šļirci kopā, kastītē, līdz nākošajai lietošanas reizei.

**Ja esat lietojis Zebinix vairāk nekā noteikts**

Ja nejausi esat lietojis Zebinix vairāk nekā noteikts, Jums var būt biežāku krampju lēkmju risks, vai Jūs varat sajust, ka sirdsdarbība ir neregulāra vai ātrāka. Ja Jums ir jebkādi no iepriekš minētajiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu, lai ārsts zinātu, ko Jūs esat lietojis.

**Ja esat aizmirsis lietot Zebinix**

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot zāles kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

**Ja Jūs pārtraucat lietot Zebinix**

Nepārtrauciet suspensijas lietošanu pēkšņi. Šādi rīkojoties, Jums ir biežāku krampju lēkmju risks. Jūsu ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Zebinix. Ja ārsts izlems pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Zebinix, deva parasti tiks samazināta pakāpeniski. Ir svarīgi, lai Jūs pārtrauktu ārstēšanu atbilstoši ārsta ieteikumiem, citādi Jūsu simptomi var pastiprināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tālāk minētās blakusparādības var būt ļoti būtiskas. Ja tās Jums rodas, pārtrauciet Zebinix lietošanu un nekavējoties pastāstiet par tām savam ārstam vai dodieties uz slimnīcu, jo Jums var būt nepieciešama tūlītēja medicīniska ārstēšana:

- pūšļi uz ādas un/vai gļotādām vai ādas un/vai gļotādu atslāņošanās, izsitumi, rīšanas vai elpošanas traucējumi, lūpu, sejas, acu plakstiņu, rīkles vai mēles pietūkums. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

**Ļoti bieži sastopamas** blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reiboņa vai miegainības sajūta.

**Bieži sastopamas** blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nestabilitātes, griešanās vai šūpošanās sajūta;
- slikta dūša vai vemšana;
- galvassāpes;
- caureja;
- redzes dubultošanās vai neskaidra redze;
- apgrūtināta koncentrēšanās;
- enerģijas izsīkums vai nogurums;
- trīce;
- izsitumi uz ādas;
- jūsu asins analīžu rezultāti norāda, ka Jums ir zems nātrijs līmenis asinīs;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- kustību koordinācijas traucējumi (ataksija);
- ķermeņa masas palielināšanās.

**Retāk sastopamas** blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- neveiklība;
- alerģija;
- aizcietējumi;
- krampji;
- pavājināta vairogdziedzera darbība. Simptomi ir pazemināts vairogdziedzera hormona līmenis;

- aukstuma nepanesamība, liela mēle, plāni un trausli nagi vai mati un zema ķermeņa temperatūra;
- aknu darbības traucējumi (piemēram, paaugstināts aknu enzīmu līmenis);
- augsts asinsspiediens vai izteikta asinsspiediena paaugstināšanās;
- pazemināts asinsspiediens vai asinsspiediena pazemināšanās pieceloties;
- asins analīzes, kas liecina, ka Jums ir zems sāļu (ieskaitot hlorīdu) līmenis asinīs vai samazināts sarkano asins šūnu skaits;
- dehidratācija;
- acu kustību pārmaiņas, aizmiglota redze vai apsārtušas acis;
- kritieni;
- termiskie apdegumi;
- slikta atmiņa vai aizmāršība;
- raudāšana, nomāktības, nervozitātes vai apjukuma sajūta, intereses vai emociju zudums;
- nespēja runāt vai rakstīt vai saprast runāto vai rakstīto;
- uzbudinājums;
- uzmanības deficīts/hiperaktivitātes traucējumi;
- aizkaitināmība;
- garastāvokļa pārmaiņas vai halucinācijas;
- apgrūtināta spēja runāt;
- deguna asiņošana;
- sāpes krūtīs;
- tirpšana un/vai kādas ķermeņa daļas nejutīgums;
- migrēna;
- dedzināšanas sajūta;
- pieskāriena sajūtas traucējumi;
- ožas sajūtas traucējumi;
- dzīkstēšana ausīs;
- dzirdes traucējumi;
- kāju un roku pietūkums;
- dedzināšana, kuņģa darbības traucējumi, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās un nepatīkama sajūta vai sausums mutē;
- ogļu (tumšas) krāsas izkārnījumi;
- smaganu iekaisums, vai zobu sāpes;
- svīšana vai sausa āda;
- nieze;
- ādas pārmaiņas (piemēram, sarkana āda);
- matu izkrišana;
- urīnceļu infekcija;
- vispārēja vājuma sajūta, slikta pašsajūta vai drebuļi;
- ķermeņa masas zudums;
- sāpes muskuļos, sāpes kājās un rokās, muskuļu vājums;
- kaulu vielmaiņas traucējumi;
- paaugstinātas kaulu olbaltumvielas;
- pietvīkums, aukstas ekstremitātes;
- lēnāka vai neregulāra sirds darbība;
- izteikta miegainības sajūta;
- nomierinoša iedarbība (sedācija);
- neiroloģiski kustību traucējumi, kad muskuļi saraujas, izraisot raustīšanos un atkārtotas kustības vai patoloģiskas pozas. Simptomi ir trīce, sāpes, krampji;
- zāļu toksiska iedarbība;
- nemiers.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) šādām blakusparādībām:

- trombocītu skaita samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku;
- stipras sāpes mugurā un kuņģī (ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums);

- balto asins šūnu skaita samazināšanās, kas palielina infekciju iespējamību;
- sarkanīgi, mērķim līdzīgi plankumi vai apaļi pleķi, bieži ar centrālu pūslīti, kas parādās uz rumpja, ādas atslāņošanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs, sarkanas un pietūkušas acis, un pirms šo simptomu parādīšanās var būt drudzis un/vai gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze);
- sākumā gripai līdzīgi simptomi, izsitumi uz sejas, pēc tam plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās, izmaiņas asinīs (eozinofilija), palielināti limfmezgli un citu orgānu iesaistīšanās (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, ko sauc arī par DRESS vai zāļu paaugstinātas jutības sindromu);
- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa sejas, rīkles, plaukstu, pēdu, potīšu vai apakšstilbu pietūkumu;
- nātrene (niezoši izsitumi uz ādas);
- letarģija, apjukums, muskuļu raustīšanās vai nozīmīga krampju lēkmju pasliktināšanās (tās var būt sekas zemam nātrija līmenim asinīs neatbilstošas ADH sekrēcijas dēļ).

Zebinix lietošana ir saistīta ar novirzi EKG (elektrokardiogrammā), ko sauc par PR intervāla pagarināšanos. Var rasties ar šo EKG novirzi saistītas blakusparādības (piemēram, ģībonis un sirdsdarbības palēnināšanās).

Ir saņemti ziņojumi par kaulu slimībām, tai skaitā osteopēniju un osteoporozi (kaulu blīvuma samazināšanās) un lūzumiem, lietojot strukturāli līdzīgus pretepilepsijas līdzekļus, piemēram, karbamazepīnu un okskarbazepīnu. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja ilgstoši lietojat pretepilepsijas līdzekļus, ja Jums ir bijusi osteoporoze vai lietojat steroīdus.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Zebinix**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc EXP vai „Der līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc pudeles pirmās atvēršanas zāles nedrīkst lietot ilgāk par 2 mēnešiem.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Zebinix satur**

- Aktīvā viela ir eslikarbazepīna acetāts. Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 50 mg eslikarbazepīna acetāta.
- Citas sastāvdaļas ir ksantāna sveķi (E415), makrogola-100 stearāts, metilparahidroksibenzoāts (E218), saharīna nātrija sāls (E954), mākslīgais tutti-frutti aromatizētājs (satur maltodekstrīnu, propilēnglikolu, dabīgo un mākslīgo aromatizētāju, un akācijas sveķus (E414)), maskējošais aromatizētājs (satur propilēnglikolu, ūdeni un dabīgo un mākslīgo aromatizētāju) un attīrīts ūdens.

### **Zebinix ārējais izskats un iepakojums**

Zebinix 50 mg/ml ir pelēkbalta līdz balta suspensija iekšķīgai lietošanai.

Suspensija iekšķīgai lietošanai ir iepakota dzintarkrāsas pudelēs ar ABPE bērniem neatveramu vāciņu, kurās ir 200 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai un kas ir ievietotas kartona kastītēs. Katra kartona kastīte satur 10 ml polipropilēna graduētu šļirci, kā arī kopolimēra iespiežamu pudeles adapteri.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugāle  
tālr.: +351 22 986 61 00  
fakss: +351 22 986 61 99  
e-pasts: info@bial.com

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

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

#### **Österreich**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Polska**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugāle)

**Lietuva**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel: + 351 22 986 61 00  
(Portugalija)

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.