

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 200 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg eslicarbazepineacetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, langwerpige tabletten met de inscriptie 'ESL 200' aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde met een lengte van 11 mm. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zebinix is geïndiceerd als:

- monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen met recent gediagnosticeerde epilepsie;
- aanvullende therapie bij volwassenen, adolescenten en kinderen die ouder zijn dan 6 jaar met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Zebinix kan als monotherapie worden ingenomen of aan bestaande anticonvulsieve therapie worden toegevoegd. De aanbevolen aanvangsdosis is 400 mg eenmaal daags en dient na één of twee weken te worden verhoogd naar 800 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags. Sommige patiënten met een monotherapieregime kunnen baat hebben bij een dosis van 1600 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Bij ouderen is geen dosisaanpassing nodig, mits de nierfunctie niet is gestoord. Vanwege de zeer beperkte gegevens over het monotherapieregime met 1600 mg bij ouderen, wordt deze dosis niet aanbevolen voor deze patiëntengroep.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten, volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar met nierinsufficiëntie en de dosis moet op basis van de creatinineklaring (CL_{CR}) als volgt worden aangepast:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: geen dosisaanpassing vereist.

- CL_{CR} 30-60 ml/min: aanvangsdosis van 200 mg (of 5 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) eenmaal daags of 400 mg (of 10 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) om de twee dagen gedurende 2 weken gevolgd door een dosis van 400 mg (of 10 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis echter worden verhoogd.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege onvoldoende gegevens.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist.

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2) en het gebruik ervan bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 6 jaar

De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg/kg/dag eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons moet de dosis in stappen van één week of twee weken van 10 mg/kg/dag naar 30 mg/kg/dag worden verhoogd. De maximale dosis is 1200 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Kinderen met een lichaamsgewicht van ≥ 60 kg

Kinderen met een lichaamsgewicht van 60 kg of meer dienen dezelfde dosis te krijgen als volwassenen.

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat bij kinderen in de leeftijd van 6 jaar en jonger zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Zebinix kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Voor patiënten die niet in staat zijn om hele tabletten door te slikken, kunnen de tabletten vlak voor gebruik worden geplet en gemengd met water of zacht voedsel, zoals appelmoes, en oraal worden toegediend.

Overschakelen tussen preparaten

Op basis van gegevens over vergelijkende biologische beschikbaarheid voor de tablet- en suspensieformuleringen kunnen patiënten van de ene formulering naar de andere worden overgezet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine, oxcarbazepine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcidale ideatie

Zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties behandeld werden met anti-epileptische werkzame stoffen. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica toonde tevens een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor eslicarbazepineacetaat niet uit. Daarom moeten patiënten gecontroleerd worden op verschijnselen van

zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag, en moet een gepaste behandeling worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies te vragen wanneer verschijnselen van zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag optreden.

Zenuwstelselaandoeningen

Eslicarbazepineacetaat werd geassocieerd met een aantal bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zoals duizeligheid en somnolentie, waardoor de kans op accidentele verwondingen kan toenemen.

Andere waarschuwingen en voorzorgen

Wanneer met Zebinix moet worden gestopt, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen om de kans op een toename in de aanvalsfrequentie te beperken.

Huidreacties

Bij 1,2% van de totale populatie die met Zebinix werd behandeld in klinische studies met epileptische patiënten trad rash op als bijwerking. Er zijn gevallen van urticaria en angio-oedeem gemeld bij patiënten die Zebinix gebruiken. Angio-oedeem in de context van overgevoeligheid/anafylactische reactie geassocieerd met larynxoedeem kan fataal zijn. Wanneer tekenen of symptomen van overgevoeligheid optreden, moet de behandeling met eslicarbazepineacetaat onmiddellijk worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling te worden gestart.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARS), waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), wat levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met behandeling met Zebinix. Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Wanneer er tekenen en symptomen ontstaan die op deze reacties wijzen, moet de behandeling met Zebinix onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing). Als de patiënten dergelijke reacties hebben ontwikkeld, mag behandeling met Zebinix bij deze patiënten op geen enkel moment worden hervat.

HLA-B*1502-allel - bij Han-Chinese, Thaise en andere Aziatische populaties

HLA-B*1502 bij personen van Han-Chinese en Thaise origine blijkt sterk verbonden te zijn met de kans op de ontwikkeling van ernstige huidreacties, bekend als het stevens-johnsonsyndroom (SJS), wanneer zij met carbamazepine worden behandeld. De chemische structuur van eslicarbazepineacetaat is vergelijkbaar met die van carbamazepine en mogelijk hebben patiënten die positief testen op HLA-B*1502 na een behandeling met eslicarbazepineacetaat ook kans op SJS. De prevalentie van HLA-B*1502-dragers bij Han-Chinese en Thaise populaties is ongeveer 10%. Deze personen dienen, waar mogelijk, gescreend te worden op dit allel voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde werkzame stoffen wordt opgestart. Indien patiënten van deze etnische origine positief testen op het HLA-B*1502-allel kan het gebruik van eslicarbazepineacetaat overwogen worden als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Vanwege de prevalentie van dit allel bij andere Aziatische populaties (bijv. meer dan 15% op de Filippijnen en in Maleisië) kan genetisch onderzoek bij risicopopulaties naar de aanwezigheid van HLA-B*1502 overwogen worden.

HLA-A*3101-allel - populaties van Europese afkomst en Japanse populaties

Sommige gegevens wijzen erop dat HLA-A*3101 gepaard gaat met een verhoogd risico op door carbamazepine geïnduceerde cutane geneesmiddelenbijwerkingen, waaronder het stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelexantheem met eosinofilie (DRESS) of minder ernstige acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) en maculopapuleuze uitslag bij mensen van Europese afkomst en Japanners.

De frequentie van het HLA-A*3101-allel loopt tussen etnische populaties sterk uiteen. Het HLA-A*3101-allel heeft een prevalentie van 2 tot 5% bij Europese populaties en ongeveer 10% bij de Japanse populatie.

De aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel kan het risico op door carbamazepine geïnduceerde huidreacties vergroten (doorgaans minder ernstig) van 5,0% in de algemene populatie tot 26,0% bij proefpersonen met Europese voorouders, terwijl afwezigheid ervan het risico kan verlagen van 5,0% tot 3,8%.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar die de aanbeveling van een HLA-A*3101-screening ondersteunen voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen wordt opgestart.

Indien bij patiënten van Europese afkomst of Japanse origine bekend is dat ze positief testen op het HLA-A*3101-allel, kan het gebruik van carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen overwogen worden als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Hyponatriëmie

Bij 1,5% van de patiënten die behandeld werden met Zebinix werd hyponatriëmie als bijwerking gerapporteerd. Hyponatriëmie is in de meeste gevallen asymptomatisch, hoewel dit kan gepaard gaan met klinische symptomen zoals verergering van aanvallen, verwardheid, verminderd bewustzijn. De frequentie van hyponatriëmie nam toe met een verhoging van de dosis eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met bestaande nierziekte die hyponatriëmie veroorzaakt, of bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die op zich tot hyponatriëmie kunnen leiden (bijv. diuretica, desmopressine, carbamazepine), moet het natriumgehalte in het serum worden onderzocht vóór en tijdens een behandeling met eslicarbazepineacetaat. Bovendien moet het natriumgehalte in het serum worden bepaald wanneer er klinische tekenen van hyponatriëmie optreden. Verder moet het natriumgehalte ook bepaald worden bij routine laboratoriumonderzoeken. Wanneer zich klinisch relevante hyponatriëmie ontwikkelt, dient de behandeling met eslicarbazepineacetaat te worden stopgezet.

PR-interval

Verlengingen van het PR-interval werden waargenomen in klinische onderzoeken met eslicarbazepineacetaat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met medische aandoeningen (bijv. laag thyroxinegehalte, afwijkingen in de hartgeleiding), of bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het PR-interval verlengen.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is aanbevolen bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet worden aangepast aan de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met $CL_{CR} < 30$ ml/min wordt het gebruik niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens.

Leverinsufficiëntie

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens zijn bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en er een gebrek is aan farmacokinetische en klinische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, moet eslicarbazepineacetaat met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en is het gebruik ervan niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine, dat voornamelijk geëlimineerd wordt door glucuronidatie. *In vitro* is eslicarbazepine een zwakke inductor van CYP3A4 en UDP-

glucuronyltransferases. *In vivo* bleek eslicarbazepine een inducerend effect te hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via metabolisering door CYP3A4 worden geëlimineerd (bijv. simvastatine). Daarom kan het nodig zijn de dosis van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd te verhogen, wanneer deze gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat worden gebruikt. Eslicarbazepine heeft mogelijk *in vivo* een inducerend effect op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden geëlimineerd middels conjugatie door UDP-glucuronyltransferases. Bij het opstarten of stopzetten van een behandeling met Zebinix of bij een aanpassing van de dosis, kan het 2 tot 3 weken duren voordat het nieuwe niveau van enzymactiviteit wordt bereikt. Deze vertraging dient in overweging te worden genomen wanneer Zebinix wordt gebruikt net vóór of in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan een dosisaanpassing is vereist wanneer ze samen met Zebinix worden toegediend. Eslicarbazepine beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19. Daardoor kunnen er interacties optreden wanneer hoge doses eslicarbazepine gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk via CYP2C19 worden gemetaboliseerd (bijv. fenytoïne).

Interacties met andere anti-epileptica

Carbamazepine

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde de gelijktijdige toediening van eslicarbazepineacetaat 800 mg een maal daags en carbamazepine 400 mg twee maal daags tot een gemiddelde verlaging van 32% van de blootstelling aan de actieve metaboliet eslicarbazepine; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van de glucuronidatie. Er werd geen verandering van de blootstelling aan carbamazepine of haar metaboliet carbamazepine-epoxide vastgesteld. Afhankelijk van de individuele respons, dient de dosis eslicarbazepineacetaat wellicht te worden verhoogd als het gelijktijdig met carbamazepine wordt gebruikt. Uit onderzoeken bij patiënten bleek dat gelijktijdige behandeling het risico op de volgende bijwerkingen verhoogde: diplopie, abnormale coördinatie en duizeligheid. Het risico op verhoging van andere specifieke bijwerkingen veroorzaakt door de gelijktijdige toediening van carbamazepine en eslicarbazepineacetaat kan niet worden uitgesloten.

Fenytoïne

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen resulteerde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags samen met fenytoïne in een gemiddelde daling van 31-33% van de blootstelling aan de actieve metaboliet, eslicarbazepine, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door de inductie van glucuronidatie, en een gemiddelde stijging van 31-35% van de blootstelling aan fenytoïne, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een remming van CYP2C19. Afhankelijk van de individuele respons kan het noodzakelijk zijn om de dosis eslicarbazepineacetaat te verhogen en de dosis fenytoïne te verlagen.

Lamotrigine

Zowel eslicarbazepine en lamotrigine worden voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronidatie en daardoor is een interactie te verwachten. Een onderzoek bij gezonde proefpersonen met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags toonde een geringe gemiddelde farmacokinetische interactie (blootstelling aan lamotrigine nam met 15% af) aan tussen eslicarbazepineacetaat en lamotrigine en daardoor is een dosisaanpassing niet vereist. Vanwege een interindividuele variabiliteit kan het effect echter klinisch relevant zijn voor sommige individuen.

Topiramaat

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags en topiramaat geen significante verandering in de blootstelling aan eslicarbazepine aan, maar een daling van 18% in de blootstelling aan topiramaat, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt werd door een verminderde biologische beschikbaarheid van topiramaat. Een dosisaanpassing is niet vereist.

Valproaat en levetiracetam

Een farmacokinetische populatieanalyse van fase III-onderzoeken van epileptische volwassen patiënten toonde aan dat gelijktijdige toediening van valproaat of levetiracetam geen gevolgen had

voor de blootstelling aan eslicarbazepine, maar dit is niet middels traditionele interactieonderzoeken gecontroleerd.

Oxcarbazepine

Gelijktijdig gebruik van eslicarbazepineacetaat met oxcarbazepine wordt niet aanbevolen, aangezien dit tot een te grote blootstelling aan de actieve metabolieten kan leiden.

Andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

De toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags aan vrouwelijke proefpersonen die tegelijk een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken, toonde een gemiddelde verminderde systemische blootstelling aan levonorgestrel en ethinyloestradiol aan van respectievelijk 37% en 42%, die hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt wordt door een inductie van CYP3A4. Derhalve dienen vrouwen die zwanger kunnen worden geschikte anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling met Zebinix en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus nadat de behandeling met Zebinix is gestopt (zie rubriek 4.6).

Simvastatine

Bij een onderzoek bij gezonde proefpersonen bleek de systemische blootstelling aan simvastatine gemiddeld met 50% te zijn verlaagd wanneer het gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat 800 mg eenmaal daags werd toegediend; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4. Een verhoging van de dosis simvastatine is wellicht noodzakelijk als gelijktijdig eslicarbazepineacetaat wordt gebruikt.

Rosuvastatine

Bij gezonde proefpersonen trad er een gemiddelde verlaging van de systemische blootstelling op van 36 - 39% bij gelijktijdige toediening met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags. Het mechanisme van deze afname is onbekend, maar is mogelijk het gevolg van verstoring van de transporteractiviteit voor rosuvastatine alleen of in combinatie met inductie van zijn metabolisme. Omdat de relatie tussen blootstelling en geneesmiddelwerking onduidelijk is, wordt het monitoren van de respons op de therapie (bijv. het cholesterolgehalte) aanbevolen.

Warfarine

Een gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags met warfarine toonde een licht (23%), maar statistisch significante verminderde blootstelling aan S-warfarine aan. Er werd geen effect vastgesteld op de farmacokinetiek van R-warfarine of op de coagulatie. Vanwege de interindividuele variabiliteit van de interactie dient echter bijzondere aandacht te worden geschonken aan de monitoring van de INR gedurende de eerste weken na het opstarten of stopzetten van een gelijktijdige behandeling met warfarine en eslicarbazepineacetaat.

Digoxine

Een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde geen effect aan van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags op de farmacokinetiek van digoxine, wat erop wijst dat eslicarbazepineacetaat geen effect heeft op de transporter P-glycoproteïne.

Monoamino-oxidase-remmers (MAOI's)

Op basis van een structurele relatie van eslicarbazepineacetaat met tricyclische antidepressiva is een interactie tussen eslicarbazepineacetaat en MAOI's theoretisch mogelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico verbonden met epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Er werd aangetoond dat bij de nakomelingen van vrouwen met epilepsie die een anti-epileptische behandeling gebruiken, de prevalentie van afwijkingen twee tot drie keer groter is dan de prevalentie van ongeveer 3% bij de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en neuralebuisdefecten. Gespecialiseerd medisch advies over het potentiële risico voor een foetus dat wordt veroorzaakt door zowel aanvallen als een anti-epileptische behandeling wordt aanbevolen voor alle vrouwen die zwanger kunnen worden die een anti-epileptische behandeling gebruiken, en vooral voor vrouwen die zwanger wensen te worden en vrouwen die zwanger zijn. Plotse stopzetting van de behandeling met anti-epileptica (AED's) moet worden vermeden, aangezien dit tot aanvallen kan leiden, die ernstige consequenties kunnen hebben voor zowel de vrouw als het ongeboren kind.

Waar mogelijk heeft monotherapie de voorkeur voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap, omdat therapie met meerdere AED's, afhankelijk van de betrokken AED's, gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn waargenomen bij kinderen van moeders met epilepsie die een anti-epileptische behandeling gebruiken. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor eslicarbazepineacetaat over dit risico.

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met eslicarbazepineacetaat effectieve anticonceptie gebruiken. Eslicarbazepineacetaat verstoort de werking van orale anticonceptiva. Derhalve dient gedurende de behandeling en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus nadat de behandeling is gestopt een andere, effectieve en betrouwbare anticonceptiemethode te worden toegepast. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten advies krijgen over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethodes. Er moet ten minste één effectieve anticonceptiemethode (zoals een spiraaltje) of twee complementaire vormen van anticonceptie worden gebruikt, waaronder een barrièremethode. Bij de keuze voor de anticonceptiemethode moeten in elk geval de individuele omstandigheden worden beoordeeld en moet de patiënt bij het gesprek worden betrokken.

Risico's verbonden aan eslicarbazepineacetaat

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie Vruchtbaarheid rubriek 5.3). Een risico voor mensen (met inbegrip van ernstige aangeboren afwijkingen, neurologische ontwikkelingsstoornissen en andere effecten van reproductietoxiciteit) is onbekend.

Eslicarbazepineacetaat mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij na zorgvuldige overweging van andere geschikte behandelingsopties wordt geoordeeld dat het voordeel opweegt tegen het risico.

Als vrouwen die eslicarbazepineacetaat krijgen toegediend, zwanger worden of zwanger wensen te worden, dient het gebruik van Zebinix zorgvuldig opnieuw te worden geëvalueerd. Minimale werkzame doses dienen te worden toegediend en monotherapie dient waar mogelijk de voorkeur te genieten, tenminste tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een verhoogd risico op afwijkingen en moeten de mogelijkheid krijgen op prenatale screening.

Monitoring en preventie

Anti-epileptica kunnen bijdragen tot een tekort aan foliumzuur, wat mogelijk kan leiden tot foetale afwijkingen. Een foliumzuursupplement wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap. Aangezien de werkzaamheid van dit supplement niet bewezen is, kan men een specifieke prenatale diagnose aanbieden, zelfs voor vrouwen die een supplementaire behandeling met foliumzuur krijgen.

Bij het pasgeboren kind

Bloedingsstoornissen bij de pasgeborene die veroorzaakt werden door anti-epileptica werden gerapporteerd. Als voorzorg dient daarom vitamine K1 te worden toegediend bij wijze van preventieve maatregel gedurende de laatste weken van de zwangerschap en aan de pasgeborene.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eslicarbazepineacetaat/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek is excretie van eslicarbazepine in de moedermelk gebleken. Aangezien een risico voor het zogende kind niet kan worden uitgesloten, dient de borstvoeding te worden onderbroken tijdens de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van eslicarbazepineacetaat op de vruchtbaarheid van de mens. Uit dieronderzoek is aantasting van de vruchtbaarheid gebleken na behandeling met eslicarbazepineacetaat (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zebinix heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige patiënten kunnen duizeligheid, somnolentie of visuele stoornissen ervaren, met name bij het begin van de behandeling. Derhalve moeten patiënten ingelicht worden over het feit dat hun fysieke en/of mentale vermogen om machines te bedienen of voertuigen te besturen aangetast kan worden. Patiënten worden dan ook geadviseerd om deze activiteiten niet uit te voeren totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies (behandeling als aanvullende therapie en monotherapie) werden 2.434 patiënten met partieel beginnende aanvallen behandeld met eslicarbazepineacetaat (1.983 volwassen patiënten en 451 pediatrische patiënten) en bij 51% van deze patiënten traden er bijwerkingen op.

De bijwerkingen waren meestal van lichte tot matige intensiteit en traden voornamelijk op tijdens de eerste weken van de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

De risico's die voor Zebinix zijn vastgesteld, zijn voornamelijk op klasse gebaseerde, dosisafhankelijke bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld zijn bij placebogecontroleerde studies naar aanvullende therapie met volwassen epileptische patiënten en bij een studie met werkzame controle naar monotherapie waarin eslicarbazepineacetaat werd vergeleken met carbamazepine met gecontroleerde afgifte, waren duizeligheid, somnolentie, hoofdpijn en misselijkheid. Het merendeel van de bijwerkingen werd gemeld bij <3% van de proefpersonen in elke behandelingsgroep.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARS), waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met behandeling met Zebinix (zie rubriek 4.4).

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan eslicarbazepineacetaat, verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketing surveillance, worden hieronder in een tabel weergegeven.

De volgende conventie werd gebruikt bij het classificeren van bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens

niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiecategorie worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van Zebinix, verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie	Trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen			Hypothyroïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie, verminderde eetlust	Verstoorde elektrolythuishouding, dehydratie, hypochloremie	Ziektebeeld lijkend op syndroom van abnormale ADH-secretie met klachten en symptomen van lethargie, nausea, duizeligheid, daling van de osmolaliteit van serum (bloed), braken, hoofdpijn, verwarde toestand of andere neurologische klachten en symptomen.
Psychische stoornissen		Insomnia	Psychotische stoornis, apathie, depressie, zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, verwarde toestand, stemmingswisselingen, huilen, psychomotore retardatie, angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid, somnolentie	Hoofdpijn, aandachtsstoornis, tremor, ataxie, evenwichtsstoornissen	Coördinatie afwijkend, geheugenstoornis, amnesie, hypersomnie, sedatie, afasie, dysesthesie, dystonie, lethargie, parosmie, cerebellair syndroom, convulsie, perifere neuropathie, nystagmus, spraakstoornis, dysartrie, branderig gevoel, paresthesie, migraine	

Oogaandoeningen		Diplopie, gezichtsvermogen wazig	Slechtziendheid, oscillerende visus, binoculaire oogbewegingsafwijking, oculaire hyperemie	
Evenwichtsorgaan - en ooraandoeningen		Vertigo	Hypoacusis, tinnitus	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, bradycardie	
Bloedvat-aandoeningen			Hypertensie (waaronder hypertensieve crisis), hypotensie, orthostatische hypotensie, blozen, perifere koude	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Bloedneus, pijn op de borst	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Nausea, braken, diarree	Constipatie, dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, droge mond, abdominaal ongemak, abdominale distensie, gingivitis, melaena, tandpijn	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Leveraandoening	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Alopecia, droge huid, hyperhidrose, erytheem, huidaandoening, pruritus, allergische dermatitis	Toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), angio-oedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, botstofwisselingsstoornis, spierzwakte, pijn in ledemaat	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineweginfectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, loopstoornis, asthenie	Malaise, koude rillingen, oedeem perifeer	

Onderzoeken		Gewichtstoename	Bloeddruk verlaagd, gewicht verlaagd, bloeddruk verhoogd, bloednatriumgehalte verlaagd, bloedchloridegehalte verlaagd, osteocalcinespiegel verhoogd, hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd, leverenzymen verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Geneesmiddeltoxiciteit, val, thermische brandwond	

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Oog- en zenuwstelselaandoeningen

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met carbamazepine en eslicarbazepineacetaat in placebogecontroleerde studies, werden de volgende bijwerkingen waargenomen: diplopie (11,4% van de proefpersonen met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 2,4% van de proefpersonen zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine), abnormale coördinatie (6,7% met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 2,7% zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine) en duizeligheid (30,0% met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 11,5% zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine), zie rubriek 4.5.

PR-interval

Het gebruik van eslicarbazepineacetaat wordt geassocieerd met een verlenging van het PR-interval. Bijwerkingen die geassocieerd worden met een verlenging van het PR-interval (bijv. AV-blok, syncope, bradycardie) kunnen optreden.

Klassegerelateerde bijwerkingen

Zeldzame bijwerkingen zoals beenmergdepressie, anafylactische reacties, systemische lupus erythematoses of ernstige hartritmestoornissen traden niet op tijdens de placebogecontroleerde onderzoeken van het epilepsieprogramma met eslicarbazepineacetaat. Deze bijwerkingen werden wel gemeld met oxcarbazepine. Daardoor kan het optreden hiervan na een behandeling met eslicarbazepineacetaat niet worden uitgesloten.

Er zijn gevallen gemeld van een verlaagde mineraaldichtheid van het bot, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die langdurig worden behandeld met de structureel verwante anti-epileptica carbamazepine en oxcarbazepine. Het mechanisme volgens welke de botstofwisseling wordt beïnvloed is niet bekend.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde studies met patiënten van 2 tot 18 jaar met partieel beginnende aanvallen (238 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat en 189 patiënten met placebo) traden er bijwerkingen op bij 35,7% van de patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend en bij 19% van de patiënten die een placebo kregen toegediend. De meest voorkomende bijwerkingen in de groep die behandeld werd met eslicarbazepineacetaat waren diplopie (5,0%), somnolentie (8,0%) en braken (4,6%).

Het bijwerkingenprofiel van eslicarbazepineacetaat is in het algemeen vergelijkbaar in de leeftijdsgroepen. De meest voorkomende bijwerkingen in de leeftijdsgroep van 6 tot 11 jaar die bij

meer dan twee met eslicarbazepineacetaat behandelde patiënten werden waargenomen, waren diplopie (9,5%), somnolentie (7,4%), duizeligheid (6,3%), convulsie (6,3%) en misselijkheid (3,2%); in de leeftijdsgroep van 12 tot 18 jaar waren dat somnolentie (7,4%), braken (4,2%), diplopie (3,2%) en vermoeidheid (3,2%). De veiligheid van Zebinix bij kinderen van 6 jaar en jonger is nog niet vastgesteld.

Het veiligheidsprofiel van eslicarbazepineacetaat was in het algemeen vergelijkbaar bij volwassen en pediatrische patiënten, met uitzondering van agitatie (vaak, 1,3%) en abdominale pijn (vaak, 2,1%) die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Duizeligheid, somnolentie, vertigo, asthenie, loopstoornis, tremor, ataxie, evenwichtsstoornis, gezichtsvermogen wazig, diarree, huiduitslag en hyponatriëmie kwamen minder vaak voor bij kinderen dan bij volwassenen. Allergische dermatitis (soms, 0,8%) werd alleen gemeld bij de pediatrische patiënten.

Gegevens over de veiligheid op lange termijn bij de pediatrische patiënten die afkomstig waren uit open-label verlengingen van de fase III-studie kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van het product zonder nieuwe zorgwekkende bevindingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Waargenomen symptomen na een overdosis eslicarbazepineacetaat zijn voornamelijk symptomen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel (bijv. allerlei soorten aanvallen, status epilepticus) en cardiale aandoeningen (bijv. hartritmestoornissen). Er is geen specifiek antidotum bekend. Een symptomatische en ondersteunende behandeling moet al naargelang de noden worden toegepast. De metabolieten van eslicarbazepineacetaat kunnen doeltreffend worden geklaard door middel van hemodialyse, indien nodig (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaten, ATC-code: N03AF04

Werkingsmechanisme

De exacte werkingsmechanismen van eslicarbazepineacetaat zijn niet bekend. Elektrofysiologische *in-vitro*-onderzoeken tonen echter aan dat zowel eslicarbazepineacetaat als zijn metabolieten de geïnactiveerde toestand van voltageafhankelijke natriumkanalen stabiliseren, waardoor hun terugkeer naar de geactiveerde toestand wordt uitgesloten en de herhaalde neuronale afvuring wordt voorkomen.

Farmacodynamische effecten

Eslicarbazepineacetaat en zijn actieve metabolieten verhinderden de ontwikkeling van aanvallen in niet-klinische modellen ter voorspelling van de anticonvulsieve werkzaamheid bij de mens. Bij de mens wordt de farmacologische activiteit van eslicarbazepineacetaat voornamelijk via de actieve metaboliet eslicarbazepine teweeggebracht.

Klinische werkzaamheid

Volwassen patiënten

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie werd aangetoond in vier fase III dubbelblinde placebogecontroleerde studies bij 1.703 gerandomiseerde volwassen patiënten met partiële epilepsie refractair aan een behandeling met één tot drie gelijktijdige anti-epileptica.

Oxcarbazepine en felbamaat mochten in deze studies niet als comedicaatie worden gebruikt.

Eslicarbazepineacetaat werd getest in doses van 400 mg (uitsluitend in studie -301 en -302), 800 mg en 1200 mg, eenmaal daags. 800 mg en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags waren significant doeltreffender dan placebo ter vermindering van de aanvalsfrequentie gedurende een onderhoudsperiode van 12 weken. Het percentage proefpersonen met een verminderde aanvalsfrequentie van $\geq 50\%$ (1581 geanalyseerd) in de fase III studies bedroeg 19,3% voor placebo, 20,8% voor 400 mg eslicarbazepineacetaat, 30,5% voor 800 mg eslicarbazepineacetaat en 35,3% voor 1200 mg eslicarbazepineacetaat per dag.

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als monotherapie werd aangetoond in een dubbelblinde studie met werkzame controle (carbamazepine met gecontroleerde afgifte) bij 815 gerandomiseerde volwassen patiënten met recent gediagnosticeerde partieel beginnende aanvallen.

Eslicarbazepineacetaat werd getest in eenmaaldaagse doses van 800 mg, 1200 mg en 1600 mg. De doses van het werkzame vergelijkingsmiddel, carbamazepine met gecontroleerde afgifte, waren 200 mg, 400 mg en 600 mg, tweemaal daags. Alle proefpersonen werden gerandomiseerd naar het laagste dosisniveau en werden uitsluitend bij het optreden van een aanval opgehoogd naar het volgende dosisniveau. Van de 815 gerandomiseerde patiënten werden 401 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat eenmaal daags [271 patiënten (67,6%) bleven op de dosis van 800 mg, 70 patiënten (17,5%) op de dosis van 1200 mg en 60 patiënten (15,0%) werden behandeld met 1600 mg]. Bij de primaire werkzaamheidsanalyse, waarbij uitvallers als niet-respondenten werden beschouwd, werd 71,1% van de proefpersonen in de groep met eslicarbazepineacetaat geclassificeerd als aanvalsvrij en 75,6% in de groep met carbamazepine met gecontroleerde afgifte tijdens de 26 weken durende evaluatieperiode (gemiddeld risicoverschil -4,28%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: [-10,30; 1,74]). Het behandel-effect dat tijdens de 26 weken durende evaluatieperiode werd waargenomen, bleef gedurende een behandeling van 1 jaar gehandhaafd, waarbij 64,7% van de proefpersonen met eslicarbazepineacetaat en 70,3% van de proefpersonen met carbamazepine met gecontroleerde afgifte werden geclassificeerd als aanvalsvrij (gemiddeld risicoverschil -5,46%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: [-11,88; 0,97]). Bij de analyse van mislukte therapie (risico van aanvallen) op basis van tijd-tot-voorvalanalyse (Kaplan-Meier-analyse en Cox-regressie) waren de Kaplan-Meier-schattingen van het risico van aanvallen aan het eind van de evaluatieperiode 0,06 met carbamazepine en 0,12 met eslicarbazepineacetaat en aan het eind van 1 jaar met een verder gestegen risico 0,11 met carbamazepine en 0,19 met eslicarbazepineacetaat ($p=0,0002$).

Na 1 jaar was de waarschijnlijkheid dat proefpersonen zich terugtrokken vanwege bijwerkingen of gebrek aan werkzaamheid 0,26 voor eslicarbazepineacetaat en 0,21 voor carbamazepine met gecontroleerde afgifte.

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als omzetting naar monotherapie werd geëvalueerd in 2 dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde studies bij 365 volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen. Eslicarbazepineacetaat werd getest in doses van 1200 mg en 1600 mg, eenmaal daags. De aanvalsvrije percentages tijdens de volledige periode van 10 weken met monotherapie waren respectievelijk 7,6% (1600 mg) en 8,3% (1200 mg) in de ene studie en 10,0% (1600 mg) en 7,4% (1200 mg) in de andere studie.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partiële aanvallen bij oudere patiënten werden onderzocht in één niet-gecontroleerd onderzoek met een duur van 26 weken bij 72 ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar). Uit de gegevens blijkt dat de incidentie van bijwerkingen bij deze patiënten (65,3%) vergelijkbaar is met de algemene populatie die deelnam aan de dubbelblinde onderzoeken naar epilepsie (66,8%). De meest voorkomende individuele bijwerkingen waren duizeligheid (12,5% van de proefpersonen), somnolentie (9,7%), vermoeidheid, convulsie en hyponatriëmie (ieder 8,3%), nasofaryngitis (6,9%) en infectie van de bovenste luchtwegen (5,6%). In totaal rondde 50 van de 72 proefpersonen die aan het onderzoek begonnen de

26 weken durende behandelperiode af, wat neerkomt op een retentiepercentage van 69,4% (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik door ouderen). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over monotherapieregimes bij oudere patiënten. Slechts een paar proefpersonen (N=27) die ouder waren dan 65 jaar werden behandeld met eslicarbazepineacetaat in een monotherapiestudie.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partieel beginnende aanvallen bij kinderen werden geëvalueerd in één fase II-studie bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar (N=123) en in één fase III-studie bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar (N=304). Beide studies waren dubbelblind en placebogecontroleerd en hadden een onderhoudsduur van respectievelijk 8 weken (studie 208) en 12 weken (studie 305). Studie 208 omvatte 2 aanvullende, daaropvolgende, langdurige open-label verlengingen (1 jaar in deel II en 2 jaar in deel III) en studie 305 omvatte 4 daaropvolgende, langdurige open-label verlengingsperiodes (1 jaar in deel II, III en IV en 2 jaar in deel V). Eslicarbazepineacetaat werd getest bij doses van 20 en 30 mg/kg/dag tot een maximum van 1200 mg/dag. De streefdosis was 30 mg/kg/dag in studie 208 en 20 mg/kg/dag in studie 305. Doseringen konden worden aangepast op basis van verdraagbaarheid en respons op de behandeling.

In de dubbelblinde periode van de fase II-studie was evaluatie van de werkzaamheid een secundaire doelstelling. De least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie vanaf basislijn tot onderhoudsperiode was significant ($p < 0,001$) hoger met eslicarbazepineacetaat (-34,8%) vergeleken met placebo (-13,8%). Tweeënveertig patiënten (50,6%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 10 patiënten (25,0%) in de placebogroep waren respondenten ($\geq 50\%$ verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie), wat resulteerde in een significant verschil ($p = 0,009$).

In de dubbelblinde periode van de fase III-studie was de least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie met eslicarbazepineacetaat (-18,1% ten opzichte van basislijn) verschillend vergeleken met placebo (-8,6% ten opzichte van basislijn), maar niet statistisch significant ($p = 0,2490$). Eenenviertig patiënten (30,6%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 40 patiënten (31,0%) in de placebogroep waren respondenten ($\geq 50\%$ verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie), wat resulteerde in een niet-significant verschil ($p = 0,9017$). *Post hoc* subgroepanalyses werden uitgevoerd voor de fase III-studie op basis van leeftijdsstrata en ouder dan 6 jaar, alsmede op basis van dosis. Bij kinderen ouder dan 6 jaar waren 36 patiënten (35,0%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 29 patiënten (30,2%) in de placebogroep respondenten ($p = 0,4759$) en de least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was hoger in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met placebo (-24,4% ten opzichte van -10,5%); het verschil van 13,9% was echter niet statistisch significant ($p = 0,1040$). In totaal werd 39% van de patiënten in studie 305 opgetitreerd naar de maximaal mogelijke dosis (30 mg/kg/dag). Van hen, wanneer patiënten van 6 jaar en jonger buiten beschouwing worden gelaten, waren 14 (48,3%) en 11 (30,6%) van de patiënten in respectievelijk de groep met eslicarbazepineacetaat en de placebogroep respondenten ($p = 0,1514$). Hoewel de deugdelijkheid van deze *post hoc* subgroepanalyses beperkt is, duiden de gegevens op een leeftijds- en dosisafhankelijke toename in effectgrootte.

In de daaropvolgende 1 jaar durende open-label verlenging (deel II) van de fase III-studie (ITT-groep N = 225) was het totale percentage respondenten 46,7% (gestaag stijgend van 44,9% (week 1-4) tot 57,5% (week > 40)). De totale mediane gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was 6,1 (dalend van 7,0 (week 1-4) tot 4,0 (week > 40)), wat resulteerde in een mediane relatieve verandering vergeleken met de periode bij baseline van -46,7%. De mediane relatieve verandering was groter in de vorige placebogroep (-51,4%) dan in de vorige ESL-groep (-40,4%). Het percentage patiënten met exacerbatie (stijging van $\geq 25\%$) vergeleken met de periode bij baseline was 14,2%.

In de daaropvolgende 3 open-label verlengingen (ITT-groep N = 148) was het totale percentage respondenten 26,6% bij vergelijking met de baseline in deel III-V (ofwel de laatste 4 weken van deel II). De totale mediane gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was 2,4 (wat resulteerde in een mediane relatieve verandering ten opzichte van de baseline in deel III-V van -22,9%). De totale mediane

relatieve afname in deel I was groter bij patiënten die werden behandeld met ESL (-25,8%) dan bij patiënten die werden behandeld met placebo (-16,4%). Het totale percentage patiënten met exacerbatie (toename van $\geq 25\%$) vergeleken met de baseline in deel III–V was 25,7 %.

Van de 183 patiënten die deel I en II van de studie voltooiden, waren 152 patiënten opgenomen in deel III. Van deze patiënten hadden 65 patiënten tijdens het dubbelblinde gedeelte van de studie ESL ontvangen en 87 patiënten placebo. 14 patiënten (9,2%) voltooiden een open-label behandeling met ESL tot en met deel V. De meest voorkomende reden voor terugtrekking tijdens een deel van de studie was een verzoek van de opdrachtgever (30 patiënten in deel III [19,7% van de patiënten die deelnamen aan deel III], 9 in deel IV [9,6% van de patiënten die deelnamen aan deel IV] en 43 in deel V [64,2% van de patiënten die deelnamen aan deel V]).

Met inachtneming van de beperkingen van open-label ongecontroleerde gegevens bleef de langetermijnrespons op eslicarbazepineacetaat in de open-label delen van de studie in het algemeen gehandhaafd.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zebinix in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met een behandeling van epilepsie met partieel beginnende aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De $C_{\max}$ van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt ($t_{\max}$). De biologische beschikbaarheid is naar schatting hoog, omdat de hoeveelheid metabolieten die in de urine wordt teruggevonden overeenstemde met meer dan 90% van een dosis eslicarbazepineacetaat.

De biologische beschikbaarheid (AUC en $C_{\max}$) is vergelijkbaar voor eslicarbazepine dat oraal wordt toegediend als een geplette tablet gemengd door appelmoes en toegediend met water, vergeleken met een hele tablet.

Distributie

De binding van eslicarbazepine aan plasma-eiwitten is relatief laag (<40%) en is onafhankelijk van de concentratie. *In-vitro*-studies hebben aangetoond dat de plasma-eiwitbinding niet op relevante wijze beïnvloed werd door de aanwezigheid van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide. De binding van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide werd niet op significante wijze beïnvloed door de aanwezigheid van eslicarbazepine.

Biotransformatie

Eslicarbazepineacetaat wordt snel en in grote mate gebiotransformeerd naar zijn belangrijkste actieve metaboliet eslicarbazepine door het hydrolytisch ‘first pass’-metabolisme. De steady state plasmaconcentraties worden na 4 tot 5 dagen van eenmaaldaagse dosering bereikt, wat overeenkomt met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 20-24 uur. In studies met gezonde proefpersonen en epileptische volwassen patiënten bedroeg de schijnbare halfwaardetijd van eslicarbazepine respectievelijk 10-20 uur en 13-20 uur. Minder belangrijke metabolieten in het plasma zijn R-licarbazepine en oxcarbazepine, die actief bleken te zijn, en glucuronzuurconjugaten van eslicarbazepineacetaat, eslicarbazepine, R-licarbazepine en oxcarbazepine.

Eslicarbazepineacetaat heeft geen invloed op zijn eigen metabolisme of klaring.

Eslicarbazepine is een zwakke inductor van CYP3A4 en beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19 (zoals vermeld in rubriek 4.5).

In studies met eslicarbazepine in verse humane hepatocyten werd een lichte inductie van door UGT1A1 gemedieerde glucuronidatie waargenomen.

Eliminatie

Metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd in onveranderde vorm en in de vorm van glucuronideconjugaat. In totaal zijn eslicarbazepine en zijn glucuronide verantwoordelijk voor meer dan 90% van alle metabolieten die in de urine worden uitgescheiden, waarvan ongeveer twee derde in onveranderde vorm en een derde als glucuronideconjugaat.

Lineariteit / non-lineariteit

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat is lineair en dosisproportioneel bij 400-1200 mg, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Het farmacokinetisch profiel van eslicarbazepineacetaat is ongewijzigd bij oudere patiënten met een creatinineklaring >60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd. Een studie bij volwassen patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie toonde aan dat de klaring afhankelijk is van de nierfunctie. Tijdens een behandeling met Zebinix is een dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten, volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar met een creatinineklaring <60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Bij kinderen met een leeftijd van 2 tot 6 jaar wordt het gebruik van eslicarbazepineacetaat niet aanbevolen. Op deze leeftijd heeft de intrinsieke activiteit van het eliminatieproces nog geen rijping bereikt.

Hemodialyse verwijdert de metabolieten van eslicarbazepineacetaat uit het plasma.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek en het metabolisme van eslicarbazepineacetaat werden onderzocht bij gezonde proefpersonen en patiënten met matige leverinsufficiëntie na meervoudige orale doses. Een matige leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Geslacht

Studies met gezonde proefpersonen en patiënten toonden aan dat de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat niet werd beïnvloed door het geslacht.

Pediatrische patiënten

Vergelijkbaar met wat optreedt bij volwassenen, wordt eslicarbazepineacetaat in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De $C_{\max}$ van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening

bereikt ($t_{\max}$). Gebleken is dat lichaamsgewicht een effect heeft op distributievolume en klaring. Verder kon een rol van leeftijd onafhankelijk van gewicht ten aanzien van klaring van eslicarbazepineacetaat niet worden uitgesloten, vooral bij de jongste leeftijdsgroep (2-6 jaar)

Kinderen van 6 jaar en jonger

Populatie-farmacokinetiek duidt erop dat in de subgroep van kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar doseringen van 27,5 mg/kg/dag en 40 mg/kg/dag nodig zijn om blootstellingen te bereiken die equivalent zijn aan de therapeutische doseringen van 20 en 30 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar.

Kinderen ouder dan 6 jaar

Populatie-farmacokinetiek duidt erop dat vergelijkbare blootstelling aan eslicarbazepine is waargenomen tussen 20 en 30 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar en volwassenen met respectievelijk 800 en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die in dierstudies werden waargenomen, traden op bij blootstellingsniveaus die aanzienlijk lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine (de belangrijkste en farmacologisch actieve metaboliet van eslicarbazepineacetaat). Veiligheidsgrenzen op basis van comparatieve blootstelling werden daardoor niet vastgelegd.

Tekenen van nefrotoxiciteit werden waargenomen in studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij de rat, maar werden niet vastgesteld in studies met muizen of honden. Deze tekenen komen overeen met een verergering van spontane chronisch progressieve nefropathie bij deze diersoort.

Centrilobulaire hypertrofie van de lever werd vastgesteld in studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij muizen en ratten en een verhoogde incidentie van levertumoren werd waargenomen in de carcinogeniteitsstudie bij muizen. Deze bevindingen komen overeen met een inductie van microsomale leverenzymen, een effect dat niet werd waargenomen bij patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend.

Studies met juveniele dieren

In onderzoeken met herhaalde doses bij juveniele honden was het toxiciteitsprofiel vergelijkbaar met dat wat werd waargenomen bij volwassen dieren. In de studie van 10 maanden werden verlagingen van botmineraalinhoud, botgebied en/of botmineraaldichtheid van de lendenwervels en/of het bovenbeen waargenomen bij vrouwtjesdieren die hoge doses kregen bij blootstellingsniveaus die lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine bij kinderen.

Genotoxiciteitsstudies met eslicarbazepineacetaat tonen geen bijzondere gevaren voor de mens.

Bij vrouwelijke ratten werd aantasting van de vruchtbaarheid waargenomen; afnames van implantaties en levende embryo's die in het vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen werden gezien, kunnen ook wijzen op effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid, echter de aantallen *corpora lutea* werden niet geëvalueerd. Eslicarbazepineacetaat was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar induceerde wel skeletafwijkingen bij muizen. Vertraagde ossificatie, afname van het foetaal gewicht, een toename van geringe skelet- en viscerale afwijkingen werden waargenomen bij maternaal toxische doses in embryotoxische studies bij muizen, ratten en konijnen. Een vertraging in de seksuele ontwikkeling van de F1-generatie werd waargenomen in peri-/postnatale studies bij muizen en ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K 29/32
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 20 of 60 tabletten.

HDPE-flessen met kindveilige sluiting in polypropyleen in kartonnen dozen met 60 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/514/021-023

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 april 2009
Datum van laatste verlenging: 22 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 400 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 400 mg eslicarbazepineacetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, biconvexe tabletten met de inscriptie 'ESL 400' aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde met een diameter van 11 mm. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zebinix is geïndiceerd als:

- monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen met recent gediagnosticeerde epilepsie;
- aanvullende therapie bij volwassenen, adolescenten en kinderen die ouder zijn dan 6 jaar met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Zebinix kan als monotherapie worden ingenomen of aan bestaande anticonvulsieve therapie worden toegevoegd. De aanbevolen aanvangsdosis is 400 mg eenmaal daags en dient na één of twee weken te worden verhoogd naar 800 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags. Sommige patiënten met een monotherapieregime kunnen baat hebben bij een dosis van 1600 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Bij ouderen is geen dosisaanpassing nodig, mits de nierfunctie niet is gestoord. Vanwege de zeer beperkte gegevens over het monotherapieregime met 1600 mg bij ouderen, wordt deze dosis niet aanbevolen voor deze patiëntengroep.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten, volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar met nierinsufficiëntie en de dosis moet op basis van de creatinineklaring (CL_{CR}) als volgt worden aangepast:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: geen dosisaanpassing vereist.

- CL_{CR} 30-60 ml/min: aanvangsdosis van 200 mg (of 5 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) eenmaal daags of 400 mg (of 10 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) om de twee dagen gedurende 2 weken gevolgd door een dosis van 400 mg (of 10 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis echter worden verhoogd.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege onvoldoende gegevens.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist.

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2) en het gebruik ervan bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 6 jaar

De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg/kg/dag eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons moet de dosis in stappen van één week of twee weken van 10 mg/kg/dag naar 30 mg/kg/dag worden verhoogd. De maximale dosis is 1200 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Kinderen met een lichaamsgewicht van ≥ 60 kg

Kinderen met een lichaamsgewicht van 60 kg of meer dienen dezelfde dosis te krijgen als volwassenen.

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat bij kinderen in de leeftijd van 6 jaar en jonger zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Zebinix kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Voor patiënten die niet in staat zijn om hele tabletten door te slikken, kunnen de tabletten vlak voor gebruik worden geplet en gemengd met water of zacht voedsel, zoals appelmoes, en oraal worden toegediend.

Overschakelen tussen preparaten

Op basis van gegevens over vergelijkende biologische beschikbaarheid voor de tablet- en suspensieformuleringen kunnen patiënten van de ene formulering naar de andere worden overgezet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine, oxcarbazepine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcidale ideatie

Zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties behandeld werden met anti-epileptische werkzame stoffen. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica toonde tevens een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor eslicarbazepineacetaat niet uit. Daarom moeten patiënten gecontroleerd worden op verschijnselen van

zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag, en moet een gepaste behandeling worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies te vragen wanneer verschijnselen van zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag optreden.

Zenuwstelselaandoeningen

Eslicarbazepineacetaat werd geassocieerd met een aantal bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zoals duizeligheid en somnolentie, waardoor de kans op accidentele verwondingen kan toenemen.

Andere waarschuwingen en voorzorgen

Wanneer met Zebinix moet worden gestopt, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen om de kans op een toename in de aanvalsfrequentie te beperken.

Huidreacties

Bij 1,2% van de totale populatie die met Zebinix werd behandeld in klinische studies met epileptische patiënten trad rash op als bijwerking. Er zijn gevallen van urticaria en angio-oedeem gemeld bij patiënten die Zebinix gebruiken. Angio-oedeem in de context van overgevoeligheid/anafylactische reactie geassocieerd met larynxoedeem kan fataal zijn. Wanneer tekenen of symptomen van overgevoeligheid optreden, moet de behandeling met eslicarbazepineacetaat onmiddellijk worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling te worden gestart.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARS), waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), wat levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met behandeling met Zebinix. Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Wanneer er tekenen en symptomen ontstaan die op deze reacties wijzen, moet de behandeling met Zebinix onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing). Als de patiënten dergelijke reacties hebben ontwikkeld, mag behandeling met Zebinix bij deze patiënten op geen enkel moment worden hervat.

HLA-B*1502-allel - bij Han-Chinese, Thaise en andere Aziatische populaties

HLA-B*1502 bij personen van Han-Chinese en Thaise origine blijkt sterk verbonden te zijn met de kans op de ontwikkeling van ernstige huidreacties, bekend als het stevens-johnsonsyndroom (SJS), wanneer zij met carbamazepine worden behandeld. De chemische structuur van eslicarbazepineacetaat is vergelijkbaar met die van carbamazepine en mogelijk hebben patiënten die positief testen op HLA-B*1502 na een behandeling met eslicarbazepineacetaat ook kans op SJS. De prevalentie van HLA-B*1502-dragers bij Han-Chinese en Thaise populaties is ongeveer 10%. Deze personen dienen, waar mogelijk, gescreend te worden op dit allel voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde werkzame stoffen wordt opgestart. Indien patiënten van deze etnische origine positief testen op het HLA-B*1502-allel kan het gebruik van eslicarbazepineacetaat overwogen worden als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Vanwege de prevalentie van dit allel bij andere Aziatische populaties (bijv. meer dan 15% op de Filippijnen en in Maleisië) kan genetisch onderzoek bij risicopopulaties naar de aanwezigheid van HLA-B*1502 overwogen worden.

HLA-A*3101-allel - populaties van Europese afkomst en Japanse populaties

Sommige gegevens wijzen erop dat HLA-A*3101 gepaard gaat met een verhoogd risico op door carbamazepine geïnduceerde cutane geneesmiddelenbijwerkingen, waaronder het stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelexantheem met eosinofilie (DRESS) of minder ernstige acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) en maculopapuleuze uitslag bij mensen van Europese afkomst en Japanners.

De frequentie van het HLA-A*3101-allel loopt tussen etnische populaties sterk uiteen. Het HLA-A*3101-allel heeft een prevalentie van 2 tot 5% bij Europese populaties en ongeveer 10% bij de Japanse populatie.

De aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel kan het risico op door carbamazepine geïnduceerde huidreacties vergroten (doorgaans minder ernstig) van 5,0% in de algemene populatie tot 26,0% bij proefpersonen met Europese voorouders, terwijl afwezigheid ervan het risico kan verlagen van 5,0% tot 3,8%.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar die de aanbeveling van een HLA-A*3101-screening ondersteunen voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen wordt opgestart.

Indien bij patiënten van Europese afkomst of Japanse origine bekend is dat ze positief testen op het HLA-A*3101-allel, kan het gebruik van carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen overwogen worden als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Hyponatriëmie

Bij 1,5% van de patiënten die behandeld werden met Zebinix werd hyponatriëmie als bijwerking gerapporteerd. Hyponatriëmie is in de meeste gevallen asymptomatisch, hoewel dit kan gepaard gaan met klinische symptomen zoals verergering van aanvallen, verwardheid, verminderd bewustzijn. De frequentie van hyponatriëmie nam toe met een verhoging van de dosis eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met bestaande nierziekte die hyponatriëmie veroorzaakt, of bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die op zich tot hyponatriëmie kunnen leiden (bijv. diuretica, desmopressine, carbamazepine), moet het natriumgehalte in het serum worden onderzocht vóór en tijdens een behandeling met eslicarbazepineacetaat. Bovendien moet het natriumgehalte in het serum worden bepaald wanneer er klinische tekenen van hyponatriëmie optreden. Verder moet het natriumgehalte ook bepaald worden bij routine laboratoriumonderzoeken. Wanneer zich klinisch relevante hyponatriëmie ontwikkelt, dient de behandeling met eslicarbazepineacetaat te worden stopgezet.

PR-interval

Verlengingen van het PR-interval werden waargenomen in klinische onderzoeken met eslicarbazepineacetaat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met medische aandoeningen (bijv. laag thyroxinegehalte, afwijkingen in de hartgeleiding), of bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het PR-interval verlengen.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is aanbevolen bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet worden aangepast aan de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met $CL_{CR} < 30$ ml/min wordt het gebruik niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens.

Leverinsufficiëntie

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens zijn bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en er een gebrek is aan farmacokinetische en klinische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, moet eslicarbazepineacetaat met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en is het gebruik ervan niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine, dat voornamelijk geëlimineerd wordt door glucuronidatie. *In vitro* is eslicarbazepine een zwakke inductor van CYP3A4 en UDP-

glucuronyltransferases. *In vivo* bleek eslicarbazepine een inducerend effect te hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via metabolisering door CYP3A4 worden geëlimineerd (bijv. simvastatine). Daarom kan het nodig zijn de dosis van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd te verhogen, wanneer deze gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat worden gebruikt. Eslicarbazepine heeft mogelijk *in vivo* een inducerend effect op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden geëlimineerd middels conjugatie door UDP-glucuronyltransferases. Bij het opstarten of stopzetten van een behandeling met Zebinix of bij een aanpassing van de dosis, kan het 2 tot 3 weken duren voordat het nieuwe niveau van enzymactiviteit wordt bereikt. Deze vertraging dient in overweging te worden genomen wanneer Zebinix wordt gebruikt net vóór of in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan een dosisaanpassing is vereist wanneer ze samen met Zebinix worden toegediend. Eslicarbazepine beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19. Daardoor kunnen er interacties optreden wanneer hoge doses eslicarbazepine gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk via CYP2C19 worden gemetaboliseerd (bijv. fenytoïne).

Interacties met andere anti-epileptica

Carbamazepine

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde de gelijktijdige toediening van eslicarbazepineacetaat 800 mg een maal daags en carbamazepine 400 mg twee maal daags tot een gemiddelde verlaging van 32% van de blootstelling aan de actieve metaboliet eslicarbazepine; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van de glucuronidatie. Er werd geen verandering van de blootstelling aan carbamazepine of haar metaboliet carbamazepine-epoxide vastgesteld. Afhankelijk van de individuele respons, dient de dosis eslicarbazepineacetaat wellicht te worden verhoogd als het gelijktijdig met carbamazepine wordt gebruikt. Uit onderzoeken bij patiënten bleek dat gelijktijdige behandeling het risico op de volgende bijwerkingen verhoogde: diplopie, abnormale coördinatie en duizeligheid. Het risico op verhoging van andere specifieke bijwerkingen veroorzaakt door de gelijktijdige toediening van carbamazepine en eslicarbazepineacetaat kan niet worden uitgesloten.

Fenytoïne

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen resulteerde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags samen met fenytoïne in een gemiddelde daling van 31-33% van de blootstelling aan de actieve metaboliet, eslicarbazepine, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door de inductie van glucuronidatie, en een gemiddelde stijging van 31-35% van de blootstelling aan fenytoïne, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een remming van CYP2C19. Afhankelijk van de individuele respons kan het noodzakelijk zijn om de dosis eslicarbazepineacetaat te verhogen en de dosis fenytoïne te verlagen.

Lamotrigine

Zowel eslicarbazepine en lamotrigine worden voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronidatie en daardoor is een interactie te verwachten. Een onderzoek bij gezonde proefpersonen met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags toonde een geringe gemiddelde farmacokinetische interactie (blootstelling aan lamotrigine nam met 15% af) aan tussen eslicarbazepineacetaat en lamotrigine en daardoor is een dosisaanpassing niet vereist. Vanwege een interindividuele variabiliteit kan het effect echter klinisch relevant zijn voor sommige individuen.

Topiramaat

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags en topiramaat geen significante verandering in de blootstelling aan eslicarbazepine aan, maar een daling van 18% in de blootstelling aan topiramaat, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt werd door een verminderde biologische beschikbaarheid van topiramaat. Een dosisaanpassing is niet vereist.

Valproaat en levetiracetam

Een farmacokinetische populatieanalyse van fase III-onderzoeken van epileptische volwassen patiënten toonde aan dat gelijktijdige toediening van valproaat of levetiracetam geen gevolgen had

voor de blootstelling aan eslicarbazepine, maar dit is niet middels traditionele interactieonderzoeken gecontroleerd.

Oxcarbazepine

Gelijktijdig gebruik van eslicarbazepineacetaat met oxcarbazepine wordt niet aanbevolen, aangezien dit tot een te grote blootstelling aan de actieve metabolieten kan leiden.

Andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

De toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags aan vrouwelijke proefpersonen die tegelijk een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken, toonde een gemiddelde verminderde systemische blootstelling aan levonorgestrel en ethinyloestradiol aan van respectievelijk 37% en 42%, die hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt wordt door een inductie van CYP3A4. Derhalve dienen vrouwen die zwanger kunnen worden geschikte anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling met Zebinix en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus nadat de behandeling met Zebinix is gestopt (zie rubriek 4.6).

Simvastatine

Bij een onderzoek bij gezonde proefpersonen bleek de systemische blootstelling aan simvastatine gemiddeld met 50% te zijn verlaagd wanneer het gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat 800 mg eenmaal daags werd toegediend; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4. Een verhoging van de dosis simvastatine is wellicht noodzakelijk als gelijktijdig eslicarbazepineacetaat wordt gebruikt.

Rosuvastatine

Bij gezonde proefpersonen trad er een gemiddelde verlaging van de systemische blootstelling op van 36 - 39% bij gelijktijdige toediening met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags. Het mechanisme van deze afname is onbekend, maar is mogelijk het gevolg van verstoring van de transporteractiviteit voor rosuvastatine alleen of in combinatie met inductie van zijn metabolisme. Omdat de relatie tussen blootstelling en geneesmiddelwerking onduidelijk is, wordt het monitoren van de respons op de therapie (bijv. het cholesterolgehalte) aanbevolen.

Warfarine

Een gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags met warfarine toonde een licht (23%), maar statistisch significante verminderde blootstelling aan S-warfarine aan. Er werd geen effect vastgesteld op de farmacokinetiek van R-warfarine of op de coagulatie. Vanwege de interindividuele variabiliteit van de interactie dient echter bijzondere aandacht te worden geschonken aan de monitoring van de INR gedurende de eerste weken na het opstarten of stopzetten van een gelijktijdige behandeling met warfarine en eslicarbazepineacetaat.

Digoxine

Een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde geen effect aan van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags op de farmacokinetiek van digoxine, wat erop wijst dat eslicarbazepineacetaat geen effect heeft op de transporter P-glycoproteïne.

Monoamino-oxidase-remmers (MAOI's)

Op basis van een structurele relatie van eslicarbazepineacetaat met tricyclische antidepressiva is een interactie tussen eslicarbazepineacetaat en MAOI's theoretisch mogelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico verbonden met epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Er werd aangetoond dat bij de nakomelingen van vrouwen met epilepsie die een anti-epileptische behandeling gebruiken, de prevalentie van afwijkingen twee tot drie keer groter is dan de prevalentie van ongeveer 3% bij de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en neuralebuisdefecten. Gespecialiseerd medisch advies over het potentiële risico voor een foetus dat wordt veroorzaakt door zowel aanvallen als een anti-epileptische behandeling wordt aanbevolen voor alle vrouwen die zwanger kunnen worden die een anti-epileptische behandeling gebruiken, en vooral voor vrouwen die zwanger wensen te worden en vrouwen die zwanger zijn. Plotse stopzetting van de behandeling met anti-epileptica (AED's) moet worden vermeden, aangezien dit tot aanvallen kan leiden, die ernstige consequenties kunnen hebben voor zowel de vrouw als het ongeboren kind.

Waar mogelijk heeft monotherapie de voorkeur voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap, omdat therapie met meerdere AED's, afhankelijk van de betrokken AED's, gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn waargenomen bij kinderen van moeders met epilepsie die een anti-epileptische behandeling gebruiken. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor eslicarbazepineacetaat over dit risico.

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met eslicarbazepineacetaat effectieve anticonceptie gebruiken. Eslicarbazepineacetaat verstoort de werking van orale anticonceptiva. Derhalve dient gedurende de behandeling en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus nadat de behandeling is gestopt een andere, effectieve en betrouwbare anticonceptiemethode te worden toegepast. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten advies krijgen over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethodes. Er moet ten minste één effectieve anticonceptiemethode (zoals een spiraaltje) of twee complementaire vormen van anticonceptie worden gebruikt, waaronder een barrièremethode. Bij de keuze voor de anticonceptiemethode moeten in elk geval de individuele omstandigheden worden beoordeeld en moet de patiënt bij het gesprek worden betrokken.

Risico's verbonden aan eslicarbazepineacetaat

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie Vruchtbaarheid rubriek 5.3). Een risico voor mensen (met inbegrip van ernstige aangeboren afwijkingen, neurologische ontwikkelingsstoornissen en andere effecten van reproductietoxiciteit) is onbekend.

Eslicarbazepineacetaat mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij na zorgvuldige overweging van andere geschikte behandelingsopties wordt geoordeeld dat het voordeel opweegt tegen het risico.

Als vrouwen die eslicarbazepineacetaat krijgen toegediend, zwanger worden of zwanger wensen te worden, dient het gebruik van Zebinix zorgvuldig opnieuw te worden geëvalueerd. Minimale werkzame doses dienen te worden toegediend en monotherapie dient waar mogelijk de voorkeur te genieten, tenminste tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een verhoogd risico op afwijkingen en moeten de mogelijkheid krijgen op prenatale screening.

Monitoring en preventie

Anti-epileptica kunnen bijdragen tot een tekort aan foliumzuur, wat mogelijk kan leiden tot foetale afwijkingen. Een foliumzuursupplement wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap.

Aangezien de werkzaamheid van dit supplement niet bewezen is, kan men een specifieke prenatale diagnose aanbieden, zelfs voor vrouwen die een supplementaire behandeling met foliumzuur krijgen.

Bij het pasgeboren kind

Bloedingsstoornissen bij de pasgeborene die veroorzaakt werden door anti-epileptica werden gerapporteerd. Als voorzorg dient daarom vitamine K1 te worden toegediend bij wijze van preventieve maatregel gedurende de laatste weken van de zwangerschap en aan de pasgeborene.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eslicarbazepineacetaat/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek is excretie van eslicarbazepine in de moedermelk gebleken. Aangezien een risico voor het zogende kind niet kan worden uitgesloten, dient de borstvoeding te worden onderbroken tijdens de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van eslicarbazepineacetaat op de vruchtbaarheid van de mens. Uit dieronderzoek is aantasting van de vruchtbaarheid gebleken na behandeling met eslicarbazepineacetaat (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zebinix heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige patiënten kunnen duizeligheid, somnolentie of visuele stoornissen ervaren, met name bij het begin van de behandeling. Derhalve moeten patiënten ingelicht worden over het feit dat hun fysieke en/of mentale vermogen om machines te bedienen of voertuigen te besturen aangetast kan worden. Patiënten worden dan ook geadviseerd om deze activiteiten niet uit te voeren totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies (behandeling als aanvullende therapie en monotherapie) werden 2.434 patiënten met partieel beginnende aanvallen behandeld met eslicarbazepineacetaat (1.983 volwassen patiënten en 451 pediatrische patiënten) en bij 51% van deze patiënten traden er bijwerkingen op.

De bijwerkingen waren meestal van lichte tot matige intensiteit en traden voornamelijk op tijdens de eerste weken van de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

De risico's die voor Zebinix zijn vastgesteld, zijn voornamelijk op klasse gebaseerde, dosisafhankelijke bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld zijn bij placebogecontroleerde studies naar aanvullende therapie met volwassen epileptische patiënten en bij een studie met werkzame controle naar monotherapie waarin eslicarbazepineacetaat werd vergeleken met carbamazepine met gecontroleerde afgifte, waren duizeligheid, somnolentie, hoofdpijn en misselijkheid. Het merendeel van de bijwerkingen werd gemeld bij <3% van de proefpersonen in elke behandelingsgroep.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARS), waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met behandeling met Zebinix (zie rubriek 4.4).

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan eslicarbazepineacetaat, verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketing surveillance, worden hieronder in een tabel weergegeven.

De volgende conventie werd gebruikt bij het classificeren van bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en niet bekend (frequentie kan niet met de beschikbare gegevens

niet worden bepaald). Binnen iedere frequentie categorie worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van Zebinix, verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance

Systeem/Orgaan-klasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie	Trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen			Hypothyroïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie, verminderde eetlust	Verstoorde elektrolythuishouding, dehydratie, hypochloremie	Ziektebeeld lijkend op syndroom van abnormale ADH-secretie met klachten en symptomen van lethargie, nausea, duizeligheid, daling van de osmolaliteit van serum (bloed), braken, hoofdpijn, verwarde toestand of andere neurologische klachten en symptomen.
Psychische stoornissen		Insomnia	Psychotische stoornis, apathie, depressie, zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, aandachtstekort-stoornis met hyperactiviteit, verwarde toestand, stemmingswisselingen, huilen, psychomotore retardatie, angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid, somnolentie	Hoofdpijn, aandachtsstoornis, tremor, ataxie, evenwichtsstoornis	Coördinatie afwijkend, geheugenstoornis, amnesie, hypersomnie, sedatie, afasie, dysesthesie, dystonie, lethargie, parosmie, cerebellair syndroom, convulsie, perifere neuropathie, nystagmus, spraakstoornis, dysartrie, branderig gevoel, paresthesie, migraine	

Oogaandoeningen		Diplopie, gezichtsvermogen wazig	Slechtziendheid, oscillerende visus, binoculaire oogbewegingsafwijking, oculaire hyperemie	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Vertigo	Hypoacusis, tinnitus	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, bradycardie	
Bloedvat-aandoeningen			Hypertensie (waaronder hypertensieve crisis), hypotensie, orthostatische hypotensie, blozen, perifere koude	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Bloedneus, pijn op de borst	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Nausea, braken, diarree	Constipatie, dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, droge mond, abdominaal ongemak, abdominale distensie, gingivitis, melaena, tandpijn	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Leveraandoening	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Alopecia, droge huid, hyperhidrose, erytheem, huidaandoening, pruritus, allergische dermatitis	Toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), angio-oedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, botstofwisselingsstoornis, spierzwakte, pijn in ledemaat	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineweginfectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, loopstoornis, asthenie	Malaise, koude rillingen, oedeem perifeer	

Onderzoeken		Gewichtstoename	Bloeddruk verlaagd, gewicht verlaagd, bloeddruk verhoogd, bloednatriumgehalte verlaagd, bloedchloridegehalte verlaagd, osteocalcinespiegel verhoogd, hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd, leverenzymen verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Geneesmiddeltoxiciteit, val, thermische brandwond	

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Oog- en zenuwstelselaandoeningen

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met carbamazepine en eslicarbazepineacetaat in placebogecontroleerde studies, werden de volgende bijwerkingen waargenomen: diplopie (11,4% van de proefpersonen met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 2,4% van de proefpersonen zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine), abnormale coördinatie (6,7% met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 2,7% zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine) en duizeligheid (30,0% met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 11,5% zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine), zie rubriek 4.5.

PR-interval

Het gebruik van eslicarbazepineacetaat wordt geassocieerd met een verlenging van het PR-interval. Bijwerkingen die geassocieerd worden met een verlenging van het PR-interval (bijv. AV-blok, syncope, bradycardie) kunnen optreden.

Klassegerelateerde bijwerkingen

Zeldzame bijwerkingen zoals beenmergdepressie, anafylactische reacties, systemische lupus erythematoses of ernstige hartritmestoornissen traden niet op tijdens de placebogecontroleerde onderzoeken van het epilepsieprogramma met eslicarbazepineacetaat. Deze bijwerkingen werden wel gemeld met oxcarbazepine. Daardoor kan het optreden hiervan na een behandeling met eslicarbazepineacetaat niet worden uitgesloten.

Er zijn gevallen gemeld van een verlaagde mineraaldichtheid van het bot, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die langdurig worden behandeld met de structureel verwante anti-epileptica carbamazepine en oxcarbazepine. Het mechanisme volgens welke de botstofwisseling wordt beïnvloed is niet bekend.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde studies met patiënten van 2 tot 18 jaar met partieel beginnende aanvallen (238 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat en 189 patiënten met placebo) traden er bijwerkingen op bij 35,7% van de patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend en bij 19% van de patiënten die een placebo kregen toegediend. De meest voorkomende bijwerkingen in de groep die behandeld werd met eslicarbazepineacetaat waren diplopie (5,0%), somnolentie (8,0%) en braken (4,6%).

Het bijwerkingenprofiel van eslicarbazepineacetaat is in het algemeen vergelijkbaar in de leeftijdsgroepen. De meest voorkomende bijwerkingen in de leeftijdsgroep van 6 tot 11 jaar die bij meer dan twee met eslicarbazepineacetaat behandelde patiënten werden waargenomen, waren diplopie (9,5%), somnolentie (7,4%), duizeligheid (6,3%), convulsie (6,3%) en misselijkheid (3,2%); in de leeftijdsgroep van 12 tot 18 jaar waren dat somnolentie (7,4%), braken (4,2%), diplopie (3,2%) en vermoeidheid (3,2%). De veiligheid van Zebinix bij kinderen van 6 jaar en jonger is nog niet vastgesteld.

Het veiligheidsprofiel van eslicarbazepineacetaat was in het algemeen vergelijkbaar bij volwassen en pediatrische patiënten, met uitzondering van agitatie (vaak, 1,3%) en abdominale pijn (vaak, 2,1%) die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Duizeligheid, somnolentie, vertigo, asthenie, loopstoornis, tremor, ataxie, evenwichtsstoornis, gezichtsvermogen wazig, diarree, huiduitslag en hyponatriëmie kwamen minder vaak voor bij kinderen dan bij volwassenen. Allergische dermatitis (soms, 0,8%) werd alleen gemeld bij de pediatrische patiënten.

Gegevens over de veiligheid op lange termijn bij de pediatrische patiënten die afkomstig waren uit open-label verlengingen van de fase III-studie kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van het product zonder nieuwe zorgwekkende bevindingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Waargenomen symptomen na een overdosis eslicarbazepineacetaat houden voornamelijk verband met symptomen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel (bijv. allerlei soorten aanvallen, status epilepticus) en cardiale aandoeningen (bijv. hartritmestoornissen). Er is geen specifiek antidotum bekend. Een symptomatische en ondersteunende behandeling moet al naargelang de noden worden toegepast. De metabolieten van eslicarbazepineacetaat kunnen doeltreffend worden geklaard door middel van hemodialyse, indien nodig (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaten, ATC-code: N03AF04

Werkingsmechanisme

De exacte werkingsmechanismen van eslicarbazepineacetaat zijn niet bekend. Elektrofysiologische *in-vitro*-onderzoeken tonen echter aan dat zowel eslicarbazepineacetaat als zijn metabolieten de geïnactiveerde toestand van voltageafhankelijke natriumkanalen stabiliseren, waardoor hun terugkeer naar de geactiveerde toestand wordt uitgesloten en de herhaalde neuronale afviring wordt voorkomen.

Farmacodynamische effecten

Eslicarbazepineacetaat en zijn actieve metabolieten verhinderden de ontwikkeling van aanvallen in niet-klinische modellen ter voorspelling van de anticonvulsieve werkzaamheid bij de mens. Bij de mens wordt de farmacologische activiteit van eslicarbazepineacetaat voornamelijk via de actieve metaboliet eslicarbazepine teweeggebracht.

Klinische werkzaamheid

Volwassen patiënten

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie werd aangetoond in vier fase III dubbelblinde placebogecontroleerde studies bij 1.703 gerandomiseerde volwassen patiënten met partiële epilepsie refractair aan een behandeling met één tot drie gelijktijdige anti-epileptica.

Oxcarbazepine en felbamaat mochten in deze studies niet als comedicaat worden gebruikt.

Eslicarbazepineacetaat werd getest in doses van 400 mg (uitsluitend in studie -301 en -302), 800 mg en 1200 mg, eenmaal daags. 800 mg en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags waren significant doeltreffender dan placebo ter vermindering van de aanvalsfrequentie gedurende een onderhoudsperiode van 12 weken. Het percentage proefpersonen met een verminderde aanvalsfrequentie van $\geq 50\%$ (1581 geanalyseerd) in de fase III studies bedroeg 19,3% voor placebo, 20,8% voor 400 mg eslicarbazepineacetaat, 30,5% voor 800 mg eslicarbazepineacetaat en 35,3% voor 1200 mg eslicarbazepineacetaat per dag.

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als monotherapie werd aangetoond in een dubbelblinde studie met werkzame controle (carbamazepine met gecontroleerde afgifte) bij 815 gerandomiseerde volwassen patiënten met recent gediagnosticeerde partieel beginnende aanvallen.

Eslicarbazepineacetaat werd getest in eenmaaldaagse doses van 800 mg, 1200 mg en 1600 mg. De doses van het werkzame vergelijkingsmiddel, carbamazepine met gecontroleerde afgifte, waren 200 mg, 400 mg en 600 mg, tweemaal daags. Alle proefpersonen werden gerandomiseerd naar het laagste dosisniveau en werden uitsluitend bij het optreden van een aanval opgehoogd naar het volgende dosisniveau. Van de 815 gerandomiseerde patiënten werden 401 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat eenmaal daags [271 patiënten (67,6%) bleven op de dosis van 800 mg, 70 patiënten (17,5%) op de dosis van 1200 mg en 60 patiënten (15,0%) werden behandeld met 1600 mg]. Bij de primaire werkzaamheidsanalyse, waarbij uitvallers als niet-respondenten werden beschouwd, werd 71,1% van de proefpersonen in de groep met eslicarbazepineacetaat geclassificeerd als aanvalsvrij en 75,6% in de groep met carbamazepine met gecontroleerde afgifte tijdens de 26 weken durende evaluatieperiode (gemiddeld risicoverschil -4,28%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: [-10,30; 1,74]). Het behandel-effect dat tijdens de 26 weken durende evaluatieperiode werd waargenomen, bleef gedurende een behandeling van 1 jaar gehandhaafd, waarbij 64,7% van de proefpersonen met eslicarbazepineacetaat en 70,3% van de proefpersonen met carbamazepine met gecontroleerde afgifte werden geclassificeerd als aanvalsvrij (gemiddeld risicoverschil -5,46%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: [-11,88; 0,97]). Bij de analyse van mislukte therapie (risico van aanvallen) op basis van tijd-tot-voorvalanalyse (Kaplan-Meier-analyse en Cox-regressie) waren de Kaplan-Meier-schattingen van het risico van aanvallen aan het eind van de evaluatieperiode 0,06 met carbamazepine en 0,12 met eslicarbazepineacetaat en aan het eind van 1 jaar met een verder gestegen risico 0,11 met carbamazepine en 0,19 met eslicarbazepineacetaat ($p=0,0002$).

Na 1 jaar was de waarschijnlijkheid dat proefpersonen zich terugtrokken vanwege bijwerkingen of gebrek aan werkzaamheid 0,26 voor eslicarbazepineacetaat en 0,21 voor carbamazepine met gecontroleerde afgifte.

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als omzetting naar monotherapie werd geëvalueerd in 2 dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde studies bij 365 volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen. Eslicarbazepineacetaat werd getest in doses van 1200 mg en 1600 mg, eenmaal daags. De aanvalsvrije percentages tijdens de volledige periode van 10 weken met monotherapie waren respectievelijk 7,6% (1600 mg) en 8,3% (1200 mg) in de ene studie en 10,0% (1600 mg) en 7,4% (1200 mg) in de andere studie.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partiële aanvallen bij oudere patiënten werden onderzocht in één niet-gecontroleerd onderzoek met een duur van 26 weken bij 72 ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar). Uit de gegevens blijkt dat de incidentie van bijwerkingen bij deze patiënten (65,3%) vergelijkbaar is met de algemene populatie die deelnam aan de dubbelblinde onderzoeken naar epilepsie (66,8%). De meest voorkomende individuele bijwerkingen waren duizeligheid (12,5% van de proefpersonen), somnolentie (9,7%), vermoeidheid,

convulsie en hyponatriëmie (ieder 8,3%), nasofaryngitis (6,9%) en infectie van de bovenste luchtwegen (5,6%). In totaal rondden 50 van de 72 proefpersonen die aan het onderzoek begonnen de 26 weken durende behandelperiode af, wat neerkomt op een retentiepercentage van 69,4% (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik door ouderen). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over monotherapieën bij oudere patiënten. Slechts een paar proefpersonen (N=27) die ouder waren dan 65 jaar werden behandeld met eslicarbazepineacetaat in een monotherapiestudie.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partiële aanvallen bij oudere patiënten werden onderzocht in één niet-gecontroleerd onderzoek met een duur van 26 weken bij 72 ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar). Uit de gegevens blijkt dat de incidentie van bijwerkingen bij deze patiënten (65,3%) vergelijkbaar is met de algemene populatie die deelnam aan de dubbelblinde onderzoeken naar epilepsie (66,8%). De meest voorkomende individuele bijwerkingen waren duizeligheid (12,5% van de proefpersonen), somnolentie (9,7%), vermoeidheid, convulsie en hyponatriëmie (ieder 8,3%), nasofaryngitis (6,9%) en infectie van de bovenste luchtwegen (5,6%). In totaal rondden 50 van de 72 proefpersonen die aan het onderzoek begonnen de 26 weken durende behandelperiode af, wat neerkomt op een retentiepercentage van 69,4% (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik door ouderen). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over monotherapieën bij oudere patiënten. Slechts een paar proefpersonen (N=27) die ouder waren dan 65 jaar werden behandeld met eslicarbazepineacetaat in een monotherapiestudie.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partieel beginnende aanvallen bij kinderen werden geëvalueerd in één fase II-studie bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar (N=123) en in één fase III-studie bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar (N=304). Beide studies waren dubbelblind en placebogecontroleerd en hadden een onderhoudsduur van respectievelijk 8 weken (studie 208) en 12 weken (studie 305). Studie 208 omvatte 2 aanvullende, daaropvolgende, langdurige open-label verlengingen (1 jaar in deel II en 2 jaar in deel III) en studie 305 omvatte 4 daaropvolgende, langdurige open-label verlengingsperiodes (1 jaar in deel II, III en IV en 2 jaar in deel V). Eslicarbazepineacetaat werd getest bij doses van 20 en 30 mg/kg/dag tot een maximum van 1200 mg/dag. De streefdosis was 30 mg/kg/dag in studie 208 en 20 mg/kg/dag in studie 305. Doseringen konden worden aangepast op basis van verdraagbaarheid en respons op de behandeling.

In de dubbelblinde periode van de fase II-studie was evaluatie van de werkzaamheid een secundaire doelstelling. De least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie vanaf basislijn tot onderhoudsperiode was significant ($p < 0,001$) hoger met eslicarbazepineacetaat (-34,8%) vergeleken met placebo (-13,8%). Tweeënveertig patiënten (50,6%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 10 patiënten (25,0%) in de placebogroep waren respondenten ($\geq 50\%$ verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie), wat resulteerde in een significant verschil ($p = 0,009$).

In de dubbelblinde periode van de fase III-studie was de least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie met eslicarbazepineacetaat (-18,1% ten opzichte van basislijn) verschillend vergeleken met placebo (-8,6% ten opzichte van basislijn), maar niet statistisch significant ($p = 0,2490$). Eenveertig patiënten (30,6%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 40 patiënten (31,0%) in de placebogroep waren respondenten ($\geq 50\%$ verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie), wat resulteerde in een niet-significant verschil ($p = 0,9017$). *Post hoc* subgroepanalyses werden uitgevoerd voor de fase III-studie op basis van leeftijdsstrata en ouder dan 6 jaar, alsmede op basis van dosis. Bij kinderen ouder dan 6 jaar waren 36 patiënten (35,0%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 29 patiënten (30,2%) in de placebogroep respondenten ($p = 0,4759$) en de least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was hoger in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met placebo (-24,4% ten opzichte van -10,5%); het verschil van 13,9% was echter niet statistisch significant ($p = 0,1040$). In totaal werd 39% van de patiënten in studie 305 opgetitreerd naar de maximaal mogelijke dosis (30 mg/kg/dag). Van hen, wanneer patiënten van 6 jaar en jonger buiten beschouwing worden gelaten, waren 14 (48,3%) en

11 (30,6%) van de patiënten in respectievelijk de groep met eslicarbazepineacetaat en de placebogroep respondenten ($p = 0,1514$). Hoewel de deugdelijkheid van deze *post hoc* subgroepanalyses beperkt is, duiden de gegevens op een leeftijds- en dosisafhankelijke toename in effectgrootte.

In de daaropvolgende 1 jaar durende open-label verlenging (deel II) van de fase III-studie (ITT-groep $N = 225$) was het totale percentage respondenten 46,7% (gestaag stijgend van 44,9% (week 1-4) tot 57,5% (week > 40)). De totale mediane gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was 6,1 (dalend van 7,0 (week 1-4) tot 4,0 (week > 40)), wat resulteerde in een mediane relatieve verandering vergeleken met de periode bij baseline van -46,7%). De mediane relatieve verandering was groter in de vorige placebogroep (-51,4%) dan in de vorige ESL-groep (-40,4%). Het percentage patiënten met exacerbatie (stijging van $\geq 25\%$) vergeleken met de periode bij baseline was 14,2%.

In de daaropvolgende 3 open-label verlengingen (ITT-groep $N = 148$) was het totale percentage respondenten 26,6% bij vergelijking met de baseline in deel III–V (ofwel de laatste 4 weken van deel II). De totale mediane gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was 2,4 (wat resulteerde in een mediane relatieve verandering ten opzichte van de baseline in deel III–V van -22,9%). De totale mediane relatieve afname in deel I was groter bij patiënten die werden behandeld met ESL (-25,8%) dan bij patiënten die werden behandeld met placebo (-16,4%). Het totale percentage patiënten met exacerbatie (toename van $\geq 25\%$) vergeleken met de baseline in deel III–V was 25,7 %.

Van de 183 patiënten die deel I en II van de studie voltooiden, waren 152 patiënten opgenomen in deel III. Van deze patiënten hadden 65 patiënten tijdens het dubbelblinde gedeelte van de studie ESL ontvangen en 87 patiënten placebo. 14 patiënten (9,2%) voltooiden een open-label behandeling met ESL tot en met deel V. De meest voorkomende reden voor terugtrekking tijdens een deel van de studie was een verzoek van de opdrachtgever (30 patiënten in deel III [19,7% van de patiënten die deelnamen aan deel III], 9 in deel IV [9,6% van de patiënten die deelnamen aan deel IV] en 43 in deel V [64,2% van de patiënten die deelnamen aan deel V]).

Met inachtneming van de beperkingen van open-label ongecontroleerde gegevens bleef de langetermijnrespons op eslicarbazepineacetaat in de open-label delen van de studie in het algemeen gehandhaafd.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zebinix in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met een behandeling van epilepsie met partieel beginnende aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De $C_{\max}$ van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt ($t_{\max}$). De biologische beschikbaarheid is naar schatting hoog, omdat de hoeveelheid metabolieten die in de urine wordt teruggevonden overeenstemde met meer dan 90% van een dosis eslicarbazepineacetaat.

De biologische beschikbaarheid (AUC en $C_{\max}$) is vergelijkbaar voor eslicarbazepine dat oraal wordt toegediend als een geplette tablet gemengd door appelmoes en toegediend met water, vergeleken met een hele tablet.

Distributie

De binding van eslicarbazepine aan plasma-eiwitten is relatief laag (<40%) en is onafhankelijk van de concentratie. *In-vitro*-studies hebben aangetoond dat de plasma-eiwitbinding niet op relevante wijze beïnvloed werd door de aanwezigheid van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide.

De binding van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide werd niet op significante wijze beïnvloed door de aanwezigheid van eslicarbazepine.

Biotransformatie

Eslicarbazepineacetaat wordt snel en in grote mate gebiotransformeerd naar zijn belangrijkste actieve metaboliet eslicarbazepine door het hydrolytisch 'first pass'-metabolisme. De steady state plasmaconcentraties worden na 4 tot 5 dagen van eenmaaldaagse dosering bereikt, wat overeenkomt met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 20-24 uur. In studies met gezonde proefpersonen en epileptische volwassen patiënten bedroeg de schijnbare halfwaardetijd van eslicarbazepine respectievelijk 10-20 uur en 13-20 uur. Minder belangrijke metabolieten in het plasma zijn R-licarbazepine en oxcarbazepine, die actief bleken te zijn, en glucuronzuurconjugaten van eslicarbazepineacetaat, eslicarbazepine, R-licarbazepine en oxcarbazepine.

Eslicarbazepineacetaat heeft geen invloed op zijn eigen metabolisme of klaring.

Eslicarbazepine is een zwakke inductor van CYP3A4 en beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19 (zoals vermeld in rubriek 4.5).

In studies met eslicarbazepine in verse humane hepatocyten werd een lichte inductie van door UGT1A1 gemedieerde glucuronidatie waargenomen.

Eliminatie

Metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd in onveranderde vorm en in de vorm van glucuronideconjugaat. In totaal zijn eslicarbazepine en zijn glucuronide verantwoordelijk voor meer dan 90% van alle metabolieten die in de urine worden uitgescheiden, waarvan ongeveer twee derde in onveranderde vorm en een derde als glucuronideconjugaat.

Lineariteit / non-lineariteit

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat is lineair en dosisproportioneel bij 400-1200 mg, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Het farmacokinetisch profiel van eslicarbazepineacetaat is ongewijzigd bij oudere patiënten met een creatinineklaring >60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd. Een studie bij volwassen patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie toonde aan dat de klaring afhankelijk is van de nierfunctie. Tijdens een behandeling met Zebinix is een dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten, volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar met een creatinineklaring <60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Bij kinderen met een leeftijd van 2 tot 6 jaar wordt het gebruik van eslicarbazepineacetaat niet aanbevolen. Op deze leeftijd heeft de intrinsieke activiteit van het eliminatieproces nog geen rijping bereikt.

Hemodialyse verwijdert de metabolieten van eslicarbazepineacetaat uit het plasma.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek en het metabolisme van eslicarbazepineacetaat werden onderzocht bij gezonde proefpersonen en patiënten met matige leverinsufficiëntie na meervoudige orale doses. Een matige leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Geslacht

Studies met gezonde proefpersonen en patiënten toonden aan dat de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat niet werd beïnvloed door het geslacht.

Pediatrische patiënten

Vergelijkbaar met wat optreedt bij volwassenen, wordt eslicarbazepineacetaat in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De $C_{\max}$ van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt ($t_{\max}$). Gebleken is dat lichaamsgewicht een effect heeft op distributievolume en klaring. Verder kon een rol van leeftijd onafhankelijk van gewicht ten aanzien van klaring van eslicarbazepineacetaat niet worden uitgesloten, vooral bij de jongste leeftijdsgroep (2-6 jaar)

Kinderen van 6 jaar en jonger

Populatie-farmacokinetiek duidt erop dat in de subgroep van kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar doseringen van 27,5 mg/kg/dag en 40 mg/kg/dag nodig zijn om blootstellingen te bereiken die equivalent zijn aan de therapeutische doseringen van 20 en 30 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar.

Kinderen ouder dan 6 jaar

Populatie-farmacokinetiek duidt erop dat vergelijkbare blootstelling aan eslicarbazepine is waargenomen tussen 20 en 30 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar en volwassenen met respectievelijk 800 en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die in dierstudies werden waargenomen, traden op bij blootstellingsniveaus die aanzienlijk lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine (de belangrijkste en farmacologisch actieve metaboliet van eslicarbazepineacetaat). Veiligheidsgrenzen op basis van comparatieve blootstelling werden daardoor niet vastgelegd.

Tekenen van nefrotoxiciteit werden waargenomen in studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij de rat, maar werden niet vastgesteld in studies met muizen of honden. Deze tekenen komen overeen met een verergering van spontane chronisch progressieve nefropathie bij deze diersoort.

Centrilobulaire hypertrofie van de lever werd vastgesteld in studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij muizen en ratten en een verhoogde incidentie van levertumoren werd waargenomen in de carcinogeniteitsstudie bij muizen. Deze bevindingen komen overeen met een inductie van microsomale leverenzymen, een effect dat niet werd waargenomen bij patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend.

Studies met juveniele dieren

In onderzoeken met herhaalde doses bij juveniele honden was het toxiciteitsprofiel vergelijkbaar met dat wat werd waargenomen bij volwassen dieren. In de studie van 10 maanden werden verlagingen van botmineraalinhoud, botgebied en/of botmineraaldichtheid van de lendenwervels en/of het bovenbeen waargenomen bij vrouwtjesdieren die hoge doses kregen bij blootstellingsniveaus die lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine bij kinderen.

Genotoxiciteitsstudies met eslicarbazepineacetaat tonen geen bijzondere gevaren voor de mens.

Bij vrouwelijke ratten werd aantasting van de vruchtbaarheid waargenomen; afnames van implantaties en levende embryo's die in het vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen werden gezien, kunnen ook wijzen op effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid, echter de aantallen *corpora lutea* werden niet geëvalueerd. Eslicarbazepineacetaat was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar induceerde wel skeletafwijkingen bij muizen. Vertraagde ossificatie, afname van het foetaal gewicht, een toename van geringe skelet- en viscerale afwijkingen werden waargenomen bij maternaal toxische doses in embryotoxische studies bij muizen, ratten en konijnen. Een vertraging in de seksuele ontwikkeling van de F1-generatie werd waargenomen in peri-/postnatale studies bij muizen en ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K 29/32
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium of PVC/Aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 7, 14 of 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/514/001-006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 april 2009

Datum van laatste verlenging: 22 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 600 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 600 mg eslicarbazepineacetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, langwerpige tabletten met de inscriptie 'ESL 600' aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde met een lengte van 17,3 mm. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zebinix is geïndiceerd als:

- monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen met recent gediagnosticeerde epilepsie;
- aanvullende therapie bij volwassenen, adolescenten en kinderen die ouder zijn dan 6 jaar met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Zebinix kan als monotherapie worden ingenomen of aan bestaande anticonvulsieve therapie worden toegevoegd. De aanbevolen aanvangsdosis is 400 mg eenmaal daags en dient na één of twee weken te worden verhoogd naar 800 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags. Sommige patiënten met een monotherapieregime kunnen baat hebben bij een dosis van 1600 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Bij ouderen is geen dosisaanpassing nodig, mits de nierfunctie niet is gestoord. Vanwege de zeer beperkte gegevens over het monotherapieregime met 1600 mg bij ouderen, wordt deze dosis niet aanbevolen voor deze patiëntengroep.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten, volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar met nierinsufficiëntie en de dosis moet op basis van de creatinineklaring (CL_{CR}) als volgt worden aangepast:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: geen dosisaanpassing vereist

- CL_{CR} 30-60 ml/min: aanvangsdosis van 200 mg (of 5 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) eenmaal daags of 400 mg (of 10 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) om de twee dagen gedurende 2 weken gevolgd door een dosis van 400 mg (of 10 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis echter worden verhoogd.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege onvoldoende gegevens

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist.

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2) en het gebruik ervan bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 6 jaar

De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg/kg/dag eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons moet de dosis in stappen van één week of twee weken van 10 mg/kg/dag naar 30 mg/kg/dag worden verhoogd. De maximale dosis is 1200 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Kinderen met een lichaamsgewicht van ≥ 60 kg

Kinderen met een lichaamsgewicht van 60 kg of meer dienen dezelfde dosis te krijgen als volwassenen.

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat bij kinderen in de leeftijd van 6 jaar en jonger zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Zebinix kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Voor patiënten die niet in staat zijn om hele tabletten door te slikken, kunnen de tabletten vlak voor gebruik worden geplet en gemengd met water of zacht voedsel, zoals appelmoes, en oraal worden toegediend.

Overschakelen tussen preparaten

Op basis van gegevens over vergelijkende biologische beschikbaarheid voor de tablet- en suspensieformuleringen kunnen patiënten van de ene formulering naar de andere worden overgezet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine, oxcarbazepine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcidale ideatie

Zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties behandeld werden met anti-epileptische werkzame stoffen. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica toonde tevens een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor eslicarbazepineacetaat niet uit. Daarom moeten patiënten gecontroleerd worden op verschijnselen van

zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag, en moet een gepaste behandeling worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies te vragen wanneer verschijnselen van zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag optreden.

Zenuwstelselaandoeningen

Eslicarbazepineacetaat werd geassocieerd met een aantal bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zoals duizeligheid en somnolentie, waardoor de kans op accidentele verwondingen kan toenemen.

Andere waarschuwingen en voorzorgen

Wanneer met Zebinix moet worden gestopt, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen om de kans op een toename in de aanvalsfrequentie te beperken.

Huidreacties

Bij 1,2% van de totale populatie die met Zebinix werd behandeld in klinische studies met epileptische patiënten trad rash op als bijwerking. Er zijn gevallen van urticaria en angio-oedeem gemeld bij patiënten die Zebinix gebruiken. Angio-oedeem in de context van overgevoeligheid/anafylactische reactie geassocieerd met larynxoedeem kan fataal zijn. Wanneer tekenen of symptomen van overgevoeligheid optreden, moet de behandeling met eslicarbazepineacetaat onmiddellijk worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling te worden gestart.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARS), waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), wat levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met behandeling met Zebinix. Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Wanneer er tekenen en symptomen ontstaan die op deze reacties wijzen, moet de behandeling met Zebinix onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing). Als de patiënten dergelijke reacties hebben ontwikkeld, mag behandeling met Zebinix bij deze patiënten op geen enkel moment worden hervat.

HLA-B*1502-allel - bij Han-Chinese, Thaise en andere Aziatische populaties

HLA-B*1502 bij personen van Han-Chinese en Thaise origine blijkt sterk verbonden te zijn met de kans op de ontwikkeling van ernstige huidreacties, bekend als het stevens-johnsonsyndroom (SJS), wanneer zij met carbamazepine worden behandeld. De chemische structuur van eslicarbazepineacetaat is vergelijkbaar met die van carbamazepine en mogelijk hebben patiënten die positief testen op HLA-B*1502 na een behandeling met eslicarbazepineacetaat ook kans op SJS. De prevalentie van HLA-B*1502-dragers bij Han-Chinese en Thaise populaties is ongeveer 10%. Deze personen dienen, waar mogelijk, gescreeend te worden op dit allel voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde werkzame stoffen wordt opgestart. Indien patiënten van deze etnische origine positief testen op het HLA-B*1502-allel kan het gebruik van eslicarbazepineacetaat overwogen worden als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Vanwege de prevalentie van dit allel bij andere Aziatische populaties (bijv. meer dan 15% op de Filippijnen en in Maleisië) kan genetisch onderzoek bij risicopopulaties naar de aanwezigheid van HLA-B*1502 overwogen worden.

HLA-A*3101-allel - populaties van Europese afkomst en Japanse populaties

Sommige gegevens wijzen erop dat HLA-A*3101 gepaard gaat met een verhoogd risico op door carbamazepine geïnduceerde cutane geneesmiddelenbijwerkingen, waaronder het stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelexantheem met eosinofilie (DRESS) of minder ernstige acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) en maculopapuleuze uitslag bij mensen van Europese afkomst en Japanners.

De frequentie van het HLA-A*3101-allel loopt tussen etnische populaties sterk uiteen. Het HLA-A*3101-allel heeft een prevalentie van 2 tot 5% bij Europese populaties en ongeveer 10% bij de Japanse populatie.

De aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel kan het risico op door carbamazepine geïnduceerde huidreacties vergroten (doorgaans minder ernstig) van 5,0% in de algemene populatie tot 26,0% bij proefpersonen met Europese voorouders, terwijl afwezigheid ervan het risico kan verlagen van 5,0% tot 3,8%.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar die de aanbeveling van een HLA-A*3101-screening ondersteunen voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen wordt opgestart.

Indien bij patiënten van Europese afkomst of Japanse origine bekend is dat ze positief testen op het HLA-A*3101-allel, kan het gebruik van carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen overwogen worden als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Hyponatriëmie

Bij 1,5% van de patiënten die behandeld werden met Zebinix werd hyponatriëmie als bijwerking gerapporteerd. Hyponatriëmie is in de meeste gevallen asymptomatisch, hoewel dit kan gepaard gaan met klinische symptomen zoals verergering van aanvallen, verwardheid, verminderd bewustzijn. De frequentie van hyponatriëmie nam toe met een verhoging van de dosis eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met bestaande nierziekte die hyponatriëmie veroorzaakt, of bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die op zich tot hyponatriëmie kunnen leiden (bijv. diuretica, desmopressine, carbamazepine), moet het natriumgehalte in het serum worden onderzocht vóór en tijdens een behandeling met eslicarbazepineacetaat. Bovendien moet het natriumgehalte in het serum worden bepaald wanneer er klinische tekenen van hyponatriëmie optreden. Verder moet het natriumgehalte ook bepaald worden bij routine laboratoriumonderzoeken. Wanneer zich klinisch relevante hyponatriëmie ontwikkelt, dient de behandeling met eslicarbazepineacetaat te worden stopgezet.

PR-interval

Verlengingen van het PR-interval werden waargenomen in klinische onderzoeken met eslicarbazepineacetaat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met medische aandoeningen (bijv. laag thyroxinegehalte, afwijkingen in de hartgeleiding), of bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het PR-interval verlengen.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is aanbevolen bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet worden aangepast aan de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met $CL_{CR} < 30$ ml/min wordt het gebruik niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens.

Leverinsufficiëntie

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens zijn bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en er een gebrek is aan farmacokinetische en klinische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, moet eslicarbazepineacetaat met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en is het gebruik ervan niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine, dat voornamelijk geëlimineerd wordt door glucuronidatie. *In vitro* is eslicarbazepine een zwakke inductor van CYP3A4 en UDP-

glucuronyltransferases. *In vivo* bleek eslicarbazepine een inducerend effect te hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via metabolisering door CYP3A4 worden geëlimineerd (bijv. simvastatine). Daarom kan het nodig zijn de dosis van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd te verhogen, wanneer deze gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat worden gebruikt. Eslicarbazepine heeft mogelijk *in vivo* een inducerend effect op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden geëlimineerd middels conjugatie door UDP-glucuronyltransferases. Bij het opstarten of stopzetten van een behandeling met Zebinix of bij een aanpassing van de dosis, kan het 2 tot 3 weken duren voordat het nieuwe niveau van enzymactiviteit wordt bereikt. Deze vertraging dient in overweging te worden genomen wanneer Zebinix wordt gebruikt net vóór of in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan een dosisaanpassing is vereist wanneer ze samen met Zebinix worden toegediend. Eslicarbazepine beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19. Daardoor kunnen er interacties optreden wanneer hoge doses eslicarbazepine gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk via CYP2C19 worden gemetaboliseerd (bijv. fenytoïne).

Interacties met andere anti-epileptica

Carbamazepine

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde de gelijktijdige toediening van eslicarbazepineacetaat 800 mg een maal daags en carbamazepine 400 mg twee maal daags tot een gemiddelde verlaging van 32% van de blootstelling aan de actieve metaboliet eslicarbazepine; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van de glucuronidatie. Er werd geen verandering van de blootstelling aan carbamazepine of haar metaboliet carbamazepine-epoxide vastgesteld. Afhankelijk van de individuele respons, dient de dosis eslicarbazepineacetaat wellicht te worden verhoogd als het gelijktijdig met carbamazepine wordt gebruikt. Uit onderzoeken bij patiënten bleek dat gelijktijdige behandeling het risico op de volgende bijwerkingen verhoogde: diplopie, abnormale coördinatie en duizeligheid. Het risico op verhoging van andere specifieke bijwerkingen veroorzaakt door de gelijktijdige toediening van carbamazepine en eslicarbazepineacetaat kan niet worden uitgesloten.

Fenytoïne

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen resulteerde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags samen met fenytoïne in een gemiddelde daling van 31-33% van de blootstelling aan de actieve metaboliet, eslicarbazepine, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door de inductie van glucuronidatie, en een gemiddelde stijging van 31-35% van de blootstelling aan fenytoïne, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een remming van CYP2C19. Afhankelijk van de individuele respons kan het noodzakelijk zijn om de dosis eslicarbazepineacetaat te verhogen en de dosis fenytoïne te verlagen.

Lamotrigine

Zowel eslicarbazepine en lamotrigine worden voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronidatie en daardoor is een interactie te verwachten. Een onderzoek bij gezonde proefpersonen met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags toonde een geringe gemiddelde farmacokinetische interactie (blootstelling aan lamotrigine nam met 15% af) aan tussen eslicarbazepineacetaat en lamotrigine en daardoor is een dosisaanpassing niet vereist. Vanwege een interindividuele variabiliteit kan het effect echter klinisch relevant zijn voor sommige individuen.

Topiramaat

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags en topiramaat geen significante verandering in de blootstelling aan eslicarbazepine aan, maar een daling van 18% in de blootstelling aan topiramaat, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt werd door een verminderde biologische beschikbaarheid van topiramaat. Een dosisaanpassing is niet vereist.

Valproaat en levetiracetam

Een farmacokinetische populatieanalyse van fase III-onderzoeken van epileptische volwassen patiënten toonde aan dat gelijktijdige toediening van valproaat of levetiracetam geen gevolgen had

voor de blootstelling aan eslicarbazepine, maar dit is niet middels traditionele interactieonderzoeken gecontroleerd.

Oxcarbazepine

Gelijktijdig gebruik van eslicarbazepineacetaat met oxcarbazepine wordt niet aanbevolen, aangezien dit tot een te grote blootstelling aan de actieve metabolieten kan leiden.

Andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

De toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags aan vrouwelijke proefpersonen die tegelijk een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken, toonde een gemiddelde verminderde systemische blootstelling aan levonorgestrel en ethinyloestradiol aan van respectievelijk 37% en 42%, die hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt wordt door een inductie van CYP3A4. Derhalve dienen vrouwen die zwanger kunnen worden geschikte anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling met Zebinix en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus nadat de behandeling met Zebinix is gestopt (zie rubriek 4.6).

Simvastatine

Bij een onderzoek bij gezonde proefpersonen bleek de systemische blootstelling aan simvastatine gemiddeld met 50% te zijn verlaagd wanneer het gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat 800 mg eenmaal daags werd toegediend; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4. Een verhoging van de dosis simvastatine is wellicht noodzakelijk als gelijktijdig eslicarbazepineacetaat wordt gebruikt.

Rosuvastatine

Bij gezonde proefpersonen trad er een gemiddelde verlaging van de systemische blootstelling op van 36 - 39% bij gelijktijdige toediening met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags. Het mechanisme van deze afname is onbekend, maar is mogelijk het gevolg van verstoring van de transporteractiviteit voor rosuvastatine alleen of in combinatie met inductie van zijn metabolisme. Omdat de relatie tussen blootstelling en geneesmiddelwerking onduidelijk is, wordt het monitoren van de respons op de therapie (bijv. het cholesterolgehalte) aanbevolen.

Warfarine

Een gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags met warfarine toonde een licht (23%), maar statistisch significante verminderde blootstelling aan S-warfarine aan. Er werd geen effect vastgesteld op de farmacokinetiek van R-warfarine of op de coagulatie. Vanwege de interindividuele variabiliteit van de interactie dient echter bijzondere aandacht te worden geschonken aan de monitoring van de INR gedurende de eerste weken na het opstarten of stopzetten van een gelijktijdige behandeling met warfarine en eslicarbazepineacetaat.

Digoxine

Een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde geen effect aan van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags op de farmacokinetiek van digoxine, wat erop wijst dat eslicarbazepineacetaat geen effect heeft op de transporter P-glycoproteïne.

Monoamino-oxidase-remmers (MAOI's)

Op basis van een structurele relatie van eslicarbazepineacetaat met tricyclische antidepressiva is een interactie tussen eslicarbazepineacetaat en MAOI's theoretisch mogelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico verbonden met epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Er werd aangetoond dat bij de nakomelingen van vrouwen met epilepsie die een anti-epileptische behandeling gebruiken, de prevalentie van afwijkingen twee tot drie keer groter is dan de prevalentie van ongeveer 3% bij de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en neuralebuisdefecten. Gespecialiseerd medisch advies over het potentiële risico voor een foetus dat wordt veroorzaakt door zowel aanvallen als een anti-epileptische behandeling wordt aanbevolen voor alle vrouwen die zwanger kunnen worden die een anti-epileptische behandeling gebruiken, en vooral voor vrouwen die zwanger wensen te worden en vrouwen die zwanger zijn. Plotse stopzetting van de behandeling met anti-epileptica (AED's) moet worden vermeden, aangezien dit tot aanvallen kan leiden, die ernstige consequenties kunnen hebben voor zowel de vrouw als het ongeboren kind.

Waar mogelijk heeft monotherapie de voorkeur voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap, omdat therapie met meerdere AED's, afhankelijk van de betrokken AED's, gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn waargenomen bij kinderen van moeders met epilepsie die een anti-epileptische behandeling gebruiken. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor eslicarbazepineacetaat over dit risico.

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met eslicarbazepineacetaat effectieve anticonceptie gebruiken. Eslicarbazepineacetaat verstoort de werking van orale anticonceptiva. Derhalve dient gedurende de behandeling en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus nadat de behandeling is gestopt een andere, effectieve en betrouwbare anticonceptiemethode te worden toegepast. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten advies krijgen over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethodes. Er moet ten minste één effectieve anticonceptiemethode (zoals een spiraaltje) of twee complementaire vormen van anticonceptie worden gebruikt, waaronder een barrièremethode. Bij de keuze voor de anticonceptiemethode moeten in elk geval de individuele omstandigheden worden beoordeeld en moet de patiënt bij het gesprek worden betrokken.

Risico's verbonden aan eslicarbazepineacetaat

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie Vruchtbaarheid rubriek 5.3). Een risico voor mensen (met inbegrip van ernstige aangeboren afwijkingen, neurologische ontwikkelingsstoornissen en andere effecten van reproductietoxiciteit) is onbekend.

Eslicarbazepineacetaat mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij na zorgvuldige overweging van andere geschikte behandelingsopties wordt geoordeeld dat het voordeel opweegt tegen het risico.

Als vrouwen die eslicarbazepineacetaat krijgen toegediend, zwanger worden of zwanger wensen te worden, dient het gebruik van Zebinix zorgvuldig opnieuw te worden geëvalueerd. Minimale werkzame doses dienen te worden toegediend en monotherapie dient waar mogelijk de voorkeur te genieten, tenminste tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een verhoogd risico op afwijkingen en moeten de mogelijkheid krijgen op prenatale screening.

Monitoring en preventie

Anti-epileptica kunnen bijdragen tot een tekort aan foliumzuur, wat mogelijk kan leiden tot foetale afwijkingen. Een foliumzuursupplement wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap.

Aangezien de werkzaamheid van dit supplement niet bewezen is, kan men een specifieke prenatale diagnose aanbieden, zelfs voor vrouwen die een supplementaire behandeling met foliumzuur krijgen.

Bij het pasgeboren kind

Bloedingsstoornissen bij de pasgeborene die veroorzaakt werden door anti-epileptica werden gerapporteerd. Als voorzorg dient daarom vitamine K1 te worden toegediend bij wijze van preventieve maatregel gedurende de laatste weken van de zwangerschap en aan de pasgeborene.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eslicarbazepineacetaat/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek is excretie van eslicarbazepine in de moedermelk gebleken. Aangezien een risico voor het zogende kind niet kan worden uitgesloten, dient de borstvoeding te worden onderbroken tijdens de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van eslicarbazepineacetaat op de vruchtbaarheid van de mens. Uit dieronderzoek is aantasting van de vruchtbaarheid gebleken na behandeling met eslicarbazepineacetaat (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zebinix heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige patiënten kunnen duizeligheid, somnolentie of visuele stoornissen ervaren, met name bij het begin van de behandeling. Derhalve moeten patiënten ingelicht worden over het feit dat hun fysieke en/of mentale vermogen om machines te bedienen of voertuigen te besturen aangetast kan worden. Patiënten worden dan ook geadviseerd om deze activiteiten niet uit te voeren totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies (behandeling als aanvullende therapie en monotherapie) werden 2.434 patiënten met partieel beginnende aanvallen behandeld met eslicarbazepineacetaat (1.983 volwassen patiënten en 451 pediatrische patiënten) en bij 51% van deze patiënten traden er bijwerkingen op.

De bijwerkingen waren meestal van lichte tot matige intensiteit en traden voornamelijk op tijdens de eerste weken van de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

De risico's die voor Zebinix zijn vastgesteld, zijn voornamelijk op klasse gebaseerde, dosisafhankelijke bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld zijn bij placebogecontroleerde studies naar aanvullende therapie met volwassen epileptische patiënten en bij een studie met werkzame controle naar monotherapie waarin eslicarbazepineacetaat werd vergeleken met carbamazepine met gecontroleerde afgifte, waren duizeligheid, somnolentie, hoofdpijn en misselijkheid. Het merendeel van de bijwerkingen werd gemeld bij <3% van de proefpersonen in elke behandelingsgroep.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARS), waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met behandeling met Zebinix (zie rubriek 4.4).

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan eslicarbazepineacetaat, verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketing surveillance, worden hieronder in een tabel weergegeven.

De volgende conventie werd gebruikt bij het classificeren van bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en niet bekend (frequentie kan niet met de beschikbare gegevens

niet worden bepaald). Binnen iedere frequentie categorie worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van Zebinix, verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance

Systeem/Orgaan-klasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie	Trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen			Hypothyroïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie, verminderde eetlust	Verstoorde elektrolythuishouding, dehydratie, hypochloremie	Ziektebeeld lijkend op syndroom van abnormale ADH-secretie met klachten en symptomen van lethargie, nausea, duizeligheid, daling van de osmolaliteit van serum (bloed), braken, hoofdpijn, verwarde toestand of andere neurologische klachten en symptomen.
Psychische stoornissen		Insomnia	Psychotische stoornis, apathie, depressie, zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, aandachtstekort-stoornis met hyperactiviteit, verwarde toestand, stemmingswisselingen, huilen, psychomotore retardatie, angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid, somnolentie	Hoofdpijn, aandachtsstoornis, tremor, ataxie, evenwichtsstoornis	Coördinatie afwijkend, geheugenstoornis, amnesie, hypersomnie, sedatie, afasie, dysesthesie, dystonie, lethargie, parosmie, cerebellair syndroom, convulsie, perifere neuropathie, nystagmus, spraakstoornis, dysartrie, branderig gevoel, paresthesie, migraine	

Oogaandoeningen		Diplopie, gezichtsvermogen wazig	Slechtziendheid, oscillerende visus, binoculaire oogbewegingsafwijking, oculaire hyperemie	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Vertigo	Hypoacusis, tinnitus	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, bradycardie	
Bloedvat-aandoeningen			Hypertensie (waaronder hypertensieve crisis), hypotensie, orthostatische hypotensie, blozen, perifere koude	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Bloedneus, pijn op de borst	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Nausea, braken, diarree	Constipatie, dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, droge mond, abdominaal ongemak, abdominale distensie, gingivitis, melaena, tandpijn	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Leveraandoening	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Alopecia, droge huid, hyperhidrose, erytheem, huidaandoening, pruritus, allergische dermatitis	Toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), angio-oedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, botstofwisselingsstoornis, spierzwakte, pijn in ledemaat	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineweginfectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, loopstoornis, asthenie	Malaise, koude rillingen, oedeem perifeer	

Onderzoeken		Gewichtstoename	Bloeddruk verlaagd, gewicht verlaagd, bloeddruk verhoogd, bloednatriumgehalte verlaagd, bloedchloridegehalte verlaagd, osteocalcinespiegel verhoogd, hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd, leverenzymen verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Geneesmiddeltotoxiciteit, val, thermische brandwond	

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Oog- en zenuwstelstelaandoeningen

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met carbamazepine en eslicarbazepineacetaat in placebogecontroleerde studies, werden de volgende bijwerkingen waargenomen: diplopie (11,4% van de proefpersonen met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 2,4% van de proefpersonen zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine), abnormale coördinatie (6,7% met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 2,7% zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine) en duizeligheid (30,0% met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 11,5% zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine) zie rubriek 4.5.

PR-interval

Het gebruik van eslicarbazepineacetaat wordt geassocieerd met een verlenging van het PR-interval. Bijwerkingen die geassocieerd worden met een verlenging van het PR-interval (bijv. AV-blok, syncope, bradycardie) kunnen optreden.

Klassegerelateerde bijwerkingen

Zeldzame bijwerkingen zoals beenmergdepressie, anafylactische reacties, systemische lupus erythematoses of ernstige hartritmestoornissen traden niet op tijdens de placebogecontroleerde onderzoeken van het epilepsieprogramma met eslicarbazepineacetaat. Deze bijwerkingen werden wel gemeld met oxcarbazepine. Daardoor kan het optreden hiervan na een behandeling met eslicarbazepineacetaat niet worden uitgesloten.

Er zijn gevallen gemeld van een verlaagde mineraaldichtheid van het bot, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die langdurig worden behandeld met de structureel verwante anti-epileptica carbamazepine en oxcarbazepine. Het mechanisme volgens welke de botstofwisseling wordt beïnvloed is niet bekend.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde studies met patiënten van 2 tot 18 jaar met partieel beginnende aanvallen (238 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat en 189 patiënten met placebo) traden er bijwerkingen op bij 35,7% van de patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend en bij 19% van de patiënten die een placebo kregen toegediend. De meest voorkomende bijwerkingen in de groep die behandeld werd met eslicarbazepineacetaat waren diplopie (5,0%), somnolentie (8,0%) en braken (4,6%).

Het bijwerkingenprofiel van eslicarbazepineacetaat is in het algemeen vergelijkbaar in de leeftijdsgroepen. De meest voorkomende bijwerkingen in de leeftijdsgroep van 6 tot 11 jaar die bij

meer dan twee met eslicarbazepineacetaat behandelde patiënten werden waargenomen, waren diplopie (9,5%), somnolentie (7,4%), duizeligheid (6,3%), convulsie (6,3%) en misselijkheid (3,2%); in de leeftijdsgroep van 12 tot 18 jaar waren dat somnolentie (7,4%), braken (4,2%), diplopie (3,2%) en vermoeidheid (3,2%). De veiligheid van Zebinix bij kinderen van 6 jaar en jonger is nog niet vastgesteld.

Het veiligheidsprofiel van eslicarbazepineacetaat was in het algemeen vergelijkbaar bij volwassen en pediatrische patiënten, met uitzondering van agitatie (vaak, 1,3%) en abdominale pijn (vaak, 2,1%) die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Duizeligheid, somnolentie, vertigo, asthenie, loopstoornis, tremor, ataxie, evenwichtsstoornis, gezichtsvermogen wazig, diarree, huiduitslag en hyponatriëmie kwamen minder vaak voor bij kinderen dan bij volwassenen. Allergische dermatitis (soms, 0,8%) werd alleen gemeld bij de pediatrische patiënten.

Gegevens over de veiligheid op lange termijn bij de pediatrische patiënten die afkomstig waren uit open-label verlengingen van de fase III-studie kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van het product zonder nieuwe zorgwekkende bevindingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Waargenomen symptomen na een overdosis eslicarbazepineacetaat houden voornamelijk verband met symptomen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel (bijv. allerlei soorten aanvallen, status epilepticus) en cardiale aandoeningen (bijv. hartritmestoornissen). Er is geen specifiek antidotum bekend. Een symptomatische en ondersteunende behandeling moet al naargelang de noden worden toegepast. De metabolieten van eslicarbazepineacetaat kunnen doeltreffend worden geklaard door middel van hemodialyse, indien nodig (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaten, ATC-code: N03AF04

Werkingsmechanisme

De exacte werkingsmechanismen van eslicarbazepineacetaat zijn niet bekend. Elektrofysiologische *in-vitro*-onderzoeken tonen echter aan dat zowel eslicarbazepineacetaat als zijn metabolieten de geïnactiveerde toestand van voltageafhankelijke natriumkanalen stabiliseren, waardoor hun terugkeer naar de geactiveerde toestand wordt uitgesloten en de herhaalde neuronale afvuring wordt voorkomen.

Farmacodynamische effecten

Eslicarbazepineacetaat en zijn actieve metabolieten verhinderden de ontwikkeling van aanvallen in niet-klinische modellen ter voorspelling van de anticonvulsieve werkzaamheid bij de mens. Bij de mens wordt de farmacologische activiteit van eslicarbazepineacetaat voornamelijk via de actieve metaboliet eslicarbazepine teweeggebracht.

Klinische werkzaamheid

Volwassen patiënten

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie werd aangetoond in vier fase III dubbelblinde placebogecontroleerde studies bij 1.703 gerandomiseerde volwassen patiënten met partiële epilepsie refractair aan een behandeling met één tot drie gelijktijdige anti-epileptica.

Oxcarbazepine en felbamaat mochten in deze studies niet als comedicaatie worden gebruikt.

Eslicarbazepineacetaat werd getest in doses van 400 mg (uitsluitend in studie -301 en -302), 800 mg en 1200 mg, eenmaal daags. 800 mg en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags waren significant doeltreffender dan placebo ter vermindering van de aanvalsfrequentie gedurende een onderhoudsperiode van 12 weken. Het percentage proefpersonen met een verminderde aanvalsfrequentie van $\geq 50\%$ (1581 geanalyseerd) in de fase III studies bedroeg 19,3% voor placebo, 20,8% voor 400 mg eslicarbazepineacetaat, 30,5% voor 800 mg eslicarbazepineacetaat en 35,3% voor 1200 mg eslicarbazepineacetaat per dag.

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als monotherapie werd aangetoond in een dubbelblinde studie met werkzame controle (carbamazepine met gecontroleerde afgifte) bij 815 gerandomiseerde volwassen patiënten met recent gediagnosticeerde partieel beginnende aanvallen.

Eslicarbazepineacetaat werd getest in eenmaaldaagse doses van 800 mg, 1200 mg en 1600 mg. De doses van het werkzame vergelijkingsmiddel, carbamazepine met gecontroleerde afgifte, waren 200 mg, 400 mg en 600 mg, tweemaal daags. Alle proefpersonen werden gerandomiseerd naar het laagste dosisniveau en werden uitsluitend bij het optreden van een aanval opgehoogd naar het volgende dosisniveau. Van de 815 gerandomiseerde patiënten werden 401 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat eenmaal daags [271 patiënten (67,6%) bleven op de dosis van 800 mg, 70 patiënten (17,5%) op de dosis van 1200 mg en 60 patiënten (15,0%) werden behandeld met 1600 mg]. Bij de primaire werkzaamheidsanalyse, waarbij uitvallers als niet-respondenten werden beschouwd, werd 71,1% van de proefpersonen in de groep met eslicarbazepineacetaat geclassificeerd als aanvalsvrij en 75,6% in de groep met carbamazepine met gecontroleerde afgifte tijdens de 26 weken durende evaluatieperiode (gemiddeld risicoverschil -4,28%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: [-10,30; 1,74]). Het behandel-effect dat tijdens de 26 weken durende evaluatieperiode werd waargenomen, bleef gedurende een behandeling van 1 jaar gehandhaafd, waarbij 64,7% van de proefpersonen met eslicarbazepineacetaat en 70,3% van de proefpersonen met carbamazepine met gecontroleerde afgifte werden geclassificeerd als aanvalsvrij (gemiddeld risicoverschil -5,46%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: [-11,88; 0,97]). Bij de analyse van mislukte therapie (risico van aanvallen) op basis van tijd-tot-voorvalanalyse (Kaplan-Meier-analyse en Cox-regressie) waren de Kaplan-Meier-schattingen van het risico van aanvallen aan het eind van de evaluatieperiode 0,06 met carbamazepine en 0,12 met eslicarbazepineacetaat en aan het eind van 1 jaar met een verder gestegen risico 0,11 met carbamazepine en 0,19 met eslicarbazepineacetaat ($p=0,0002$).

Na 1 jaar was de waarschijnlijkheid dat proefpersonen zich terugtrokken vanwege bijwerkingen of gebrek aan werkzaamheid 0,26 voor eslicarbazepineacetaat en 0,21 voor carbamazepine met gecontroleerde afgifte.

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als omzetting naar monotherapie werd geëvalueerd in 2 dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde studies bij 365 volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen. Eslicarbazepineacetaat werd getest in doses van 1200 mg en 1600 mg, eenmaal daags. De aanvalsvrije percentages tijdens de volledige periode van 10 weken met monotherapie waren respectievelijk 7,6% (1600 mg) en 8,3% (1200 mg) in de ene studie en 10,0% (1600 mg) en 7,4% (1200 mg) in de andere studie.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partiële aanvallen bij oudere patiënten werden onderzocht in één niet-gecontroleerd onderzoek met een duur van 26 weken bij 72 ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar). Uit de gegevens blijkt dat de incidentie van bijwerkingen bij deze patiënten (65,3%) vergelijkbaar is met de algemene populatie die deelnam aan de dubbelblinde onderzoeken naar epilepsie (66,8%). De meest voorkomende individuele bijwerkingen waren duizeligheid (12,5% van de proefpersonen), somnolentie (9,7%), vermoeidheid, convulsie en hyponatriëmie (ieder 8,3%), nasofaryngitis (6,9%) en infectie van de bovenste

luchtwegen (5,6%). In totaal rondden 50 van de 72 proefpersonen die aan het onderzoek begonnen de 26 weken durende behandelperiode af, wat neerkomt op een retentiepercentage van 69,4% (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik door ouderen). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over monotherapieregimes bij oudere patiënten. Slechts een paar proefpersonen (N=27) die ouder waren dan 65 jaar werden behandeld met eslicarbazepineacetaat in een monotherapiestudie.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partiële aanvallen bij oudere patiënten werden onderzocht in één niet-gecontroleerd onderzoek met een duur van 26 weken bij 72 ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar). Uit de gegevens blijkt dat de incidentie van bijwerkingen bij deze patiënten (65,3%) vergelijkbaar is met de algemene populatie die deelnam aan de dubbelblinde onderzoeken naar epilepsie (66,8%). De meest voorkomende individuele bijwerkingen waren duizeligheid (12,5% van de proefpersonen), somnolentie (9,7%), vermoeidheid, convulsie en hyponatriëmie (ieder 8,3%), nasofaryngitis (6,9%) en infectie van de bovenste luchtwegen (5,6%). In totaal rondden 50 van de 72 proefpersonen die aan het onderzoek begonnen de 26 weken durende behandelperiode af, wat neerkomt op een retentiepercentage van 69,4% (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik door ouderen). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over monotherapieregimes bij oudere patiënten. Slechts een paar proefpersonen (N=27) die ouder waren dan 65 jaar werden behandeld met eslicarbazepineacetaat in een monotherapiestudie.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partieel beginnende aanvallen bij kinderen werden geëvalueerd in één fase II-studie bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar (N=123) en in één fase III-studie bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar (N=304). Beide studies waren dubbelblind en placebogecontroleerd en hadden een onderhoudsduur van respectievelijk 8 weken (studie 208) en 12 weken (studie 305). Studie 208 omvatte 2 aanvullende, daaropvolgende, langdurige open-label verlengingen (1 jaar in deel II en 2 jaar in deel III) en studie 305 omvatte 4 daaropvolgende, langdurige open-label verlengingsperiodes (1 jaar in deel II, III en IV en 2 jaar in deel V). Eslicarbazepineacetaat werd getest bij doses van 20 en 30 mg/kg/dag tot een maximum van 1200 mg/dag. De streefdosis was 30 mg/kg/dag in studie 208 en 20 mg/kg/dag in studie 305. Doseringen konden worden aangepast op basis van verdraagbaarheid en respons op de behandeling.

In de dubbelblinde periode van de fase II-studie was evaluatie van de werkzaamheid een secundaire doelstelling. De least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie vanaf basislijn tot onderhoudsperiode was significant ($p < 0,001$) hoger met eslicarbazepineacetaat (-34,8%) vergeleken met placebo (-13,8%). Tweeënveertig patiënten (50,6%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 10 patiënten (25,0%) in de placebogroep waren respondenten ($\geq 50\%$ verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie), wat resulteerde in een significant verschil ($p = 0,009$).

In de dubbelblinde periode van de fase III-studie was de least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie met eslicarbazepineacetaat (-18,1% ten opzichte van basislijn) verschillend vergeleken met placebo (-8,6% ten opzichte van basislijn), maar niet statistisch significant ($p = 0,2490$). Eenenviertig patiënten (30,6%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 40 patiënten (31,0%) in de placebogroep waren respondenten ($\geq 50\%$ verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie), wat resulteerde in een niet-significant verschil ($p = 0,9017$). *Post hoc* subgroepanalyses werden uitgevoerd voor de fase III-studie op basis van leeftijdsstrata en ouder dan 6 jaar, alsmede op basis van dosis. Bij kinderen ouder dan 6 jaar waren 36 patiënten (35,0%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 29 patiënten (30,2%) in de placebogroep respondenten ($p = 0,4759$) en de least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was hoger in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met placebo (-24,4% ten opzichte van -10,5%); het verschil van 13,9% was echter niet statistisch significant ($p = 0,1040$). In totaal werd 39% van de patiënten in studie 305 opgetitreerd naar de maximaal mogelijke dosis (30 mg/kg/dag). Van hen, wanneer patiënten van 6 jaar en jonger buiten beschouwing worden gelaten, waren 14 (48,3%) en 11 (30,6%) van de patiënten in respectievelijk de groep met eslicarbazepineacetaat en de placebogroep

respondenten ($p = 0,1514$). Hoewel de deugdelijkheid van deze *post hoc* subgroepanalyses beperkt is, duiden de gegevens op een leeftijds- en dosisafhankelijke toename in effectgrootte.

In de daaropvolgende 1 jaar durende open-label verlenging (deel II) van de fase III-studie (ITT-groep $N = 225$) was het totale percentage respondenten 46,7% (gestaag stijgend van 44,9% (week 1-4) tot 57,5% (week > 40)). De totale mediane gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was 6,1 (dalend van 7,0 (week 1-4) tot 4,0 (week > 40)), wat resulteerde in een mediane relatieve verandering vergeleken met de periode bij baseline van -46,7%). De mediane relatieve verandering was groter in de vorige placebogroep (-51,4%) dan in de vorige ESL-groep (-40,4%). Het percentage patiënten met exacerbatie (stijging van $\geq 25\%$) vergeleken met de periode bij baseline was 14,2%.

In de daaropvolgende 3 open-label verlengingen (ITT-groep $N = 148$) was het totale percentage respondenten 26,6% bij vergelijking met de baseline in deel III–V (ofwel de laatste 4 weken van deel II). De totale mediane gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was 2,4 (wat resulteerde in een mediane relatieve verandering ten opzichte van de baseline in deel III–V van -22,9%). De totale mediane relatieve afname in deel I was groter bij patiënten die werden behandeld met ESL (-25,8%) dan bij patiënten die werden behandeld met placebo (-16,4%). Het totale percentage patiënten met exacerbatie (toename van $\geq 25\%$) vergeleken met de baseline in deel III–V was 25,7 %.

Van de 183 patiënten die deel I en II van de studie voltooiden, waren 152 patiënten opgenomen in deel III. Van deze patiënten hadden 65 patiënten tijdens het dubbelblinde gedeelte van de studie ESL ontvangen en 87 patiënten placebo. 14 patiënten (9,2%) voltooiden een open-label behandeling met ESL tot en met deel V. De meest voorkomende reden voor terugtrekking tijdens een deel van de studie was een verzoek van de opdrachtgever (30 patiënten in deel III [19,7% van de patiënten die deelnamen aan deel III], 9 in deel IV [9,6% van de patiënten die deelnamen aan deel IV] en 43 in deel V [64,2% van de patiënten die deelnamen aan deel V]).

Met inachtneming van de beperkingen van open-label ongecontroleerde gegevens bleef de langetermijnrespons op eslicarbazepineacetaat in de open-label delen van de studie in het algemeen gehandhaafd.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zebinix in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met een behandeling van epilepsie met partieel beginnende aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De $C_{\max}$ van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt ($t_{\max}$). De biologische beschikbaarheid is naar schatting hoog, omdat de hoeveelheid metabolieten die in de urine wordt teruggevonden overeenstemde met meer dan 90% van een dosis eslicarbazepineacetaat.

De biologische beschikbaarheid (AUC en $C_{\max}$) is vergelijkbaar voor eslicarbazepine dat oraal wordt toegediend als een geplette tablet gemengd door appelmoes en toegediend met water, vergeleken met een hele tablet.

Distributie

De binding van eslicarbazepine aan plasma-eiwitten is relatief laag (<40%) en is onafhankelijk van de concentratie. *In-vitro*-studies hebben aangetoond dat de plasma-eiwitbinding niet op relevante wijze beïnvloed werd door de aanwezigheid van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide.

De binding van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide werd niet op significante wijze beïnvloed door de aanwezigheid van eslicarbazepine.

Biotransformatie

Eslicarbazepineacetaat wordt snel en in grote mate gebiotransformeerd naar zijn belangrijkste actieve metaboliet eslicarbazepine door het hydrolytisch 'first pass'-metabolisme. De steady state plasmaconcentraties worden na 4 tot 5 dagen van eenmaaldaagse dosering bereikt, wat overeenkomt met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 20-24 uur. In studies met gezonde proefpersonen en epileptische volwassen patiënten bedroeg de schijnbare halfwaardetijd van eslicarbazepine respectievelijk 10-20 uur en 13-20 uur. Minder belangrijke metabolieten in het plasma zijn R-licarbazepine en oxcarbazepine, die actief bleken te zijn, en glucuronzuurconjugaten van eslicarbazepineacetaat, eslicarbazepine, R-licarbazepine en oxcarbazepine.

Eslicarbazepineacetaat heeft geen invloed op zijn eigen metabolisme of klaring.

Eslicarbazepine is een zwakke inductor van CYP3A4 en beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19 (zoals vermeld in rubriek 4.5).

In studies met eslicarbazepine in verse humane hepatocyten werd een lichte inductie van door UGT1A1 gemedieerde glucuronidatie waargenomen.

Eliminatie

Metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd in onveranderde vorm en in de vorm van glucuronideconjugaat. In totaal zijn eslicarbazepine en zijn glucuronide verantwoordelijk voor meer dan 90% van alle metabolieten die in de urine worden uitgescheiden, waarvan ongeveer twee derde in onveranderde vorm en een derde als glucuronideconjugaat.

Lineariteit / non-lineariteit

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat is lineair en dosisproportioneel bij 400-1200 mg, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Het farmacokinetisch profiel van eslicarbazepineacetaat is ongewijzigd bij oudere patiënten met een creatinineklaring >60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd. Een studie bij volwassen patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie toonde aan dat de klaring afhankelijk is van de nierfunctie. Tijdens een behandeling met Zebinix is een dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten, volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar met een creatinineklaring <60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Bij kinderen met een leeftijd van 2 tot 6 jaar wordt het gebruik van eslicarbazepineacetaat niet aanbevolen. Op deze leeftijd heeft de intrinsieke activiteit van het eliminatieproces nog geen rijping bereikt.

Hemodialyse verwijdert de metabolieten van eslicarbazepineacetaat uit het plasma.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek en het metabolisme van eslicarbazepineacetaat werden onderzocht bij gezonde proefpersonen en patiënten met matige leverinsufficiëntie na meervoudige orale doses. Een matige leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Geslacht

Studies met gezonde proefpersonen en patiënten toonden aan dat de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat niet werd beïnvloed door het geslacht.

Pediatrische patiënten

Vergelijkbaar met wat optreedt bij volwassenen, wordt eslicarbazepineacetaat in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De C_{max} van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt (t_{max}). Gebleken is dat lichaamsgewicht een effect heeft op distributievolume en klaring. Verder kon een rol van leeftijd onafhankelijk van gewicht ten aanzien van klaring van eslicarbazepineacetaat niet worden uitgesloten, vooral bij de jongste leeftijdsgroep (2-6 jaar)

Kinderen van 6 jaar en jonger

Populatie-farmacokinetiek duidt erop dat in de subgroep van kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar doseringen van 27,5 mg/kg/dag en 40 mg/kg/dag nodig zijn om blootstellingen te bereiken die equivalent zijn aan de therapeutische doseringen van 20 en 30 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar.

Kinderen ouder dan 6 jaar

Populatie-farmacokinetiek duidt erop dat vergelijkbare blootstelling aan eslicarbazepine is waargenomen tussen 20 en 30 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar en volwassenen met respectievelijk 800 en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die in dierstudies werden waargenomen, traden op bij blootstellingsniveaus die aanzienlijk lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine (de belangrijkste en farmacologisch actieve metaboliet van eslicarbazepineacetaat). Veiligheidsgrenzen op basis van comparatieve blootstelling werden daardoor niet vastgelegd.

Tekenen van nefrotoxiciteit werden waargenomen in studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij de rat, maar werden niet vastgesteld in studies met muizen of honden. Deze tekenen komen overeen met een verergering van spontane chronisch progressieve nefropathie bij deze diersoort.

Centrilobulaire hypertrofie van de lever werd vastgesteld in studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij muizen en ratten en een verhoogde incidentie van levertumoren werd waargenomen in de carcinogeniteitsstudie bij muizen. Deze bevindingen komen overeen met een inductie van microsomale leverenzymen, een effect dat niet werd waargenomen bij patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend.

Studies met juveniele dieren

In onderzoeken met herhaalde doses bij juveniele honden was het toxiciteitsprofiel vergelijkbaar met dat wat werd waargenomen bij volwassen dieren. In de studie van 10 maanden werden verlagingen van botmineraalinhoud, botgebied en/of botmineraaldichtheid van de lendenwervels en/of het bovenbeen waargenomen bij vrouwtjesdieren die hoge doses kregen bij blootstellingsniveaus die lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine bij kinderen.

Genotoxiciteitsstudies met eslicarbazepineacetaat tonen geen bijzondere gevaren voor de mens.

Bij vrouwelijke ratten werd aantasting van de vruchtbaarheid waargenomen; afnames van implantaties en levende embryo's die in het vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen werden gezien, kunnen ook wijzen op effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid, echter de aantallen *corpora lutea* werden niet geëvalueerd. Eslicarbazepineacetaat was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar induceerde wel skeletafwijkingen bij muizen. Vertraagde ossificatie, afname van het foetaal gewicht, een toename van geringe skelet- en viscerale afwijkingen werden waargenomen bij maternaal toxische doses in embryotoxische studies bij muizen, ratten en konijnen. Een vertraging in de seksuele ontwikkeling van de F1-generatie werd waargenomen in peri-/postnatale studies bij muizen en ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K 29/32
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium of PVC/Aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 30 of 60 tabletten.

HDPE-flessen met kindveilige sluiting in polypropyleen in kartonnen dozen met 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIAL - Portela & C^a, SA

À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugal
tel.: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/514/007-011

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 april 2009

Datum van laatste verlenging: 22 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 800 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 800 mg eslicarbazepineacetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, langwerpige tabletten met de inscriptie 'ESL 800' aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde met een lengte van 19 mm. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zebinix is geïndiceerd als:

- monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen met recent gediagnosticeerde epilepsie;
- aanvullende therapie bij volwassenen, adolescenten en kinderen die ouder zijn dan 6 jaar met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Zebinix kan als monotherapie worden ingenomen of aan bestaande anticonvulsieve therapie worden toegevoegd. De aanbevolen aanvangsdosis is 400 mg eenmaal daags en dient na één of twee weken te worden verhoogd naar 800 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags. Sommige patiënten met een monotherapieregime kunnen baat hebben bij een dosis van 1600 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Bij ouderen is geen dosisaanpassing nodig, mits de nierfunctie niet is gestoord. Vanwege de zeer beperkte gegevens over het monotherapieregime met 1600 mg bij ouderen, wordt deze dosis niet aanbevolen voor deze patiëntengroep.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten, volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar met nierinsufficiëntie en de dosis moet op basis van de creatinineklaring (CL_{CR}) als volgt worden aangepast:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: geen dosisaanpassing vereist.

- CL_{CR} 30-60 ml/min: aanvangsdosis van 200 mg (of 5 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) eenmaal daags of 400 mg (of 10 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) om de twee dagen gedurende 2 weken gevolgd door een dosis van 400 mg (of 10 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis echter worden verhoogd.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege onvoldoende gegevens.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist.

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2) en het gebruik ervan bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 6 jaar

De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg/kg/dag eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons moet de dosis in stappen van één week of twee weken van 10 mg/kg/dag naar 30 mg/kg/dag worden verhoogd. De maximale dosis is 1200 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Kinderen met een lichaamsgewicht van ≥ 60 kg

Kinderen met een lichaamsgewicht van 60 kg of meer dienen dezelfde dosis te krijgen als volwassenen.

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat bij kinderen in de leeftijd van 6 jaar en jonger zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Zebinix kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Voor patiënten die niet in staat zijn om hele tabletten door te slikken, kunnen de tabletten vlak voor gebruik worden geplet en gemengd met water of zacht voedsel, zoals appelmoes, en oraal worden toegediend.

Overschakelen tussen preparaten

Op basis van gegevens over vergelijkende biologische beschikbaarheid voor de tablet- en suspensieformuleringen kunnen patiënten van de ene formulering naar de andere worden overgezet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine, oxcarbazepine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcidale ideatie

Zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties behandeld werden met anti-epileptische werkzame stoffen. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica toonde tevens een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor eslicarbazepineacetaat niet uit. Daarom moeten patiënten gecontroleerd worden op verschijnselen van

zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag, en moet een gepaste behandeling worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies te vragen wanneer verschijnselen van zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag optreden.

Zenuwstelselaandoeningen

Eslicarbazepineacetaat werd geassocieerd met een aantal bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zoals duizeligheid en somnolentie, waardoor de kans op accidentele verwondingen kan toenemen.

Andere waarschuwingen en voorzorgen

Wanneer met Zebinix moet worden gestopt, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen om de kans op een toename in de aanvalsfrequentie te beperken.

Huidreacties

Bij 1,2% van de totale populatie die met Zebinix werd behandeld in klinische studies met epileptische patiënten trad rash op als bijwerking. Er zijn gevallen van urticaria en angio-oedeem gemeld bij patiënten die Zebinix gebruiken. Angio-oedeem in de context van overgevoeligheid/anafylactische reactie geassocieerd met larynxoedeem kan fataal zijn. Wanneer tekenen of symptomen van overgevoeligheid optreden, moet de behandeling met eslicarbazepineacetaat onmiddellijk worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling te worden gestart.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARS), waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), wat levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met behandeling met Zebinix. Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Wanneer er tekenen en symptomen ontstaan die op deze reacties wijzen, moet de behandeling met Zebinix onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing). Als de patiënten dergelijke reacties hebben ontwikkeld, mag behandeling met Zebinix bij deze patiënten op geen enkel moment worden hervat.

HLA-B*1502-allel - bij Han-Chinese, Thaise en andere Aziatische populaties

HLA-B*1502 bij personen van Han-Chinese en Thaise origine blijkt sterk verbonden te zijn met de kans op de ontwikkeling van ernstige huidreacties, bekend als het stevens-johnsonsyndroom (SJS), wanneer zij met carbamazepine worden behandeld. De chemische structuur van eslicarbazepineacetaat is vergelijkbaar met die van carbamazepine en mogelijk hebben patiënten die positief testen op HLA-B*1502 na een behandeling met eslicarbazepineacetaat ook kans op SJS. De prevalentie van HLA-B*1502-dragers bij Han-Chinese en Thaise populaties is ongeveer 10%. Deze personen dienen, waar mogelijk, gescreend te worden op dit allel voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde werkzame stoffen wordt opgestart. Indien patiënten van deze etnische origine positief testen op het HLA-B*1502-allel kan het gebruik van eslicarbazepineacetaat overwogen worden als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Vanwege de prevalentie van dit allel bij andere Aziatische populaties (bijv. meer dan 15% op de Filippijnen en in Maleisië) kan genetisch onderzoek bij risicopopulaties naar de aanwezigheid van HLA-B*1502 overwogen worden.

HLA-A*3101-allel - populaties van Europese afkomst en Japanse populaties

Sommige gegevens wijzen erop dat HLA-A*3101 gepaard gaat met een verhoogd risico op door carbamazepine geïnduceerde cutane geneesmiddelenbijwerkingen, waaronder het stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelexantheem met eosinofilie (DRESS) of minder ernstige acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) en maculopapuleuze uitslag bij mensen van Europese afkomst en Japanners.

De frequentie van het HLA-A*3101-allel loopt tussen etnische populaties sterk uiteen. Het HLA-A*3101-allel heeft een prevalentie van 2 tot 5% bij Europese populaties en ongeveer 10% bij de Japanse populatie.

De aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel kan het risico op door carbamazepine geïnduceerde huidreacties vergroten (doorgaans minder ernstig) van 5,0% in de algemene populatie tot 26,0% bij proefpersonen met Europese voorouders, terwijl afwezigheid ervan het risico kan verlagen van 5,0% tot 3,8%.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar die de aanbeveling van een HLA-A*3101-screening ondersteunen voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen wordt opgestart.

Indien bij patiënten van Europese afkomst of Japanse origine bekend is dat ze positief testen op het HLA-A*3101-allel, kan het gebruik van carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen overwogen worden als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Hyponatriëmie

Bij 1,5% van de patiënten die behandeld werden met Zebinix werd hyponatriëmie als bijwerking gerapporteerd. Hyponatriëmie is in de meeste gevallen asymptomatisch, hoewel dit kan gepaard gaan met klinische symptomen zoals verergering van aanvallen, verwardheid, verminderd bewustzijn. De frequentie van hyponatriëmie nam toe met een verhoging van de dosis eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met bestaande nierziekte die hyponatriëmie veroorzaakt, of bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die op zich tot hyponatriëmie kunnen leiden (bijv. diuretica, desmopressine, carbamazepine), moet het natriumgehalte in het serum worden onderzocht vóór en tijdens een behandeling met eslicarbazepineacetaat. Bovendien moet het natriumgehalte in het serum worden bepaald wanneer er klinische tekenen van hyponatriëmie optreden. Verder moet het natriumgehalte ook bepaald worden bij routine laboratoriumonderzoeken. Wanneer zich klinisch relevante hyponatriëmie ontwikkelt, dient de behandeling met eslicarbazepineacetaat te worden stopgezet.

PR-interval

Verlengingen van het PR-interval werden waargenomen in klinische onderzoeken met eslicarbazepineacetaat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met medische aandoeningen (bijv. laag thyroxinegehalte, afwijkingen in de hartgeleiding), of bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het PR-interval verlengen.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is aanbevolen bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet worden aangepast aan de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met $CL_{CR} < 30$ ml/min wordt het gebruik niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens.

Leverinsufficiëntie

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens zijn bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en er een gebrek is aan farmacokinetische en klinische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, moet eslicarbazepineacetaat met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en is het gebruik ervan niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine, dat voornamelijk geëlimineerd wordt door glucuronidatie. *In vitro* is eslicarbazepine een zwakke inductor van CYP3A4 en UDP-

glucuronyltransferases. *In vivo* bleek eslicarbazepine een inducerend effect te hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via metabolisering door CYP3A4 worden geëlimineerd (bijv. simvastatine). Daarom kan het nodig zijn de dosis van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd te verhogen, wanneer deze gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat worden gebruikt. Eslicarbazepine heeft mogelijk *in vivo* een inducerend effect op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden geëlimineerd middels conjugatie door UDP-glucuronyltransferases. Bij het opstarten of stopzetten van een behandeling met Zebinix of bij een aanpassing van de dosis, kan het 2 tot 3 weken duren voordat het nieuwe niveau van enzymactiviteit wordt bereikt. Deze vertraging dient in overweging te worden genomen wanneer Zebinix wordt gebruikt net vóór of in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan een dosisaanpassing is vereist wanneer ze samen met Zebinix worden toegediend. Eslicarbazepine beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19. Daardoor kunnen er interacties optreden wanneer hoge doses eslicarbazepine gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk via CYP2C19 worden gemetaboliseerd (bijv. fenytoïne).

Interacties met andere anti-epileptica

Carbamazepine

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde de gelijktijdige toediening van eslicarbazepineacetaat 800 mg een maal daags en carbamazepine 400 mg twee maal daags tot een gemiddelde verlaging van 32% van de blootstelling aan de actieve metaboliet eslicarbazepine; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van de glucuronidatie. Er werd geen verandering van de blootstelling aan carbamazepine of haar metaboliet carbamazepine-epoxide vastgesteld. Afhankelijk van de individuele respons, dient de dosis eslicarbazepineacetaat wellicht te worden verhoogd als het gelijktijdig met carbamazepine wordt gebruikt. Uit onderzoeken bij patiënten bleek dat gelijktijdige behandeling het risico op de volgende bijwerkingen verhoogde: diplopie, abnormale coördinatie en duizeligheid. Het risico op verhoging van andere specifieke bijwerkingen veroorzaakt door de gelijktijdige toediening van carbamazepine en eslicarbazepineacetaat kan niet worden uitgesloten.

Fenytoïne

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen resulteerde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags samen met fenytoïne in een gemiddelde daling van 31-33% van de blootstelling aan de actieve metaboliet, eslicarbazepine, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door de inductie van glucuronidatie, en een gemiddelde stijging van 31-35% van de blootstelling aan fenytoïne, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een remming van CYP2C19. Afhankelijk van de individuele respons kan het noodzakelijk zijn om de dosis eslicarbazepineacetaat te verhogen en de dosis fenytoïne te verlagen.

Lamotrigine

Zowel eslicarbazepine en lamotrigine worden voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronidatie en daardoor is een interactie te verwachten. Een onderzoek bij gezonde proefpersonen met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags toonde een geringe gemiddelde farmacokinetische interactie (blootstelling aan lamotrigine nam met 15% af) aan tussen eslicarbazepineacetaat en lamotrigine en daardoor is een dosisaanpassing niet vereist. Vanwege een interindividuele variabiliteit kan het effect echter klinisch relevant zijn voor sommige individuen.

Topiramaat

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags en topiramaat geen significante verandering in de blootstelling aan eslicarbazepine aan, maar een daling van 18% in de blootstelling aan topiramaat, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt werd door een verminderde biologische beschikbaarheid van topiramaat. Een dosisaanpassing is niet vereist.

Valproaat en levetiracetam

Een farmacokinetische populatieanalyse van fase III-onderzoeken van epileptische volwassen patiënten toonde aan dat gelijktijdige toediening van valproaat of levetiracetam geen gevolgen had

voor de blootstelling aan eslicarbazepine, maar dit is niet middels traditionele interactieonderzoeken gecontroleerd.

Oxcarbazepine

Gelijktijdig gebruik van eslicarbazepineacetaat met oxcarbazepine wordt niet aanbevolen, aangezien dit tot een te grote blootstelling aan de actieve metabolieten kan leiden.

Andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

De toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags aan vrouwelijke proefpersonen die tegelijk een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken, toonde een gemiddelde verminderde systemische blootstelling aan levonorgestrel en ethinyloestradiol aan van respectievelijk 37% en 42%, die hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt wordt door een inductie van CYP3A4. Derhalve dienen vrouwen die zwanger kunnen worden geschikte anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling met Zebinix en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus nadat de behandeling met Zebinix is gestopt (zie rubriek 4.6).

Simvastatine

Bij een onderzoek bij gezonde proefpersonen bleek de systemische blootstelling aan simvastatine gemiddeld met 50% te zijn verlaagd wanneer het gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat 800 mg eenmaal daags werd toegediend; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4. Een verhoging van de dosis simvastatine is wellicht noodzakelijk als gelijktijdig eslicarbazepineacetaat wordt gebruikt.

Rosuvastatine

Bij gezonde proefpersonen trad er een gemiddelde verlaging van de systemische blootstelling op van 36 - 39% bij gelijktijdige toediening met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags. Het mechanisme van deze afname is onbekend, maar is mogelijk het gevolg van verstoring van de transporteractiviteit voor rosuvastatine alleen of in combinatie met inductie van zijn metabolisme. Omdat de relatie tussen blootstelling en geneesmiddelwerking onduidelijk is, wordt het monitoren van de respons op de therapie (bijv. het cholesterolgehalte) aanbevolen.

Warfarine

Een gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags met warfarine toonde een licht (23%), maar statistisch significante verminderde blootstelling aan S-warfarine aan. Er werd geen effect vastgesteld op de farmacokinetiek van R-warfarine of op de coagulatie. Vanwege de interindividuele variabiliteit van de interactie dient echter bijzondere aandacht te worden geschonken aan de monitoring van de INR gedurende de eerste weken na het opstarten of stopzetten van een gelijktijdige behandeling met warfarine en eslicarbazepineacetaat.

Digoxine

Een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde geen effect aan van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags op de farmacokinetiek van digoxine, wat erop wijst dat eslicarbazepineacetaat geen effect heeft op de transporter P-glycoproteïne.

Monoamino-oxidase-remmers (MAOI's)

Op basis van een structurele relatie van eslicarbazepineacetaat met tricyclische antidepressiva is een interactie tussen eslicarbazepineacetaat en MAOI's theoretisch mogelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico verbonden met epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Er werd aangetoond dat bij de nakomelingen van vrouwen met epilepsie die een anti-epileptische behandeling gebruiken, de prevalentie van afwijkingen twee tot drie keer groter is dan de prevalentie van ongeveer 3% bij de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en neuralebuisdefecten. Gespecialiseerd medisch advies over het potentiële risico voor een foetus dat wordt veroorzaakt door zowel aanvallen als een anti-epileptische behandeling wordt aanbevolen voor alle vrouwen die zwanger kunnen worden die een anti-epileptische behandeling gebruiken, en vooral voor vrouwen die zwanger wensen te worden en vrouwen die zwanger zijn. Plotse stopzetting van de behandeling met anti-epileptica (AED's) moet worden vermeden, aangezien dit tot aanvallen kan leiden, die ernstige consequenties kunnen hebben voor zowel de vrouw als het ongeboren kind.

Waar mogelijk heeft monotherapie de voorkeur voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap, omdat therapie met meerdere AED's, afhankelijk van de betrokken AED's, gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn waargenomen bij kinderen van moeders met epilepsie die een anti-epileptische behandeling gebruiken. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor eslicarbazepineacetaat over dit risico.

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met eslicarbazepineacetaat effectieve anticonceptie gebruiken. Eslicarbazepineacetaat verstoort de werking van orale anticonceptiva. Derhalve dient gedurende de behandeling en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus nadat de behandeling is gestopt een andere, effectieve en betrouwbare anticonceptiemethode te worden toegepast. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten advies krijgen over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethodes. Er moet ten minste één effectieve anticonceptiemethode (zoals een spiraaltje) of twee complementaire vormen van anticonceptie worden gebruikt, waaronder een barrièremethode. Bij de keuze voor de anticonceptiemethode moeten in elk geval de individuele omstandigheden worden beoordeeld en moet de patiënt bij het gesprek worden betrokken.

Risico's verbonden aan eslicarbazepineacetaat

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie Vruchtbaarheid rubriek 5.3). Een risico voor mensen (met inbegrip van ernstige aangeboren afwijkingen, neurologische ontwikkelingsstoornissen en andere effecten van reproductietoxiciteit) is onbekend.

Eslicarbazepineacetaat mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij na zorgvuldige overweging van andere geschikte behandelingsopties wordt geoordeeld dat het voordeel opweegt tegen het risico.

Als vrouwen die eslicarbazepineacetaat krijgen toegediend, zwanger worden of zwanger wensen te worden, dient het gebruik van Zebinix zorgvuldig opnieuw te worden geëvalueerd. Minimale werkzame doses dienen te worden toegediend en monotherapie dient waar mogelijk de voorkeur te genieten, tenminste tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een verhoogd risico op afwijkingen en moeten de mogelijkheid krijgen op prenatale screening.

Monitoring en preventie

Anti-epileptica kunnen bijdragen tot een tekort aan foliumzuur, wat mogelijk kan leiden tot foetale afwijkingen. Een foliumzuursupplement wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap. Aangezien de werkzaamheid van dit supplement niet bewezen is, kan men een specifieke prenatale diagnose aanbieden, zelfs voor vrouwen die een supplementaire behandeling met foliumzuur krijgen.

Bij het pasgeboren kind

Bloedingsstoornissen bij de pasgeborene die veroorzaakt werden door anti-epileptica werden gerapporteerd. Als voorzorg dient daarom vitamine K1 te worden toegediend bij wijze van preventieve maatregel gedurende de laatste weken van de zwangerschap en aan de pasgeborene.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eslicarbazepineacetaat/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek is excretie van eslicarbazepine in de moedermelk gebleken. Aangezien een risico voor het zogende kind niet kan worden uitgesloten, dient de borstvoeding te worden onderbroken tijdens de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van eslicarbazepineacetaat op de vruchtbaarheid van de mens. Uit dieronderzoek is aantasting van de vruchtbaarheid gebleken na behandeling met eslicarbazepineacetaat (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zebinix heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige patiënten kunnen duizeligheid, somnolentie of visuele stoornissen ervaren, met name bij het begin van de behandeling. Derhalve moeten patiënten ingelicht worden over het feit dat hun fysieke en/of mentale vermogen om machines te bedienen of voertuigen te besturen aangetast kan worden. Patiënten worden dan ook geadviseerd om deze activiteiten niet uit te voeren totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies (behandeling als aanvullende therapie en monotherapie) werden 2.434 patiënten met partieel beginnende aanvallen behandeld met eslicarbazepineacetaat (1.983 volwassen patiënten en 451 pediatrische patiënten) en bij 51% van deze patiënten traden er bijwerkingen op.

De bijwerkingen waren meestal van lichte tot matige intensiteit en traden voornamelijk op tijdens de eerste weken van de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

De risico's die voor Zebinix zijn vastgesteld, zijn voornamelijk op klasse gebaseerde, dosisafhankelijke bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld zijn bij placebogecontroleerde studies naar aanvullende therapie met volwassen epileptische patiënten en bij een studie met werkzame controle naar monotherapie waarin eslicarbazepineacetaat werd vergeleken met carbamazepine met gecontroleerde afgifte, waren duizeligheid, somnolentie, hoofdpijn en misselijkheid. Het merendeel van de bijwerkingen werd gemeld bij <3% van de proefpersonen in elke behandelingsgroep.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARS), waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met behandeling met Zebinix (zie rubriek 4.4).

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan eslicarbazepineacetaat, verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketing surveillance, worden hieronder in een tabel weergegeven.

De volgende conventie werd gebruikt bij het classificeren van bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en niet bekend (frequentie kan niet met de beschikbare gegevens

niet worden bepaald). Binnen iedere frequentie categorie worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van Zebinix, verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie	Trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen			Hypothyroïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie, verminderde eetlust	Verstoorde elektrolythuishouding, dehydratie, hypochloremie	Ziektebeeld lijkend op syndroom van abnormale ADH-secretie met klachten en symptomen van lethargie, nausea, duizeligheid, daling van de osmolaliteit van serum (bloed), braken, hoofdpijn, verwarde toestand of andere neurologische klachten en symptomen.
Psychische stoornissen		Insomnia	Psychotische stoornis, apathie, depressie, zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, aandachtstekort-stoornis met hyperactiviteit, verwarde toestand, stemmingswisselingen, huilen, psychomotore retardatie, angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid, somnolentie	Hoofdpijn, aandachtsstoornis, tremor, ataxie, evenwichtsstoornis	Coördinatie afwijkend, geheugenstoornis, amnesie, hypersomnie, sedatie, afasie, dysesthesie, dystonie, lethargie, parosmie, cerebellair syndroom, convulsie, perifere neuropathie, nystagmus, spraakstoornis, dysartrie, branderig gevoel, paresthesie, migraine	

Oogaandoeningen		Diplopie, gezichtsvermogen wazig	Slechtziendheid, oscillerende visus, binoculaire oogbewegingsafwijking, oculaire hyperemie	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Vertigo	Hypoacusis, tinnitus	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, bradycardie	
Bloedvat-aandoeningen			Hypertensie (waaronder hypertensieve crisis), hypotensie, orthostatische hypotensie, blozen, perifere koude	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Bloedneus, pijn op de borst	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Nausea, braken, diarree	Constipatie, dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, droge mond, abdominaal ongemak, abdominale distensie, gingivitis, melaena, tandpijn	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Leveraandoening	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Alopecia, droge huid, hyperhidrose, erytheem, huidaandoening, pruritus, allergische dermatitis	Toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), angio-oedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, botstofwisselingsstoornis, spierzwakte, pijn in ledemaat	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineweginfectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, loopstoornis, asthenie	Malaise, koude rillingen, oedeem perifeer	

Onderzoeken		Gewichtstoename	Bloeddruk verlaagd, gewicht verlaagd, bloeddruk verhoogd, bloednatriumgehalte verlaagd, bloedchloridegehalte verlaagd, osteocalcinespiegel verhoogd, hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd, leverenzymen verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Geneesmiddeltotoxiciteit, val, thermische brandwond	

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Oog- en zenuwstelstelaandoeningen

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met carbamazepine en eslicarbazepineacetaat in placebogecontroleerde studies, werden de volgende bijwerkingen waargenomen: diplopie (11,4% van de proefpersonen met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 2,4% van de proefpersonen zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine), abnormale coördinatie (6,7% met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 2,7% zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine) en duizeligheid (30,0% met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 11,5% zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine), zie rubriek 4.5.

PR-interval

Het gebruik van eslicarbazepineacetaat wordt geassocieerd met een verlenging van het PR-interval. Bijwerkingen die geassocieerd worden met een verlenging van het PR-interval (bijv. AV-blok, syncope, bradycardie) kunnen optreden.

Klassegerelateerde bijwerkingen

Zeldzame bijwerkingen zoals beenmergdepressie, anafylactische reacties, systemische lupus erythematoses of ernstige hartritmestoornissen traden niet op tijdens de placebogecontroleerde onderzoeken van het epilepsieprogramma met eslicarbazepineacetaat. Deze bijwerkingen werden wel gemeld met oxcarbazepine. Daardoor kan het optreden hiervan na een behandeling met eslicarbazepineacetaat niet worden uitgesloten.

Er zijn gevallen gemeld van een verlaagde mineraaldichtheid van het bot, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die langdurig worden behandeld met de structureel verwante anti-epileptica carbamazepine en oxcarbazepine. Het mechanisme volgens welke de botstofwisseling wordt beïnvloed is niet bekend.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde studies met patiënten van 2 tot 18 jaar met partieel beginnende aanvallen (238 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat en 189 patiënten met placebo) traden er bijwerkingen op bij 35,7% van de patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend en bij 19% van de patiënten die een placebo kregen toegediend. De meest voorkomende bijwerkingen in de groep die behandeld werd met eslicarbazepineacetaat waren diplopie (5,0%), somnolentie (8,0%) en braken (4,6%).

Het bijwerkingenprofiel van eslicarbazepineacetaat is in het algemeen vergelijkbaar in de leeftijdsgroepen. De meest voorkomende bijwerkingen in de leeftijdsgroep van 6 tot 11 jaar die bij

meer dan twee met eslicarbazepineacetaat behandelde patiënten werden waargenomen, waren diplopie (9,5%), somnolentie (7,4%), duizeligheid (6,3%), convulsie (6,3%) en misselijkheid (3,2%); in de leeftijdsgroep van 12 tot 18 jaar waren dat somnolentie (7,4%), braken (4,2%), diplopie (3,2%) en vermoeidheid (3,2%). De veiligheid van Zebinix bij kinderen van 6 jaar en jonger is nog niet vastgesteld.

Het veiligheidsprofiel van eslicarbazepineacetaat was in het algemeen vergelijkbaar bij volwassen en pediatrische patiënten, met uitzondering van agitatie (vaak, 1,3%) en abdominale pijn (vaak, 2,1%) die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Duizeligheid, somnolentie, vertigo, asthenie, loopstoornis, tremor, ataxie, evenwichtsstoornis, gezichtsvermogen wazig, diarree, huiduitslag en hyponatriëmie kwamen minder vaak voor bij kinderen dan bij volwassenen. Allergische dermatitis (soms, 0,8%) werd alleen gemeld bij de pediatrische patiënten.

Gegevens over de veiligheid op lange termijn bij de pediatrische patiënten die afkomstig waren uit open-label verlengingen van de fase III-studie kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van het product zonder nieuwe zorgwekkende bevindingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Waargenomen symptomen na een overdosis eslicarbazepineacetaat houden voornamelijk verband met symptomen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel (bijv. allerlei soorten aanvallen, status epilepticus) en cardiale aandoeningen (bijv. hartritmestoornissen). Er is geen specifiek antidotum bekend. Een symptomatische en ondersteunende behandeling moet al naargelang de noden worden toegepast. De metabolieten van eslicarbazepineacetaat kunnen doeltreffend worden geklaard door middel van hemodialyse, indien nodig (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaten, ATC-code: N03AF04

Werkingsmechanisme

De exacte werkingsmechanismen van eslicarbazepineacetaat zijn niet bekend. Elektrofysiologische *in-vitro*-onderzoeken tonen echter aan dat zowel eslicarbazepineacetaat als zijn metabolieten de geïnactiveerde toestand van voltageafhankelijke natriumkanalen stabiliseren, waardoor hun terugkeer naar de geactiveerde toestand wordt uitgesloten en de herhaalde neuronale afvuring wordt voorkomen.

Farmacodynamische effecten

Eslicarbazepineacetaat en zijn actieve metabolieten verhinderden de ontwikkeling van aanvallen in niet-klinische modellen ter voorspelling van de anticonvulsieve werkzaamheid bij de mens. Bij de mens wordt de farmacologische activiteit van eslicarbazepineacetaat voornamelijk via de actieve metaboliet eslicarbazepine teweeggebracht.

Klinische werkzaamheid

Volwassen patiënten

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie werd aangetoond in vier fase III dubbelblinde placebogecontroleerde studies bij 1.703 gerandomiseerde volwassen patiënten met partiële epilepsie refractair aan een behandeling met één tot drie gelijktijdige anti-epileptica.

Oxcarbazepine en felbamaat mochten in deze studies niet als comedicaatie worden gebruikt.

Eslicarbazepineacetaat werd getest in doses van 400 mg (uitsluitend in studie -301 en -302), 800 mg en 1200 mg, eenmaal daags. 800 mg en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags waren significant doeltreffender dan placebo ter vermindering van de aanvalsfrequentie gedurende een onderhoudsperiode van 12 weken. Het percentage proefpersonen met een verminderde aanvalsfrequentie van $\geq 50\%$ (1581 geanalyseerd) in de fase III studies bedroeg 19,3% voor placebo, 20,8% voor 400 mg eslicarbazepineacetaat, 30,5% voor 800 mg eslicarbazepineacetaat en 35,3% voor 1200 mg eslicarbazepineacetaat per dag.

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als monotherapie werd aangetoond in een dubbelblinde studie met werkzame controle (carbamazepine met gecontroleerde afgifte) bij 815 gerandomiseerde volwassen patiënten met recent gediagnosticeerde partieel beginnende aanvallen.

Eslicarbazepineacetaat werd getest in eenmaaldaagse doses van 800 mg, 1200 mg en 1600 mg. De doses van het werkzame vergelijkingsmiddel, carbamazepine met gecontroleerde afgifte, waren 200 mg, 400 mg en 600 mg, tweemaal daags. Alle proefpersonen werden gerandomiseerd naar het laagste dosisniveau en werden uitsluitend bij het optreden van een aanval opgehoogd naar het volgende dosisniveau. Van de 815 gerandomiseerde patiënten werden 401 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat eenmaal daags [271 patiënten (67,6%) bleven op de dosis van 800 mg, 70 patiënten (17,5%) op de dosis van 1200 mg en 60 patiënten (15,0%) werden behandeld met 1600 mg]. Bij de primaire werkzaamheidsanalyse, waarbij uitvallers als niet-respondenten werden beschouwd, werd 71,1% van de proefpersonen in de groep met eslicarbazepineacetaat geclassificeerd als aanvalsvrij en 75,6% in de groep met carbamazepine met gecontroleerde afgifte tijdens de 26 weken durende evaluatieperiode (gemiddeld risicoverschil -4,28%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: [-10,30; 1,74]). Het behandel-effect dat tijdens de 26 weken durende evaluatieperiode werd waargenomen, bleef gedurende een behandeling van 1 jaar gehandhaafd, waarbij 64,7% van de proefpersonen met eslicarbazepineacetaat en 70,3% van de proefpersonen met carbamazepine met gecontroleerde afgifte werden geclassificeerd als aanvalsvrij (gemiddeld risicoverschil -5,46%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: [-11,88; 0,97]). Bij de analyse van mislukte therapie (risico van aanvallen) op basis van tijd-tot-voorvalanalyse (Kaplan-Meier-analyse en Cox-regressie) waren de Kaplan-Meier-schattingen van het risico van aanvallen aan het eind van de evaluatieperiode 0,06 met carbamazepine en 0,12 met eslicarbazepineacetaat en aan het eind van 1 jaar met een verder gestegen risico 0,11 met carbamazepine en 0,19 met eslicarbazepineacetaat ($p=0,0002$).

Na 1 jaar was de waarschijnlijkheid dat proefpersonen zich terugtrokken vanwege bijwerkingen of gebrek aan werkzaamheid 0,26 voor eslicarbazepineacetaat en 0,21 voor carbamazepine met gecontroleerde afgifte.

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als omzetting naar monotherapie werd geëvalueerd in 2 dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde studies bij 365 volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen. Eslicarbazepineacetaat werd getest in doses van 1200 mg en 1600 mg, eenmaal daags. De aanvalsvrije percentages tijdens de volledige periode van 10 weken met monotherapie waren respectievelijk 7,6% (1600 mg) en 8,3% (1200 mg) in de ene studie en 10,0% (1600 mg) en 7,4% (1200 mg) in de andere studie.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partiële aanvallen bij oudere patiënten werden onderzocht in één niet-gecontroleerd onderzoek met een duur van 26 weken bij 72 ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar). Uit de gegevens blijkt dat de incidentie van bijwerkingen bij deze patiënten (65,3%) vergelijkbaar is met de algemene populatie die deelnam aan de dubbelblinde onderzoeken naar epilepsie (66,8%). De meest voorkomende individuele bijwerkingen waren duizeligheid (12,5% van de proefpersonen), somnolentie (9,7%), vermoeidheid, convulsie en hyponatriëmie (ieder 8,3%), nasofaryngitis (6,9%) en infectie van de bovenste luchtwegen (5,6%). In totaal rondde 50 van de 72 proefpersonen die aan het onderzoek begonnen de

26 weken durende behandelperiode af, wat neerkomt op een retentiepercentage van 69,4% (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik door ouderen). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over monotherapie-regimes bij oudere patiënten. Slechts een paar proefpersonen (N=27) die ouder waren dan 65 jaar werden behandeld met eslicarbazepineacetaat in een monotherapiestudie.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partiële aanvallen bij oudere patiënten werden onderzocht in één niet-gecontroleerd onderzoek met een duur van 26 weken bij 72 ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar). Uit de gegevens blijkt dat de incidentie van bijwerkingen bij deze patiënten (65,3%) vergelijkbaar is met de algemene populatie die deelnam aan de dubbelblinde onderzoeken naar epilepsie (66,8%). De meest voorkomende individuele bijwerkingen waren duizeligheid (12,5% van de proefpersonen), somnolentie (9,7%), vermoeidheid, convulsie en hyponatriëmie (ieder 8,3%), nasofaryngitis (6,9%) en infectie van de bovenste luchtwegen (5,6%). In totaal rondden 50 van de 72 proefpersonen die aan het onderzoek begonnen de 26 weken durende behandelperiode af, wat neerkomt op een retentiepercentage van 69,4% (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik door ouderen). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over monotherapie-regimes bij oudere patiënten. Slechts een paar proefpersonen (N=27) die ouder waren dan 65 jaar werden behandeld met eslicarbazepineacetaat in een monotherapiestudie.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partieel beginnende aanvallen bij kinderen werden geëvalueerd in één fase II-studie bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar (N=123) en in één fase III-studie bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar (N=304). Beide studies waren dubbelblind en placebogecontroleerd en hadden een onderhoudsduur van respectievelijk 8 weken (studie 208) en 12 weken (studie 305). Studie 208 omvatte 2 aanvullende, daaropvolgende, langdurige open-label verlengingen (1 jaar in deel II en 2 jaar in deel III) en studie 305 omvatte 4 daaropvolgende, langdurige open-label verlengingsperiodes (1 jaar in deel II, III en IV en 2 jaar in deel V). Eslicarbazepineacetaat werd getest bij doses van 20 en 30 mg/kg/dag tot een maximum van 1200 mg/dag. De streefdosis was 30 mg/kg/dag in studie 208 en 20 mg/kg/dag in studie 305. Doseringen konden worden aangepast op basis van verdraagbaarheid en respons op de behandeling.

In de dubbelblinde periode van de fase II-studie was evaluatie van de werkzaamheid een secundaire doelstelling. De least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie vanaf basislijn tot onderhoudsperiode was significant ($p < 0,001$) hoger met eslicarbazepineacetaat (-34,8%) vergeleken met placebo (-13,8%). Tweeënveertig patiënten (50,6%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 10 patiënten (25,0%) in de placebogroep waren respondenten ($\geq 50\%$ verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie), wat resulteerde in een significant verschil ($p = 0,009$).

In de dubbelblinde periode van de fase III-studie was de least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie met eslicarbazepineacetaat (-18,1% ten opzichte van basislijn) verschillend vergeleken met placebo (-8,6% ten opzichte van basislijn), maar niet statistisch significant ($p = 0,2490$). Eenenviertig patiënten (30,6%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 40 patiënten (31,0%) in de placebogroep waren respondenten ($\geq 50\%$ verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie), wat resulteerde in een niet-significant verschil ($p = 0,9017$). *Post hoc* subgroepanalyses werden uitgevoerd voor de fase III-studie op basis van leeftijdsstrata en ouder dan 6 jaar, alsmede op basis van dosis. Bij kinderen ouder dan 6 jaar waren 36 patiënten (35,0%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 29 patiënten (30,2%) in de placebogroep respondenten ($p = 0,4759$) en de least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was hoger in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met placebo (-24,4% ten opzichte van -10,5%); het verschil van 13,9% was echter niet statistisch significant ($p = 0,1040$). In totaal werd 39% van de patiënten in studie 305 opgetitreerd naar de maximaal mogelijke dosis (30 mg/kg/dag). Van hen, wanneer patiënten van 6 jaar en jonger buiten beschouwing worden gelaten, waren 14 (48,3%) en 11 (30,6%) van de patiënten in respectievelijk de groep met eslicarbazepineacetaat en de placebogroep

respondenten ($p = 0,1514$). Hoewel de deugdelijkheid van deze *post hoc* subgroepanalyses beperkt is, duiden de gegevens op een leeftijds- en dosisafhankelijke toename in effectgrootte.

In de daaropvolgende 1 jaar durende open-label verlenging (deel II) van de fase III-studie (ITT-groep $N = 225$) was het totale percentage respondenten 46,7% (gestaag stijgend van 44,9% (week 1-4) tot 57,5% (week > 40)). De totale mediane gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was 6,1 (dalend van 7,0 (week 1-4) tot 4,0 (week > 40)), wat resulteerde in een mediane relatieve verandering vergeleken met de periode bij baseline van -46,7%). De mediane relatieve verandering was groter in de vorige placebogroep (-51,4%) dan in de vorige ESL-groep (-40,4%). Het percentage patiënten met exacerbatie (stijging van $\geq 25\%$) vergeleken met de periode bij baseline was 14,2%.

In de daaropvolgende 3 open-label verlengingen (ITT-groep $N = 148$) was het totale percentage respondenten 26,6% bij vergelijking met de baseline in deel III–V (ofwel de laatste 4 weken van deel II). De totale mediane gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was 2,4 (wat resulteerde in een mediane relatieve verandering ten opzichte van de baseline in deel III–V van -22,9%). De totale mediane relatieve afname in deel I was groter bij patiënten die werden behandeld met ESL (-25,8%) dan bij patiënten die werden behandeld met placebo (-16,4%). Het totale percentage patiënten met exacerbatie (toename van $\geq 25\%$) vergeleken met de baseline in deel III–V was 25,7 %.

Van de 183 patiënten die deel I en II van de studie voltooiden, waren 152 patiënten opgenomen in deel III. Van deze patiënten hadden 65 patiënten tijdens het dubbelblinde gedeelte van de studie ESL ontvangen en 87 patiënten placebo. 14 patiënten (9,2%) voltooiden een open-label behandeling met ESL tot en met deel V. De meest voorkomende reden voor terugtrekking tijdens een deel van de studie was een verzoek van de opdrachtgever (30 patiënten in deel III [19,7% van de patiënten die deelnamen aan deel III], 9 in deel IV [9,6% van de patiënten die deelnamen aan deel IV] en 43 in deel V [64,2% van de patiënten die deelnamen aan deel V]).

Met inachtneming van de beperkingen van open-label ongecontroleerde gegevens bleef de langetermijnrespons op eslicarbazepineacetaat in de open-label delen van de studie in het algemeen gehandhaafd.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zebinix in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met een behandeling van epilepsie met partieel beginnende aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De $C_{\max}$ van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt ($t_{\max}$). De biologische beschikbaarheid is naar schatting hoog, omdat de hoeveelheid metabolieten die in de urine wordt teruggevonden overeenstemde met meer dan 90% van een dosis eslicarbazepineacetaat.

De biologische beschikbaarheid (AUC en $C_{\max}$) is vergelijkbaar voor eslicarbazepine dat oraal wordt toegediend als een geplette tablet gemengd door appelmoes en toegediend met water, vergeleken met een hele tablet.

Distributie

De binding van eslicarbazepine aan plasma-eiwitten is relatief laag (<40%) en is onafhankelijk van de concentratie. *In-vitro*-studies hebben aangetoond dat de plasma-eiwitbinding niet op relevante wijze beïnvloed werd door de aanwezigheid van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide.

De binding van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide werd niet op significante wijze beïnvloed door de aanwezigheid van eslicarbazepine.

Biotransformatie

Eslicarbazepineacetaat wordt snel en in grote mate gebiotransformeerd naar zijn belangrijkste actieve metaboliet eslicarbazepine door het hydrolytisch 'first pass'-metabolisme. De steady state plasmaconcentraties worden na 4 tot 5 dagen van eenmaaldaagse dosering bereikt, wat overeenkomt met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 20-24 uur. In studies met gezonde proefpersonen en epileptische volwassen patiënten bedroeg de schijnbare halfwaardetijd van eslicarbazepine respectievelijk 10-20 uur en 13-20 uur. Minder belangrijke metabolieten in het plasma zijn R-licarbazepine en oxcarbazepine, die actief bleken te zijn, en glucuronzuurconjugaten van eslicarbazepineacetaat, eslicarbazepine, R-licarbazepine en oxcarbazepine.

Eslicarbazepineacetaat heeft geen invloed op zijn eigen metabolisme of klaring.

Eslicarbazepine is een zwakke inductor van CYP3A4 en beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19 (zoals vermeld in rubriek 4.5).

In studies met eslicarbazepine in verse humane hepatocyten werd een lichte inductie van door UGT1A1 gemedieerde glucuronidatie waargenomen.

Eliminatie

Metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd in onveranderde vorm en in de vorm van glucuronideconjugaat. In totaal zijn eslicarbazepine en zijn glucuronide verantwoordelijk voor meer dan 90% van alle metabolieten die in de urine worden uitgescheiden, waarvan ongeveer twee derde in onveranderde vorm en een derde als glucuronideconjugaat.

Lineariteit / non-lineariteit

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat is lineair en dosisproportioneel bij 400-1200 mg, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Het farmacokinetisch profiel van eslicarbazepineacetaat is ongewijzigd bij oudere patiënten met een creatinineklaring >60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd. Een studie bij volwassen patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie toonde aan dat de klaring afhankelijk is van de nierfunctie. Tijdens een behandeling met Zebinix is een dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten, volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar met een creatinineklaring <60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Bij kinderen met een leeftijd van 2 tot 6 jaar wordt het gebruik van eslicarbazepineacetaat niet aanbevolen. Op deze leeftijd heeft de intrinsieke activiteit van het eliminatieproces nog geen rijping bereikt.

Hemodialyse verwijdert de metabolieten van eslicarbazepineacetaat uit het plasma.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek en het metabolisme van eslicarbazepineacetaat werden onderzocht bij gezonde proefpersonen en patiënten met matige leverinsufficiëntie na meervoudige orale doses. Een matige leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Geslacht

Studies met gezonde proefpersonen en patiënten toonden aan dat de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat niet werd beïnvloed door het geslacht.

Pediatrische patiënten

Vergelijkbaar met wat optreedt bij volwassenen, wordt eslicarbazepineacetaat in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De C_{max} van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt (t_{max}). Gebleken is dat lichaamsgewicht een effect heeft op distributievolume en klaring. Verder kon een rol van leeftijd onafhankelijk van gewicht ten aanzien van klaring van eslicarbazepineacetaat niet worden uitgesloten, vooral bij de jongste leeftijdsgroep (2-6 jaar)

Kinderen van 6 jaar en jonger

Populatie-farmacokinetiek duidt erop dat in de subgroep van kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar doseringen van 27,5 mg/kg/dag en 40 mg/kg/dag nodig zijn om blootstellingen te bereiken die equivalent zijn aan de therapeutische doseringen van 20 en 30 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar.

Kinderen ouder dan 6 jaar

Populatie-farmacokinetiek duidt erop dat vergelijkbare blootstelling aan eslicarbazepine is waargenomen tussen 20 en 30 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar en volwassenen met respectievelijk 800 en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die in dierstudies werden waargenomen, traden op bij blootstellingsniveaus die aanzienlijk lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine (de belangrijkste en farmacologisch actieve metaboliet van eslicarbazepineacetaat). Veiligheidsgrenzen op basis van comparatieve blootstelling werden daardoor niet vastgelegd.

Tekenen van nefrotoxiciteit werden waargenomen in studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij de rat, maar werden niet vastgesteld in studies met muizen of honden. Deze tekenen komen overeen met een verergering van spontane chronisch progressieve nefropathie bij deze diersoort.

Centrilobulaire hypertrofie van de lever werd vastgesteld in studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij muizen en ratten en een verhoogde incidentie van levertumoren werd waargenomen in de carcinogeniteitsstudie bij muizen. Deze bevindingen komen overeen met een inductie van microsomale leverenzymen, een effect dat niet werd waargenomen bij patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend.

Studies met juveniele dieren

In onderzoeken met herhaalde doses bij juveniele honden was het toxiciteitsprofiel vergelijkbaar met dat wat werd waargenomen bij volwassen dieren. In de studie van 10 maanden werden verlagingen van botmineraalinhoud, botgebied en/of botmineraaldichtheid van de lendenwervels en/of het bovenbeen waargenomen bij vrouwtjesdieren die hoge doses kregen bij blootstellingsniveaus die lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine bij kinderen.

Genotoxiciteitsstudies met eslicarbazepineacetaat tonen geen bijzondere gevaren voor de mens.

Bij vrouwelijke ratten werd aantasting van de vruchtbaarheid waargenomen; afnames van implantaties en levende embryo's die in het vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen werden gezien, kunnen ook wijzen op effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid, echter de aantallen *corpora lutea* werden niet geëvalueerd. Eslicarbazepineacetaat was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar induceerde wel skeletafwijkingen bij muizen. Vertraagde ossificatie, afname van het foetaal gewicht, een toename van geringe skelet- en viscerale afwijkingen werden waargenomen bij maternaal toxische doses in embryotoxische studies bij muizen, ratten en konijnen. Een vertraging in de seksuele ontwikkeling van de F1-generatie werd waargenomen in peri-/postnatale studies bij muizen en ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K 29/32
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium of PVC/Aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 20, 30, 60 of 90 tabletten en in multiverpakkingen met 180 (2 verpakkingen van 90) tabletten.

HDPE-flessen met kindveilige sluiting in polypropyleen in kartonnen dozen met 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIAL - Portela & C^a, SA

À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugal
tel.: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 april 2009

Datum van laatste verlenging: 22 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 50 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 50 mg eslicarbazepineacetaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 2,0 mg methylparahydroxybenzoaat (E218) en ongeveer 0,00001 mg sulfiet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Gebroken witte tot witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zebinix is geïndiceerd als:

- monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen met recent gediagnosticeerde epilepsie;
- aanvullende therapie bij volwassenen, adolescenten en kinderen die ouder zijn dan 6 jaar met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Zebinix kan als monotherapie worden ingenomen of aan bestaande anticonvulsieve therapie worden toegevoegd. De aanbevolen aanvangsdosis is 400 mg eenmaal daags en dient na één of twee weken te worden verhoogd naar 800 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags. Sommige patiënten met een monotherapieregime kunnen baat hebben bij een dosis van 1600 mg eenmaal daags. (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Bij ouderen is geen dosisaanpassing nodig, mits de nierfunctie niet is gestoord. Vanwege de zeer beperkte gegevens over het monotherapieregime met 1600 mg bij ouderen, wordt deze dosis niet aanbevolen voor deze patiëntengroep.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten, volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar met nierinsufficiëntie en de dosis moet op basis van de creatinineklaring (CL_{CR}) als volgt worden aangepast:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: geen dosisaanpassing vereist.
- CL_{CR} 30-60 ml/min: aanvangsdosis van 200 mg (of 5 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) eenmaal daags of 400 mg (of 10 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) om de twee dagen gedurende 2 weken gevolgd door een dosis van 400 mg (of 10 mg/kg bij kinderen ouder dan 6 jaar) eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis echter worden verhoogd.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege onvoldoende gegevens.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist.

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2) en het gebruik ervan bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 6 jaar

De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg/kg/dag eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons moet de dosis in stappen van één week of twee weken van 10 mg/kg/dag naar 30 mg/kg/dag worden verhoogd. De maximale dosis is 1200 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Kinderen met een lichaamsgewicht van ≥ 60 kg

Kinderen met een lichaamsgewicht van 60 kg of meer dienen dezelfde dosis te krijgen als volwassenen.

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat bij kinderen in de leeftijd van 6 jaar en jonger zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Zebinix kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Overschakelen tussen preparaten

Op basis van gegevens over vergelijkende biologische beschikbaarheid voor de tablet- en suspensieformuleringen kunnen patiënten van de ene formulering naar de andere worden overgezet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine, oxcarbazepine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcidale ideatie

Zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties behandeld werden met anti-epileptische werkzame stoffen. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica toonde tevens een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor eslicarbazepineacetaat niet uit. Daarom moeten patiënten gecontroleerd worden op verschijnselen van zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag, en moet een gepaste behandeling worden overwogen.

Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies te vragen wanneer verschijnselen van zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag optreden.

Zenuwstelselaandoeningen

Eslicarbazepineacetaat werd geassocieerd met een aantal bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zoals duizeligheid en somnolentie, waardoor de kans op accidentele verwondingen kan toenemen.

Andere waarschuwingen en voorzorgen

Wanneer met Zebinix moet worden gestopt, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen om de kans op een toename in de aanvalsfrequentie te beperken.

Huidreacties

Bij 1,2% van de totale populatie die met Zebinix werd behandeld in klinische studies met epileptische patiënten trad rash op als bijwerking. Er zijn gevallen van urticaria en angio-oedeem gemeld bij patiënten die Zebinix gebruiken. Angio-oedeem in de context van overgevoeligheid/anafylactische reactie geassocieerd met larynxoedeem kan fataal zijn. Wanneer tekenen of symptomen van overgevoeligheid optreden, moet de behandeling met eslicarbazepineacetaat onmiddellijk worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling te worden gestart.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARS), waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), wat levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met behandeling met Zebinix. Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Wanneer er tekenen en symptomen ontstaan die op deze reacties wijzen, moet de behandeling met Zebinix onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing). Als de patiënten dergelijke reacties hebben ontwikkeld, mag behandeling met Zebinix bij deze patiënten op geen enkel moment worden hervat.

HLA-B*1502-allel - bij Han-Chinese, Thaise en andere Aziatische populaties

HLA-B*1502 bij personen van Han-Chinese en Thaise origine blijkt sterk verbonden te zijn met de kans op de ontwikkeling van ernstige huidreacties, bekend als het stevens-johnsonsyndroom (SJS), wanneer zij met carbamazepine worden behandeld. De chemische structuur van eslicarbazepineacetaat is vergelijkbaar met die van carbamazepine en mogelijk hebben patiënten die positief testen op HLA-B*1502 na een behandeling met eslicarbazepineacetaat ook kans op SJS. De prevalentie van HLA-B*1502-dragers bij Han-Chinese en Thaise populaties is ongeveer 10%. Deze personen dienen, waar mogelijk, gescreend te worden op dit allel voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde werkzame stoffen wordt opgestart. Indien patiënten van deze etnische origine positief testen op het HLA-B*1502-allel kan het gebruik van eslicarbazepineacetaat overwogen worden als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Vanwege de prevalentie van dit allel bij andere Aziatische populaties (bijv. meer dan 15% op de Filipijnen en in Maleisië) kan genetisch onderzoek bij risicopopulaties naar de aanwezigheid van HLA-B*1502 overwogen worden.

HLA-A*3101-allel - populaties van Europese afkomst en Japanse populaties

Sommige gegevens wijzen erop dat HLA-A*3101 gepaard gaat met een verhoogd risico op door carbamazepine geïnduceerde cutane geneesmiddelenbijwerkingen, waaronder het stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelexantheem met eosinofilie (DRESS) of minder ernstige acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) en maculopapuleuze uitslag bij mensen van Europese afkomst en Japanners.

De frequentie van het HLA-A*3101-allel loopt tussen etnische populaties sterk uiteen. Het HLA-A*3101-allel heeft een prevalentie van 2 tot 5% bij Europese populaties en ongeveer 10% bij de Japanse populatie.

De aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel kan het risico op door carbamazepine geïnduceerde huidreacties vergroten (doorgaans minder ernstig) van 5,0% in de algemene populatie tot 26,0% bij proefpersonen met Europese voorouders, terwijl afwezigheid ervan het risico kan verlagen van 5,0% tot 3,8%.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar die de aanbeveling van een HLA-A*3101-screening ondersteunen voordat een behandeling met carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen wordt opgestart.

Indien bij patiënten van Europese afkomst of Japanse origine bekend is dat ze positief testen op het HLA-A*3101-allel, kan het gebruik van carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen overwogen worden als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Hyponatriëmie

Bij 1,5 % van de patiënten die behandeld werden met Zebinix werd hyponatriëmie als bijwerking gerapporteerd. Hyponatriëmie is in de meeste gevallen asymptomatisch, hoewel dit kan gepaard gaan met klinische symptomen zoals verergering van aanvallen, verwardheid, verminderd bewustzijn. De frequentie van hyponatriëmie nam toe met een verhoging van de dosis eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met bestaande nierziekte die hyponatriëmie veroorzaakt, of bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die op zich tot hyponatriëmie kunnen leiden (bijv. diuretica, desmopressine, carbamazepine), moet het natriumgehalte in het serum worden onderzocht vóór en tijdens een behandeling met eslicarbazepineacetaat. Bovendien moet het natriumgehalte in het serum worden bepaald wanneer er klinische tekenen van hyponatriëmie optreden. Verder moet het natriumgehalte ook bepaald worden bij routine laboratoriumonderzoeken. Wanneer zich klinisch relevante hyponatriëmie ontwikkelt, dient de behandeling met eslicarbazepineacetaat te worden stopgezet.

PR-interval

Verlengingen van het PR-interval werden waargenomen in klinische onderzoeken met eslicarbazepineacetaat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met medische aandoeningen (bijv. laag thyroxinegehalte, afwijkingen in de hartgeleiding), of bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het PR-interval verlengen.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is aanbevolen bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet worden aangepast aan de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met $CL_{CR} < 30$ ml/min wordt het gebruik niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens.

Leverinsufficiëntie

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens zijn bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en er een gebrek is aan farmacokinetische en klinische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, moet eslicarbazepineacetaat met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en is het gebruik ervan niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Zebinix suspensie voor oraal gebruik bevat methylparahydroxybenzoeaat (E218) dat allergische reacties kan veroorzaken (mogelijk vertraagd) en sulfiet dat in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine, dat voornamelijk geëlimineerd wordt door glucuronidatie. *In vitro* is eslicarbazepine een zwakke inductor van CYP3A4 en UDP-glucuronyltransferases. *In vivo* bleek eslicarbazepine een inducerend effect te hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via metabolisering door CYP3A4 worden geëlimineerd (bijv. simvastatine). Daarom kan het nodig zijn de dosis van geneesmiddelen die hoofdzakelijk via CYP3A4 worden gemetaboliseerd te verhogen, wanneer deze gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat worden gebruikt. Eslicarbazepine heeft mogelijk *in vivo* een inducerend effect op het metabolisme van geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden geëlimineerd middels conjugatie door UDP-glucuronyltransferases. Bij het opstarten of stopzetten van een behandeling met Zebinix of bij een aanpassing van de dosis, kan het 2 tot 3 weken duren voordat het nieuwe niveau van enzymactiviteit wordt bereikt. Deze vertraging dient in overweging te worden genomen wanneer Zebinix wordt gebruikt net vóór of in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan een dosisaanpassing is vereist wanneer ze samen met Zebinix worden toegediend. Eslicarbazepine beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19. Daardoor kunnen er interacties optreden wanneer hoge doses eslicarbazepine gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk via CYP2C19 worden gemetaboliseerd (bijv. fenytoïne).

Interacties met andere anti-epileptica

Carbamazepine

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde de gelijktijdige toediening van eslicarbazepineacetaat 800 mg een maal daags en carbamazepine 400 mg twee maal daags tot een gemiddelde verlaging van 32% van de blootstelling aan de actieve metaboliet eslicarbazepine; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van de glucuronidatie. Er werd geen verandering van de blootstelling aan carbamazepine of haar metaboliet carbamazepine-epoxide vastgesteld. Afhankelijk van de individuele respons, dient de dosis eslicarbazepineacetaat wellicht te worden verhoogd als het gelijktijdig met carbamazepine wordt gebruikt. Uit onderzoeken bij patiënten bleek dat gelijktijdige behandeling het risico op de volgende bijwerkingen verhoogde: diplopie, abnormale coördinatie en duizeligheid. Het risico op verhoging van andere specifieke bijwerkingen veroorzaakt door de gelijktijdige toediening van carbamazepine en eslicarbazepineacetaat kan niet worden uitgesloten.

Fenytoïne

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen resulteerde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags samen met fenytoïne in een gemiddelde daling van 31-33% van de blootstelling aan de actieve metaboliet, eslicarbazepine, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door de inductie van glucuronidatie, en een gemiddelde stijging van 31-35% van de blootstelling aan fenytoïne, die hoogst waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een remming van CYP2C19. Afhankelijk van de individuele respons kan het noodzakelijk zijn om de dosis eslicarbazepineacetaat te verhogen en de dosis fenytoïne te verlagen.

Lamotrigine

Zowel eslicarbazepine en lamotrigine worden voornamelijk gemetaboliseerd door glucuronidatie en daardoor is een interactie te verwachten. Een onderzoek bij gezonde proefpersonen met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags toonde een geringe gemiddelde farmacokinetische interactie (blootstelling aan lamotrigine nam met 15% af) aan tussen eslicarbazepineacetaat en lamotrigine en daardoor is een dosisaanpassing niet vereist. Vanwege een interindividuele variabiliteit kan het effect echter klinisch relevant zijn voor sommige individuen.

Topiramaat

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde de gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags en topiramaat geen significante verandering in de blootstelling aan eslicarbazepine aan, maar een daling van 18% in de blootstelling aan topiramaat, die hoogst

waarschijnlijk veroorzaakt werd door een verminderde biologische beschikbaarheid van topiramaat. Een dosisaanpassing is niet vereist.

Valproaat en levetiracetam

Een farmacokinetische populatieanalyse van fase III-onderzoeken van epileptische volwassen patiënten toonde aan dat gelijktijdige toediening van valproaat of levetiracetam geen gevolgen had voor de blootstelling aan eslicarbazepine, maar dit is niet middels traditionele interactieonderzoeken gecontroleerd.

Oxcarbazepine

Gelijktijdig gebruik van eslicarbazepineacetaat met oxcarbazepine wordt niet aanbevolen, aangezien dit tot een te grote blootstelling aan de actieve metabolieten kan leiden.

Andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

De toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags aan vrouwelijke proefpersonen die tegelijk een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken, toonde een gemiddelde verminderde systemische blootstelling aan levonorgestrel en ethinyloestradiol aan van respectievelijk 37% en 42%, die hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt wordt door een inductie van CYP3A4. Derhalve dienen vrouwen die zwanger kunnen worden geschikte anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling met Zebinix en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus nadat de behandeling met Zebinix is gestopt (zie rubriek 4.6).

Simvastatine

Bij een onderzoek bij gezonde proefpersonen bleek de systemische blootstelling aan simvastatine gemiddeld met 50% te zijn verlaagd wanneer het gelijktijdig met eslicarbazepineacetaat 800 mg een maal daags werd toegediend; dit werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4. Een verhoging van de dosis simvastatine is wellicht noodzakelijk als gelijktijdig eslicarbazepineacetaat wordt gebruikt.

Rosuvastatine

Bij gezonde proefpersonen trad er een gemiddelde verlaging van de systemische blootstelling op van 36 - 39% bij gelijktijdige toediening met 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags. Het mechanisme van deze afname is onbekend, maar is mogelijk het gevolg van verstoring van de transporteractiviteit voor rosuvastatine alleen of in combinatie met inductie van zijn metabolisme. Omdat de relatie tussen blootstelling en geneesmiddelwerking onduidelijk is, wordt het monitoren van de respons op de therapie (bijv. het cholesterolgehalte) aanbevolen.

Warfarine

Een gelijktijdige toediening van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags met warfarine toonde een licht (23%), maar statistisch significante verminderde blootstelling aan S-warfarine aan. Er werd geen effect vastgesteld op de farmacokinetiek van R-warfarine of op de coagulatie. Vanwege de interindividuele variabiliteit van de interactie dient echter bijzondere aandacht te worden geschonken aan de monitoring van de INR gedurende de eerste weken na het opstarten of stopzetten van een gelijktijdige behandeling met warfarine en eslicarbazepineacetaat.

Digoxine

Een onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde geen effect aan van 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags op de farmacokinetiek van digoxine, wat erop wijst dat eslicarbazepineacetaat geen effect heeft op de transporter P-glycoproteïne.

Monoamino-oxidase-remmers (MAOI's)

Op basis van een structurele relatie van eslicarbazepineacetaat met tricyclische antidepressiva is een interactie tussen eslicarbazepineacetaat en MAOI's theoretisch mogelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico verbonden met epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Er werd aangetoond dat bij de nakomelingen van vrouwen met epilepsie die een anti-epileptische behandeling gebruiken, de prevalentie van afwijkingen twee tot drie keer groter is dan de prevalentie van ongeveer 3% bij de algemene populatie. De meest frequent gemelde afwijkingen zijn hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en neuralebuisdefecten. Gespecialiseerd medisch advies over het potentiële risico voor een foetus dat wordt veroorzaakt door zowel aanvallen als een anti-epileptische behandeling wordt aanbevolen voor alle vrouwen die zwanger kunnen worden die een anti-epileptische behandeling gebruiken, en vooral voor vrouwen die zwanger wensen te worden en vrouwen die zwanger zijn. Plotse stopzetting van de behandeling met anti-epileptica (AED's) moet worden vermeden, aangezien dit tot aanvallen kan leiden, die ernstige consequenties kunnen hebben voor zowel de vrouw als het ongeboren kind.

Waar mogelijk heeft monotherapie de voorkeur voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap, omdat therapie met meerdere AED's, afhankelijk van de betrokken AED's, gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn waargenomen bij kinderen van moeders met epilepsie die een anti-epileptische behandeling gebruiken. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor eslicarbazepineacetaat over dit risico.

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met eslicarbazepineacetaat effectieve anticonceptie gebruiken. Eslicarbazepineacetaat verstoort de werking van orale anticonceptiva. Derhalve dient gedurende de behandeling en tot het einde van de huidige menstruatiecyclus nadat de behandeling is gestopt een andere, effectieve en betrouwbare anticonceptiemethode te worden toegepast. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten advies krijgen over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethodes. Er moet ten minste één effectieve anticonceptiemethode (zoals een spiraaltje) of twee complementaire vormen van anticonceptie worden gebruikt, waaronder een barrièremethode. Bij de keuze voor de anticonceptiemethode moeten in elk geval de individuele omstandigheden worden beoordeeld en moet de patiënt bij het gesprek worden betrokken.

Risico's verbonden aan eslicarbazepineacetaat

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie Vruchtbaarheid rubriek 5.3). Een risico voor mensen (met inbegrip van ernstige aangeboren afwijkingen, neurologische ontwikkelingsstoornissen en andere effecten van reproductietoxiciteit) is onbekend.

Eslicarbazepineacetaat mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij na zorgvuldige overweging van andere geschikte behandelingsopties wordt geoordeeld dat het voordeel opweegt tegen het risico.

Als vrouwen die eslicarbazepineacetaat krijgen toegediend, zwanger worden of zwanger wensen te worden, dient het gebruik van Zebinix zorgvuldig opnieuw te worden geëvalueerd. Minimale werkzame doses dienen te worden toegediend en monotherapie dient waar mogelijk de voorkeur te genieten, tenminste tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van een verhoogd risico op afwijkingen en moeten de mogelijkheid krijgen op prenatale screening.

Monitoring en preventie

Anti-epileptica kunnen bijdragen tot een tekort aan foliumzuur, wat mogelijk kan leiden tot foetale afwijkingen. Een foliumzuursupplement wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap. Aangezien de werkzaamheid van dit supplement niet bewezen is, kan men een specifieke prenatale diagnose aanbieden, zelfs voor vrouwen die een supplementaire behandeling met foliumzuur krijgen.

Bij het pasgeboren kind

Bloedingsstoornissen bij de pasgeborene die veroorzaakt werden door anti-epileptica werden gerapporteerd. Als voorzorg dient daarom vitamine K1 te worden toegediend bij wijze van preventieve maatregel gedurende de laatste weken van de zwangerschap en aan de pasgeborene.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eslicarbazepineacetaat/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek is excretie van eslicarbazepine in de moedermelk gebleken. Aangezien een risico voor het zogende kind niet kan worden uitgesloten, dient de borstvoeding te worden onderbroken tijdens de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van eslicarbazepineacetaat op de vruchtbaarheid van de mens. Uit dieronderzoek is aantasting van de vruchtbaarheid gebleken na behandeling met eslicarbazepineacetaat (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zebinix heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige patiënten kunnen duizeligheid, somnolentie of visuele stoornissen ervaren, met name bij het begin van de behandeling. Derhalve moeten patiënten ingelicht worden over het feit dat hun fysieke en/of mentale vermogen om machines te bedienen of voertuigen te besturen aangetast kan worden. Patiënten worden dan ook geadviseerd om deze activiteiten niet uit te voeren totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies (behandeling als aanvullende therapie en monotherapie) werden 2.434 patiënten met partieel beginnende aanvallen behandeld met eslicarbazepineacetaat (1.983 volwassen patiënten en 451 pediatrie patiënten) en bij 51% van deze patiënten traden er bijwerkingen op. De bijwerkingen waren meestal van lichte tot matige intensiteit en traden voornamelijk op tijdens de eerste weken van de behandeling met eslicarbazepineacetaat.

De risico's die voor Zebinix zijn vastgesteld, zijn voornamelijk op klasse gebaseerde, dosisafhankelijke bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld zijn bij placebogecontroleerde studies naar aanvullende therapie met volwassen epileptische patiënten en bij een studie met werkzame controle naar monotherapie waarin eslicarbazepineacetaat werd vergeleken met carbamazepine met gecontroleerde afgifte, waren duizeligheid, somnolentie, hoofdpijn en misselijkheid. Het merendeel van de bijwerkingen werd gemeld bij <3% van de proefpersonen in elke behandelingsgroep.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARS), waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring met behandeling met Zebinix (zie rubriek 4.4).

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan eslicarbazepineacetaat, verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance, worden hieronder in een tabel weergegeven.

De volgende conventie werd gebruikt bij het classificeren van bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en niet bekend (frequentie kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald). Binnen iedere frequentie categorie worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van Zebinix, verkregen uit klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie	Trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen			Hypothyroïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyponatriëmie, verminderde eetlust	Verstoorde elektrolythuishouding, dehydratie, hypochloremie	Ziektebeeld lijkend op syndroom van abnormale ADH-secretie met klachten en symptomen van lethargie, nausea, duizeligheid, daling van de osmolaliteit van serum (bloed), braken, hoofdpijn, verwarde toestand of andere neurologische klachten en symptomen.
Psychische stoornissen		Insomnia	Psychotische stoornis, apathie, depressie, zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, aandachtstekort-stoornis met hyperactiviteit, verwarde toestand, stemmingswisselingen, huilen, psychomotore retardatie, angst	

Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid, somnolentie	Hoofdpijn, aandachtsstoornis, tremor, ataxie, evenwichtsstoornis	Coördinatie afwijkend, geheugenstoornis, amnesie, hypersomnie, sedatie, afasie, dysesthesie, dystonie, lethargie, parosmie, cerebellair syndroom, convulsie, perifere neuropathie, nystagmus, spraakstoornis, dysartrie, branderig gevoel, paresthesie, migraine	
Oogaandoeningen		Diplopie, gezichtsvermogen wazig	Slechtziendheid, oscillerende visus, binoculaire oogbewegingsafwijking, oculaire hyperemie	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Vertigo	Hypoacusis, tinnitus	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, bradycardie	
Bloedvat-aandoeningen			Hypertensie (waaronder hypertensieve crisis), hypotensie, orthostatische hypotensie, blozen, perifere koude	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Bloedneus, pijn op de borst	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Nausea, braken, diarree	Constipatie, dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, droge mond, abdominaal ongemak, abdominale distensie, gingivitis, melaena, tandpijn	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Leveraandoening	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Alopecia, droge huid, hyperhidrose, erytheem, huidaandoening, pruritus, allergische dermatitis	Toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), angio-oedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, botstofwisselingsstoornis, spierzwakte, pijn in ledemaat	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineweginfectie	

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, loopstoornis, asthenie	Malaise, koude rillingen, oedeem perifeer	
Onderzoeken		Gewichtstoename	Bloeddruk verlaagd, gewicht verlaagd, bloeddruk verhoogd, bloednatriumgehalte verlaagd, bloedchloridegehalte verlaagd, osteocalcinespiegel verhoogd, hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd, leverenzymen verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Geneesmiddeltoxiciteit, val, thermische brandwond	

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Oog- en zenuwstelselaandoeningen

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met carbamazepine en eslicarbazepineacetaat in placebogecontroleerde studies, werden de volgende bijwerkingen waargenomen: diplopie (11,4% van de proefpersonen met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 2,4% van de proefpersonen zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine), abnormale coördinatie (6,7% met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 2,7% zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine) en duizeligheid (30,0% met gelijktijdig gebruik van carbamazepine, 11,5% zonder gelijktijdig gebruik van carbamazepine), zie rubriek 4.5.

PR-interval

Het gebruik van eslicarbazepineacetaat wordt geassocieerd met een verlenging van het PR-interval. Bijwerkingen die geassocieerd worden met een verlenging van het PR-interval (bijv. AV-blok, syncope, bradycardie) kunnen optreden.

Klassegerelateerde bijwerkingen

Zeldzame bijwerkingen zoals beenmergdepressie, anafylactische reacties, systemische lupus erythematodes of ernstige hartritmestoornissen traden niet op tijdens de placebogecontroleerde onderzoeken van het epilepsieprogramma met eslicarbazepineacetaat. Deze bijwerkingen werden wel gemeld met oxcarbazepine. Daardoor kan het optreden hiervan na een behandeling met eslicarbazepineacetaat niet worden uitgesloten.

Er zijn gevallen gemeld van een verlaagde mineraaldichtheid van het bot, osteopenie, osteoporose en fractures bij patiënten die langdurig worden behandeld met de structureel verwante anti-epileptica carbamazepine en oxcarbazepine. Het mechanisme volgens welke de botstofwisseling wordt beïnvloed is niet bekend.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde studies met patiënten van 2 tot 18 jaar met partieel beginnende aanvallen (238 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat en 189 patiënten met placebo) traden er bijwerkingen op bij 35,7% van de patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend en bij 19% van de patiënten die een placebo kregen toegediend. De meest voorkomende bijwerkingen in de groep

die behandeld werd met eslicarbazepineacetaat waren diplopie (5,0%), somnolentie (8,0%) en braken (4,6%).

Het bijwerkingenprofiel van eslicarbazepineacetaat is in het algemeen vergelijkbaar in de leeftijdsgroepen. De meest voorkomende bijwerkingen in de leeftijdsgroep van 6 tot 11 jaar die bij meer dan twee met eslicarbazepineacetaat behandelde patiënten werden waargenomen, waren diplopie (9,5%), somnolentie (7,4%), duizeligheid (6,3%), convulsie (6,3%) en misselijkheid (3,2%); in de leeftijdsgroep van 12 tot 18 jaar waren dat somnolentie (7,4%), braken (4,2%), diplopie (3,2%) en vermoeidheid (3,2%). De veiligheid van Zebinix bij kinderen van 6 jaar en jonger is nog niet vastgesteld.

Het veiligheidsprofiel van eslicarbazepineacetaat was in het algemeen vergelijkbaar bij volwassen en pediatrische patiënten, met uitzondering van agitatie (vaak, 1,3%) en abdominale pijn (vaak, 2,1%) die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Duizeligheid, somnolentie, vertigo, asthenie, loopstoornis, tremor, ataxie, evenwichtsstoornis, gezichtsvermogen wazig, diarree, huiduitslag en hyponatriëmie kwamen minder vaak voor bij kinderen dan bij volwassenen. Allergische dermatitis (soms, 0,8%) werd alleen gemeld bij de pediatrische patiënten.

Gegevens over de veiligheid op lange termijn bij de pediatrische patiënten die afkomstig waren uit open-label verlengingen van de fase III-studie kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van het product zonder nieuwe zorgwekkende bevindingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Waargenomen symptomen na een overdosis eslicarbazepineacetaat houden voornamelijk verband met symptomen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel (bijv. allerlei soorten aanvallen, status epilepticus) en cardiale aandoeningen (bijv. hartritmestoornissen). Er is geen specifiek antidotum bekend. Een symptomatische en ondersteunende behandeling moet al naargelang de noden worden toegepast. De metabolieten van eslicarbazepineacetaat kunnen doeltreffend worden geklaard door middel van hemodialyse, indien nodig (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, carboxamidederivaten, ATC-code: N03AF04

Werkingsmechanisme

De exacte werkingsmechanismen van eslicarbazepineacetaat zijn niet bekend. Elektrofysiologische *in-vitro*-onderzoeken tonen echter aan dat zowel eslicarbazepineacetaat als zijn metabolieten de geïnactiveerde toestand van voltageafhankelijke natriumkanalen stabiliseren, waardoor hun terugkeer naar de geactiveerde toestand wordt uitgesloten en de herhaalde neuronale afvuring wordt voorkomen.

Farmacodynamische effecten

Eslicarbazepineacetaat en zijn actieve metabolieten verhinderden de ontwikkeling van aanvallen in niet-klinische modellen ter voorspelling van de anticonvulsieve werkzaamheid bij de mens. Bij de mens wordt de farmacologische activiteit van eslicarbazepineacetaat voornamelijk via de actieve metaboliet eslicarbazepine teweeggebracht.

Klinische werkzaamheid

Volwassen patiënten

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie werd aangetoond in vier fase III dubbelblinde placebogecontroleerde studies bij 1.703 gerandomiseerde volwassen patiënten met partiële epilepsie refractair aan een behandeling met één tot drie gelijktijdige anti-epileptica.

Oxcarbazepine en felbamaat mochten in deze studies niet als comedicaatie worden gebruikt.

Eslicarbazepineacetaat werd getest in doses van 400 mg (uitsluitend in studie -301 en -302), 800 mg en 1200 mg, eenmaal daags. 800 mg en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags waren significant doeltreffender dan placebo ter vermindering van de aanvalsfrequentie gedurende een onderhoudsperiode van 12 weken. Het percentage proefpersonen met een verminderde aanvalsfrequentie van $\geq 50\%$ (1581 geanalyseerd) in de fase III-studies bedroeg 19,3% voor placebo, 20,8% voor 400 mg eslicarbazepineacetaat, 30,5% voor 800 mg eslicarbazepineacetaat en 35,3% voor 1200 mg eslicarbazepineacetaat per dag.

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als monotherapie werd aangetoond in een dubbelblinde studie met werkzame controle (carbamazepine met gecontroleerde afgifte) bij 815 gerandomiseerde volwassen patiënten met recent gediagnosticeerde partieel beginnende aanvallen.

Eslicarbazepineacetaat werd getest in eenmaaldaagse doses van 800 mg, 1200 mg en 1600 mg. De doses van het werkzame vergelijkingsmiddel, carbamazepine met gecontroleerde afgifte, waren 200 mg, 400 mg en 600 mg, tweemaal daags. Alle proefpersonen werden gerandomiseerd naar het laagste dosisniveau en werden uitsluitend bij het optreden van een aanval opgehoogd naar het volgende dosisniveau. Van de 815 gerandomiseerde patiënten werden 401 patiënten behandeld met eslicarbazepineacetaat eenmaal daags [271 patiënten (67,6%) bleven op de dosis van 800 mg, 70 patiënten (17,5%) op de dosis van 1200 mg en 60 patiënten (15,0%) werden behandeld met 1600 mg]. Bij de primaire werkzaamheidsanalyse, waarbij uitvallers als niet-respondenten werden beschouwd, werd 71,1% van de proefpersonen in de groep met eslicarbazepineacetaat geclassificeerd als aanvalsvrij en 75,6% in de groep met carbamazepine met gecontroleerde afgifte tijdens de 26 weken durende evaluatieperiode (gemiddeld risicoverschil -4,28%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: [-10,30; 1,74]). Het behandel-effect dat tijdens de 26 weken durende evaluatieperiode werd waargenomen, bleef gedurende een behandeling van 1 jaar gehandhaafd, waarbij 64,7% van de proefpersonen met eslicarbazepineacetaat en 70,3% van de proefpersonen met carbamazepine met gecontroleerde afgifte werden geclassificeerd als aanvalsvrij (gemiddeld risicoverschil -5,46%, 95%-betrouwbaarheidsinterval: [-11,88; 0,97]). Bij de analyse van mislukte therapie (risico van aanvallen) op basis van tijd-tot-voorvalanalyse (Kaplan-Meier-analyse en Cox-regressie) waren de Kaplan-Meier-schattingen van het risico van aanvallen aan het eind van de evaluatieperiode 0,06 met carbamazepine en 0,12 met eslicarbazepineacetaat en aan het eind van 1 jaar met een verder gestegen risico 0,11 met carbamazepine en 0,19 met eslicarbazepineacetaat ($p=0,0002$).

Na 1 jaar was de waarschijnlijkheid dat proefpersonen zich terugtrokken vanwege bijwerkingen of gebrek aan werkzaamheid 0,26 voor eslicarbazepineacetaat en 0,21 voor carbamazepine met gecontroleerde afgifte.

De werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als omzetting naar monotherapie werd geëvalueerd in 2 dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde studies bij 365 volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen. Eslicarbazepineacetaat werd getest in doses van 1200 mg en 1600 mg, eenmaal daags. De aanvalsvrije percentages tijdens de volledige periode van 10 weken met monotherapie waren respectievelijk 7,6% (1600 mg) en 8,3% (1200 mg) in de ene studie en 10,0% (1600 mg) en 7,4% (1200 mg) in de andere studie.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partiële aanvallen bij oudere patiënten werden onderzocht in één niet-gecontroleerd onderzoek met een duur van 26 weken bij 72 ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar). Uit de gegevens blijkt dat de incidentie van bijwerkingen bij deze patiënten (65,3%) vergelijkbaar is met de algemene populatie die deelnam aan de dubbelblinde onderzoeken naar epilepsie (66,8%). De meest voorkomende individuele bijwerkingen waren duizeligheid (12,5% van de proefpersonen), somnolentie (9,7%), vermoeidheid, convulsie en hyponatriëmie (ieder 8,3%), nasofaryngitis (6,9%) en infectie van de bovenste luchtwegen (5,6%). In totaal rondde 50 van de 72 proefpersonen die aan het onderzoek begonnen de 26 weken durende behandelperiode af, wat neerkomt op een retentiepercentage van 69,4% (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik door ouderen). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over monotherapie-regimes bij oudere patiënten. Slechts een paar proefpersonen (N=27) die ouder waren dan 65 jaar werden behandeld met eslicarbazepineacetaat in een monotherapiestudie.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partiële aanvallen bij oudere patiënten werden onderzocht in één niet-gecontroleerd onderzoek met een duur van 26 weken bij 72 ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar). Uit de gegevens blijkt dat de incidentie van bijwerkingen bij deze patiënten (65,3%) vergelijkbaar is met de algemene populatie die deelnam aan de dubbelblinde onderzoeken naar epilepsie (66,8%). De meest voorkomende individuele bijwerkingen waren duizeligheid (12,5% van de proefpersonen), somnolentie (9,7%), vermoeidheid, convulsie en hyponatriëmie (ieder 8,3%), nasofaryngitis (6,9%) en infectie van de bovenste luchtwegen (5,6%). In totaal rondde 50 van de 72 proefpersonen die aan het onderzoek begonnen de 26 weken durende behandelperiode af, wat neerkomt op een retentiepercentage van 69,4% (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik door ouderen). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over monotherapie-regimes bij oudere patiënten. Slechts een paar proefpersonen (N=27) die ouder waren dan 65 jaar werden behandeld met eslicarbazepineacetaat in een monotherapiestudie.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van eslicarbazepineacetaat als aanvullende therapie voor partieel beginnende aanvallen bij kinderen werden geëvalueerd in één fase II-studie bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar (N=123) en in één fase III-studie bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar (N=304). Beide studies waren dubbelblind en placebogecontroleerd en hadden een onderhoudsduur van respectievelijk 8 weken (studie 208) en 12 weken (studie 305). Studie 208 omvatte 2 aanvullende, daaropvolgende, langdurige open-label verlengingen (1 jaar in deel II en 2 jaar in deel III) en studie 305 omvatte 4 daaropvolgende, langdurige open-label verlengingsperiodes (1 jaar in deel II, III en IV en 2 jaar in deel V). Eslicarbazepineacetaat werd getest bij doses van 20 en 30 mg/kg/dag tot een maximum van 1200 mg/dag. De streefdosis was 30 mg/kg/dag in studie 208 en 20 mg/kg/dag in studie 305. Doseringen konden worden aangepast op basis van verdraagbaarheid en respons op de behandeling.

In de dubbelblinde periode van de fase II-studie was evaluatie van de werkzaamheid een secundaire doelstelling. De least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie vanaf basislijn tot onderhoudsperiode was significant ($p < 0,001$) hoger met eslicarbazepineacetaat (-34,8%) vergeleken met placebo (-13,8%). Tweeënvertig patiënten (50,6%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 10 patiënten (25,0%) in de placebogroep waren respondenten ($\geq 50\%$ verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie), wat resulteerde in een significant verschil ($p = 0,009$).

In de dubbelblinde periode van de fase III-studie was de least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie met eslicarbazepineacetaat (-18,1% ten opzichte van basislijn) verschillend vergeleken met placebo (-8,6% ten opzichte van basislijn), maar niet statistisch significant ($p = 0,2490$). Eenveertig patiënten (30,6%) in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 40 patiënten (31,0%) in de placebogroep waren respondenten ($\geq 50\%$ verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie), wat resulteerde in een niet-significant verschil ($p = 0,9017$). *Post hoc* subgroepanalyses werden uitgevoerd voor de fase III-studie op basis van leeftijdsstrata en ouder dan 6 jaar, alsmede op basis van dosis. Bij kinderen ouder dan 6 jaar waren 36 patiënten (35,0%) in de

groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met 29 patiënten (30,2%) in de placebogroep respondenten ($p = 0,4759$) en de least square mean-verlaging in gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was hoger in de groep met eslicarbazepineacetaat vergeleken met placebo (-24,4% ten opzichte van -10,5%); het verschil van 13,9% was echter niet statistisch significant ($p = 0,1040$). In totaal werd 39% van de patiënten in studie 305 opgetitreerd naar de maximaal mogelijke dosis (30 mg/kg/dag). Van hen, wanneer patiënten van 6 jaar en jonger buiten beschouwing worden gelaten, waren 14 (48,3%) en 11 (30,6%) van de patiënten in respectievelijk de groep met eslicarbazepineacetaat en de placebogroep respondenten ($p = 0,1514$). Hoewel de deugdelijkheid van deze *post hoc* subgroepanalyses beperkt is, duiden de gegevens op een leeftijds- en dosisafhankelijke toename in effectgrootte.

In de daaropvolgende 1 jaar durende open-label verlenging (deel II) van de fase III-studie (ITT-groep $N = 225$) was het totale percentage respondenten 46,7% (gestaag stijgend van 44,9% (week 1-4) tot 57,5% (week > 40)). De totale mediane gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was 6,1 (dalend van 7,0 (week 1-4) tot 4,0 (week > 40)), wat resulteerde in een mediane relatieve verandering vergeleken met de periode bij baseline van -46,7%. De mediane relatieve verandering was groter in de vorige placebogroep (-51,4%) dan in de vorige ESL-groep (-40,4%). Het percentage patiënten met exacerbatie (stijging van $\geq 25\%$) vergeleken met de periode bij baseline was 14,2%.

In de daaropvolgende 3 open-label verlengingen (ITT-groep $N = 148$) was het totale percentage respondenten 26,6% bij vergelijking met de baseline in deel III-V (ofwel de laatste 4 weken van deel II). De totale mediane gestandaardiseerde aanvalsfrequentie was 2,4 (wat resulteerde in een mediane relatieve verandering ten opzichte van de baseline in deel III-V van -22,9%). De totale mediane relatieve afname in deel I was groter bij patiënten die werden behandeld met ESL (-25,8%) dan bij patiënten die werden behandeld met placebo (-16,4%). Het totale percentage patiënten met exacerbatie (toename van $\geq 25\%$) vergeleken met de baseline in deel III-V was 25,7 %.

Van de 183 patiënten die deel I en II van de studie voltooiden, waren 152 patiënten opgenomen in deel III. Van deze patiënten hadden 65 patiënten tijdens het dubbelblinde gedeelte van de studie ESL ontvangen en 87 patiënten placebo. 14 patiënten (9,2%) voltooiden een open-label behandeling met ESL tot en met deel V. De meest voorkomende reden voor terugtrekking tijdens een deel van de studie was een verzoek van de opdrachtgever (30 patiënten in deel III [19,7% van de patiënten die deelnamen aan deel III], 9 in deel IV [9,6% van de patiënten die deelnamen aan deel IV] en 43 in deel V [64,2% van de patiënten die deelnamen aan deel V]).

Met inachtneming van de beperkingen van open-label ongecontroleerde gegevens bleef de langetermijnrespons op eslicarbazepineacetaat in de open-label delen van de studie in het algemeen gehandhaafd.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zebinix in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met een behandeling van epilepsie met partieel beginnende aanvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Eslicarbazepineacetaat wordt in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De C_{max} van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt (t_{max}). De biologische beschikbaarheid is naar schatting hoog, omdat de hoeveelheid metabolieten die in de urine wordt teruggevonden overeenstemde met meer dan 90% van een dosis eslicarbazepineacetaat.

Distributie

De binding van eslicarbazepine aan plasma-eiwitten is relatief laag (<40%) en is onafhankelijk van de concentratie. *In-vitro*-studies hebben aangetoond dat de plasma-eiwitbinding niet op relevante wijze beïnvloed werd door de aanwezigheid van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide. De binding van warfarine, diazepam, digoxine, fenytoïne en tolbutamide werd niet op significante wijze beïnvloed door de aanwezigheid van eslicarbazepine.

Biotransformatie

Eslicarbazepineacetaat wordt snel en in grote mate gebiotransformeerd naar zijn belangrijkste actieve metaboliet eslicarbazepine door het hydrolytisch 'first pass'-metabolisme. De steady state plasmaconcentraties worden na 4 tot 5 dagen van eenmaaldaagse dosering bereikt, wat overeenkomt met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 20-24 uur. In studies met gezonde proefpersonen en epileptische volwassen patiënten bedroeg de schijnbare halfwaardetijd van eslicarbazepine respectievelijk 10-20 uur en 13-20 uur. Minder belangrijke metabolieten in het plasma zijn R-licarbazepine en oxcarbazepine, die actief bleken te zijn, en glucuronzuurconjugaten van eslicarbazepineacetaat, eslicarbazepine, R-licarbazepine en oxcarbazepine.

Eslicarbazepineacetaat heeft geen invloed op zijn eigen metabolisme of klaring.

Eslicarbazepine is een zwakke inductor van CYP3A4 en beschikt over remmende eigenschappen met betrekking tot CYP2C19 (zoals vermeld in rubriek 4.5).

In studies met eslicarbazepine in verse humane hepatocyten werd een lichte inductie van door UGT1A1 gemedieerde glucuronidatie waargenomen.

Eliminatie

Metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd in onveranderde vorm en in de vorm van glucuronideconjugaat. In totaal zijn eslicarbazepine en zijn glucuronide verantwoordelijk voor meer dan 90% van alle metabolieten die in de urine worden uitgescheiden, waarvan ongeveer twee derde in onveranderde vorm en een derde als glucuronideconjugaat.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat is lineair en dosisproportioneel bij 400-1200 mg, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Het farmacokinetisch profiel van eslicarbazepineacetaat is ongewijzigd bij oudere patiënten met een creatinineklaring >60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De metabolieten van eslicarbazepineacetaat worden voornamelijk door renale excretie uit de systemische circulatie geëlimineerd. Een studie bij volwassen patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie toonde aan dat de klaring afhankelijk is van de nierfunctie. Tijdens een behandeling met Zebinix is een dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten, volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar met een creatinineklaring <60 ml/min (zie rubriek 4.2).

Bij kinderen met een leeftijd van 2 tot 6 jaar wordt het gebruik van eslicarbazepineacetaat niet aanbevolen. Op deze leeftijd heeft de intrinsieke activiteit van het eliminatieproces nog geen rijping bereikt.

Hemodialyse verwijdert de metabolieten van eslicarbazepineacetaat uit het plasma.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek en het metabolisme van eslicarbazepineacetaat werden onderzocht bij gezonde proefpersonen en patiënten met matige leverinsufficiëntie na meervoudige orale doses. Een matige leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is een dosisaanpassing niet vereist (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Geslacht

Studies met gezonde proefpersonen en patiënten toonden aan dat de farmacokinetiek van eslicarbazepineacetaat niet werd beïnvloed door het geslacht.

Pediatrische patiënten

Vergelijkbaar met wat optreedt bij volwassenen, wordt eslicarbazepineacetaat in grote mate omgezet in eslicarbazepine. De plasmaconcentratie van eslicarbazepineacetaat blijft gewoonlijk beneden de bepalingsgrens na orale toediening. De C_{max} van eslicarbazepine wordt 2 tot 3 uur na toediening bereikt (t_{max}). Gebleken is dat lichaamsgewicht een effect heeft op distributievolume en klaring. Verder kon een rol van leeftijd onafhankelijk van gewicht ten aanzien van klaring van eslicarbazepineacetaat niet worden uitgesloten, vooral bij de jongste leeftijdsgroep (2-6 jaar)

Kinderen van 6 jaar en jonger

Populatie-farmacokinetiek duidt erop dat in de subgroep van kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar doseringen van 27,5 mg/kg/dag en 40 mg/kg/dag nodig zijn om blootstellingen te bereiken die equivalent zijn aan de therapeutische doseringen van 20 en 30 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar.

Kinderen ouder dan 6 jaar

Populatie-farmacokinetiek duidt erop dat vergelijkbare blootstelling aan eslicarbazepine is waargenomen tussen 20 en 30 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar en volwassenen met respectievelijk 800 en 1200 mg eslicarbazepineacetaat eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die in dierstudies werden waargenomen, traden op bij blootstellingsniveaus die aanzienlijk lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine (de belangrijkste en farmacologisch actieve metaboliet van eslicarbazepineacetaat). Veiligheidsgrenzen op basis van comparatieve blootstelling werden daardoor niet vastgelegd.

Tekenen van nefrotoxiciteit werden waargenomen in studies naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij de rat, maar werden niet vastgesteld in studies met muizen of honden. Deze tekenen komen overeen met een verergering van spontane chronisch progressieve nefropathie bij deze diersoort.

Centrilobulaire hypertrofie van de lever werd vastgesteld in studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij muizen en ratten en een verhoogde incidentie van levertumoren werd waargenomen in de carcinogeniteitsstudie bij muizen. Deze bevindingen komen overeen met een inductie van microsomale leverenzymen, een effect dat niet werd waargenomen bij patiënten die eslicarbazepineacetaat kregen toegediend.

Studies met juveniele dieren

In onderzoeken met herhaalde doses bij juveniele honden was het toxiciteitsprofiel vergelijkbaar met dat wat werd waargenomen bij volwassen dieren. In de studie van 10 maanden werden verlagingen van botmineraalinhoud, botgebied en/of botmineraaldichtheid van de lendenwervels en/of het bovenbeen waargenomen bij vrouwtjesdieren die hoge doses kregen bij blootstellingsniveaus die lager waren dan de klinische blootstellingsniveaus aan eslicarbazepine bij kinderen.

Genotoxiciteitsstudies met eslicarbazepineacetaat tonen geen bijzondere gevaren voor de mens.

Bij vrouwelijke ratten werd aantasting van de vruchtbaarheid waargenomen; afnames van implantaties en levende embryo's die in het vruchtbaarheidsonderzoek bij muizen werden gezien, kunnen ook wijzen op effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid, echter de aantallen *corpora lutea* werden niet geëvalueerd. Eslicarbazepineacetaat was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar induceerde wel skeletafwijkingen bij muizen. Vertraagde ossificatie, afname van het foetaal gewicht, een toename van geringe skelet- en viscerale afwijkingen werden waargenomen bij maternaal toxische doses in embryotoxische studies bij muizen, ratten en konijnen. Een vertraging in de seksuele ontwikkeling van de F1-generatie werd waargenomen in peri-/postnatale studies bij muizen en ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Xanthaangom (E415)

Macrogol-100-stearaat

Methylparahydroxybenzoesaat (E218)

Natriumsaccharinaat (E954)

Kunstmatig tutti-fruttiaroma (bevat maltodextrine, propyleenglycol, natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen en arabische gom (E414))

Maskerende smaakstof (bevat propyleenglycol, water en natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen)

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na eerste opening: 2 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen flessen met kindveilige HDPE-sluiting met daarin 200 ml suspensie voor oraal gebruik in een kartonnen doos. Elke kartonnen doos bevat een spuit van polypropyleen met schaalverdeling van 10 ml en een opzetstuk van copolymeer om in de fles te duwen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/514/024

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 april 2009
Datum van laatste verlenging: 22 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 20 of 60 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 200 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 200 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 tabletten
60 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. DE	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN
---------------	---

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

12. BRENGEN	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
--------------------	--

EU/1/09/514/021 20 tabletten - PVC/ALU blisterverpakking
EU/1/09/514/022 60 tabletten - PVC/ALU blisterverpakking

13.	PARTIJNUMMER
------------	---------------------

Charge

14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
------------	---

15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
------------	---------------------------------

16.	INFORMATIE IN BRAILLE
------------	------------------------------

zebinix 200 mg

17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
------------	---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
(alleen voor de buitenverpakking)

18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
------------	---

PC:
SN:
NN:
(alleen voor de buitenverpakking)

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PVC/ALU-blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 200 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIAL

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Doos voor HDPE-flessen en HDPE-flessen met 60 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 200 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 200 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. DE	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN
---------------	---

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

12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
------------	--

EU/1/09/514/023

13.	PARTIJNUMMER
------------	---------------------

Charge

14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
------------	---

15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
------------	---------------------------------

16.	INFORMATIE IN BRAILLE
------------	------------------------------

zebinix 200 mg

(enkel op de buitenverpakking)

17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
------------	---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
(alleen voor de buitenverpakking)

18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
------------	---

PC:
SN:
NN:
(alleen voor de buitenverpakking)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 7, 14 of 28 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 400 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 400 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 tabletten
14 tabletten
28 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. DE	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN
---------------	---

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

12. BRENGEN	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
--------------------	--

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

zebinix 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
(alleen voor de buitenverpakking)

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:
(alleen voor de buitenverpakking)

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ALU/ALU-blisterverpakking
PVC/ALU-blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 400 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIAL

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 30 of 60 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 600 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 600 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 tabletten
60 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. DE	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN
---------------	---

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

12. BRENGEN	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
--------------------	--

EU/1/09/514/007 30 tabletten - ALU/ALU blisterverpakking
EU/1/09/514/008 60 tabletten - ALU/ALU blisterverpakking
EU/1/09/514/009 30 tabletten - PVC/ALU blisterverpakking
EU/1/09/514/010 60 tabletten - PVC/ALU blisterverpakking

13.	PARTIJNUMMER
------------	---------------------

Charge

14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
------------	---

15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
------------	---------------------------------

16.	INFORMATIE IN BRAILLE
------------	------------------------------

zebinix 600 mg

17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
------------	---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
(alleen voor de buitenverpakking)

18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
------------	---

PC:
SN:
NN:
(alleen voor de buitenverpakking)

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ALU/ALU blisterverpakking

PVC/ALU blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 600 mg tabletten

Eslicarbazepineacetaat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIAL

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Doos voor HDPE-flessen en HDPE-flessen met 90 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 600 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 600 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. DE	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN
---------------	---

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

12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
------------	--

EU/1/09/514/011

13.	PARTIJNUMMER
------------	---------------------

Charge

14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
------------	---

15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
------------	---------------------------------

16.	INFORMATIE IN BRAILLE
------------	------------------------------

zebinix 600 mg

(enkel op de buitenverpakking)

17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
------------	---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

(alleen voor de buitenverpakking)

18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
------------	---

PC:

SN:

NN:

(alleen voor de buitenverpakking)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 20, 30, 60 of 90 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 800 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 800 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 tabletten
30 tabletten
60 tabletten
90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

zebinix 800 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
(alleen voor de buitenverpakking)

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:
(alleen voor de buitenverpakking)

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ALU/ALU blisterverpakking
PVC/ALU blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 800 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BIAL

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Doos voor HDPE-flessen en HDPE-flessen met 90 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 800 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 800 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. DE	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN
---------------	---

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

12. BRENGEN	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
--------------------	--

EU/1/09/514/020

13.	PARTIJNUMMER
------------	---------------------

Charge

14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
------------	---

15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
------------	---------------------------------

16.	INFORMATIE IN BRAILLE
------------	------------------------------

zebinix 800 mg

(enkel op de buitenverpakking)

17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
------------	---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

(alleen voor de buitenverpakking)

18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
------------	---

PC:
SN:
NN:

(alleen voor de buitenverpakking)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Omdoos van multiverpakkingen (met blauw kader)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zebinix 800 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 800 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking: 180 (2 verpakkingen van 90) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/09/514/025-026

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

zebinix 800 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
(alleen voor de buitenverpakking)

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:
(alleen voor de buitenverpakking)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Intermediaire doos van multiverpakkingen (zonder blauw kader)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 800 mg tabletten
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 800 mg eslicarbazepineacetaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

90 tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mogen niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. DE	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN
---------------	---

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

12. BRENGEN	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
--------------------	--

EU/1/09/514/025-026

13.	PARTIJNUMMER
------------	---------------------

Charge

14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
------------	---

15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
------------	---------------------------------

16.	INFORMATIE IN BRAILLE
------------	------------------------------

zebinix 800 mg

17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
------------	---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
(alleen voor de buitenverpakking)

18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
------------	---

PC:
SN:
NN:
(alleen voor de buitenverpakking)

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Buitenverpakking / fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zebinix 50 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
Eslicarbazepineacetaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 50 mg eslicarbazepineacetaat

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat methylparahydroxybenzoaat (E218) en sulfiet
Zie de bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

suspensie voor oraal gebruik

fles van 200 ml

doseerspuit voor orale toediening (10 ml) (enkel op de buitenverpakking)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

Goed schudden vóór gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na de eerste opening mag de suspensie voor oraal gebruik maximaal 2 maanden worden gebruikt

Datum van opening: ---/---/---

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/514/024

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

zebinix 50 mg/ml

(enkel op de buitenverpakking)

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
(alleen voor de buitenverpakking)

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:
(alleen voor de buitenverpakking)

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zebinix 200 mg tabletten

Eslicarbazepineacetaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zebinix en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zebinix en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Zebinix bevat de werkzame stof eslicarbazepineacetaat.

Zebinix behoort tot een groep van geneesmiddelen, anti-epileptica genaamd, die gebruikt worden om epilepsie te behandelen, een aandoening waarbij iemand herhaalde insulten of aanvallen krijgt.

Zebinix wordt gebruikt:

- als enkel middel (monotherapie) bij volwassen patiënten met recent vastgestelde epilepsie;
- samen met andere anti-epileptische geneesmiddelen (aanvullende therapie) bij volwassen, adolescente en jonge patiënten die ouder zijn dan 6 jaar die aanvallen ondervinden die één deel van de hersenen beïnvloeden (partiële aanval). Deze aanvallen kunnen al dan niet gevolgd worden door een aanval die alle hersenen beïnvloedt (secundaire generalisatie).

Uw arts heeft u Zebinix voorgeschreven om het aantal aanvallen dat u krijgt, te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor het eslicarbazepineacetaat, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine of oxcarbazepine, geneesmiddelen die gebruikt worden om epilepsie te behandelen) of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een bepaald type hartritmestoornis (tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk:

- als u blaarvorming of schilfering van de huid en/of slijmvliesen, huiduitslag, slik- of ademhalingsproblemen krijgt of als uw lippen, gezicht, oogleden, keel of tong opzwellen. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

- als u last heeft van verwardheid, verergering van de aanvallen of verminderd bewustzijn, wat tekenen kunnen zijn van een laag zoutgehalte in uw bloed

Vertel het uw arts:

- als u nierproblemen heeft. Het kan noodzakelijk zijn dat uw arts de dosis aanpast. Zebinix wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nieraandoening.
- als u leverproblemen heeft. Zebinix wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverproblemen.
- als u een geneesmiddel neemt dat afwijkingen op het eeg (elektrocardiogram) kan veroorzaken, met name een verlengde PR-interval. Als u niet zeker bent of de geneesmiddelen die u neemt dit effect kunnen hebben, bespreek dit dan met uw arts.
- als u een hartaandoening heeft, zoals hartfalen of een hartaanval, of als u hartritmestoornissen heeft.
- als u aanvallen krijgt die beginnen met een uitgebreide elektrische ontlading in beide zijden van de hersenen.

Een klein aantal mensen dat met anti-epileptica werd behandeld, kreeg gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u ooit dergelijke gedachten heeft terwijl u Zebinix gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Door het gebruik van Zebinix kunt u zich duizelig en/of suf voelen, vooral bij het begin van de behandeling. Wees extra voorzichtig wanneer u Zebinix inneemt om verwondingen te vermijden die kunnen ontstaan, bijvoorbeeld als u valt.

Wees extra voorzichtig met Zebinix:

Ernstige en mogelijk levensbedreigende huidreacties, waaronder stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring bij patiënten die werden behandeld met Zebinix. Wanneer u ernstige huiduitslag of andere huidsymptomen krijgt (zie rubriek 4), moet u stoppen met het gebruik van Zebinix en onmiddellijk contact opnemen met uw arts of medische hulp inroepen.

Het risico op ernstige huidreacties bij patiënten van Han-Chinese of Thaise origine dat wordt geassocieerd met het gebruik van carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen kan voorspeld worden door onderzoek op een bloedmonster van deze patiënten. Uw arts moet u kunnen adviseren of bloedonderzoek voorafgaand aan de inname van Zebinix nodig is.

Kinderen

Zebinix mag niet aan kinderen van 6 jaar en jonger worden toegediend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zebinix nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is voor het geval dat een van deze geneesmiddelen de werking van Zebinix verstoort of Zebinix de werking van deze geneesmiddelen verstoort.

Vertel het uw arts als u een van de volgende middelen gebruikt:

- fenytoïne (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), aangezien uw dosis in dat geval misschien moet worden aangepast;
- carbamazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast en de volgende bijwerkingen van Zebinix vaker kunnen optreden: dubbelzien, coördinatiestoornis en duizeligheid;
- hormonale anticonceptiva (zoals de anticonceptiepil), want Zebinix kan de werkzaamheid daarvan verminderen;
- simvastatine (een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte) omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast;
- rosuvastatine, een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte;

- de bloedverdunner warfarine;
- monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers), gebruikt voor de behandeling van depressie;
- neem geen oxcarbazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen) met Zebinix, aangezien niet bekend is of het veilig is om deze geneesmiddelen samen in te nemen.

Zie de rubriek ‘Zwangerschap en borstvoeding’ voor advies over anticonceptie.

Zwangerschap en borstvoeding

Zebinix wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, want de effecten van Zebinix op de zwangerschap en de ongeboren baby zijn niet bekend.

Als u zwanger wilt worden, praat dan met uw arts voordat u stopt met anticonceptie en voordat u zwanger wordt. Uw arts kan besluiten uw behandeling te wijzigen.

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek heeft een verhoogd risico op geboortefwijkingen en problemen met neurologische ontwikkeling (ontwikkeling van de hersenen) aangetoond bij kinderen van vrouwen die anti-epileptische geneesmiddelen nemen, vooral als er meer dan één anti-epileptisch geneesmiddel tegelijkertijd wordt ingenomen.

Als u zwanger bent of denkt dat te zijn, vertel dit dan meteen aan uw arts. U mag niet stoppen met het innemen van uw geneesmiddel totdat u dit met uw arts heeft besproken. Stoppen met uw geneesmiddelen zonder overleg met uw arts kan aanvallen veroorzaken, wat gevaarlijk kan zijn voor u en uw ongeboren kind. Uw arts kan besluiten uw behandeling te wijzigen.

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent en niet zwanger wilt worden, moet u tijdens de behandeling met Zebinix effectieve anticonceptie gebruiken. Zebinix kan invloed hebben op de werking van hormonale voorbehoedsmiddelen, zoals de anticonceptiepil, waardoor deze minder effectief zijn bij het voorkomen van zwangerschap. Daarom wordt het aanbevolen om andere vormen van veilige en werkzame anticonceptie te gebruiken wanneer u Zebinix inneemt. Praat met uw arts, die met u zal bespreken welke vorm van anticonceptie het meest geschikt is om te gebruiken zolang u Zebinix inneemt. Als de behandeling met Zebinix wordt stopgezet, moet u doorgaan met het gebruik van effectieve anticonceptie tot aan het einde van de huidige menstruatiecyclus.

Als u Zebinix tijdens de zwangerschap inneemt, loopt uw baby ook direct na de geboorte het risico op bloedingsproblemen. Uw arts kan u en uw baby een geneesmiddel geven om dit te voorkomen.

Geef geen borstvoeding terwijl u Zebinix gebruikt. Het is niet bekend of het terechtkomt in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zebinix kan u duizelig of suf doen voelen en kan uw gezichtsvermogen beïnvloeden, in het bijzonder bij het begin van de behandeling. Als u deze effecten ervaart, mag u geen voertuigen besturen noch gereedschap of machines gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Volwassenen

Dosering bij aanvang van de behandeling

Eenmaal daags 400 mg gedurende één of twee weken, voordat de dosis wordt opgehoogd tot de onderhoudsdosis. Uw arts zal beslissen of u deze dosis gedurende één of twee weken zult krijgen.

Onderhoudsdosis

De gebruikelijke onderhoudsdosis is 800 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van hoe u op Zebinix reageert, kan uw dosering verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags. Als u Zebinix als enkel middel inneemt, kan uw arts overwegen dat u baat heeft bij een dosis van 1600 mg eenmaal daags.

Patiënten met nierproblemen

Als u nierproblemen heeft, zal u doorgaans een lagere dosering Zebinix worden toegediend. Uw arts zal de juiste dosering voor u berekenen. Zebinix wordt niet aanbevolen als u ernstige nierproblemen heeft.

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

Als u ouder bent en u neemt Zebinix als enkel middel in, is de dosis van 1600 mg geen geschikte dosis voor u.

Kinderen ouder dan 6 jaar

Dosering bij aanvang van de behandeling

De aanvangsdosis is 10 mg per kg lichaamsgewicht die eenmaal daags gedurende één of twee weken wordt genomen, voordat de dosis wordt opgehoogd tot de onderhoudsdosis.

Onderhoudsdosis

Afhankelijk van hoe u op Zebinix reageert, kan de dosis worden verhoogd per 10 mg per kg lichaamsgewicht, met intervallen van één of twee weken, tot 30 mg per kg lichaamsgewicht. De maximale dosis is 1200 mg eenmaal daags.

Kinderen die ≥ 60 kg wegen

Kinderen met een lichaamsgewicht van 60 kg of meer moeten dezelfde dosis als volwassenen nemen.

Een andere vorm van dit geneesmiddel, zoals de suspensie voor oraal gebruik, is wellicht beter geschikt voor kinderen. Bespreek dit met uw arts of apotheker.

Toedieningswijze en toedieningsweg

Zebinix is bedoeld voor oraal gebruik. Slik de tablet in met een glas water.

Zebinix tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Als u moeite heeft met het doorslikken van de hele tablet, kunt u de tablet pletten en toevoegen aan een kleine hoeveelheid water of appelmoes en de hele dosis onmiddellijk nemen.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer van Zebinix heeft ingenomen dan u zou mogen, dan loopt u mogelijk het risico om meer aanvallen te krijgen of u kunt het gevoel hebben dat uw hartslag onregelmatig of sneller is. Neem onmiddellijk contact op met een arts of ga naar het ziekenhuis als u een van de bovengenoemde symptomen ondervindt. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Zo weet de arts wat u precies heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een tablet vergeet in te nemen, neem de tablet dan onmiddellijk in wanneer u zich dit herinnert en neem de volgende dosissen zoals gewoonlijk in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet plots met de inname van uw tabletten. Als u dit wel doet, loopt u het risico om meer aanvallen te krijgen. Uw arts zal beslissen hoelang u Zebinix moet innemen. Als uw arts beslist om uw behandeling met Zebinix stop te zetten, dan zal uw dosis doorgaans geleidelijk worden verlaagd. Het

is belangrijk dat u de behandeling volgt zoals uw arts u dit heeft aangeraden, want anders kunnen uw symptomen verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn. Als u een van deze bijwerkingen krijgt, moet u stoppen met de inname van Zebinix en moet u onmiddellijk een arts raadplegen of naar een ziekenhuis gaan, aangezien u mogelijk een dringende medische behandeling nodig heeft:

- Blaarvorming of schilfering van de huid en/of slijmvliezen, huiduitslag, problemen bij het slikken of ademen, gezwollen lippen, gezicht, oogleden, keel of tong. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

Bijwerkingen die **zeer vaak** voorkomen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden) zijn:

- Gevoel van duizeligheid of slaperigheid

Bijwerkingen die **vaak** voorkomen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden) zijn:

- Onvast gevoel of een draaierig of zweverig gevoel
- Misselijkheid of braken
- Hoofdpijn
- Diarree
- Dubbel of wazig zien
- Concentratieproblemen
- Gebrek aan energie; moeheid
- Beven
- Huiduitslag
- Bloedtesten die aantonen dat u een laag natriumgehalte in uw bloed heeft
- Verminderde eetlust
- Moeite met slapen
- Moeite met de bewegingscoördinatie (ataxie)
- Gewichtstoename.

Bijwerkingen die **soms** voorkomen (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden) zijn:

- Onhandigheid
- Allergie
- Constipatie (verstopping)
- Aanvallen
- Slecht werkende schildklier. Symptomen zijn onder meer een verlaagde concentratie schildklierhormonen (vastgesteld door bloedonderzoek), intolerantie voor koude, opgezette tong, dunne en breekbare vingernagels of haar en lage lichaamstemperatuur.
- Leverproblemen (zoals verhoogde leverenzymen)
- Hoge bloeddruk of ernstige toename van bloeddruk
- Lage bloeddruk of daling van de bloeddruk bij het opstaan
- Bloedtesten die aantonen dat het gehalte van zouten (waaronder chloride) in uw bloed laag is of het aantal rode bloedcellen in uw bloed verminderd is
- Dehydratie
- Veranderingen in oogbewegingen, wazig zicht of rode ogen
- Vallen

- Thermische brandwond
- Slecht geheugen of vergeetachtigheid
- Huilen, een depressief, zenuwachtig of verward gevoel, gebrek aan interesse of emotie
- Onvermogen om te spreken, te schrijven of geschreven of gesproken taal te begrijpen
- Agitatie
- Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)
- Prikkelbaarheid
- Stemningswisselingen of hallucinaties
- Moeite met spreken
- Neusbloedingen
- Pijn op de borst
- Tinteling en/of gevoelloosheid van eender welk lichaamsdeel
- Migraine
- Branderig gevoel
- Abnormale tastzin
- Stoornissen in de waarneming van reuk
- Gerinkel in de oren
- Hardhorendheid
- Gezwollen benen en armen
- Brandend maagzuur, maagklachten, buikpijn, opgeblazen buik en buikklachten of droge mond
- Zwarte (donkergekleurde) ontlasting
- Ontstoken tandvlees of tandpijn
- Zweten of een droge huid
- Jeuk
- Veranderingen in de huid (bijv. rode huid)
- Haaruitval
- Urineweginfectie
- Algeheel gevoel van zwakte, onwelzijn of rillingen hebben
- Gewichtsverlies
- Spierpijn, pijn in ledematen, spierzwakte
- Botstofwisselingsstoornis
- Verhoogde concentratie boteiwitten
- Blozen, koude ledematen
- Vertraagde of onregelmatige hartslag
- Gevoel van extreme slaperigheid
- Gevoel van verdoving (sedatie)
- Neurologische bewegingsstoornis waarbij uw spieren samentrekken waardoor spiertrekkingen en herhaalde bewegingen of abnormale houdingen worden veroorzaakt. Symptomen zijn onder meer bevingen, pijn, krampen
- Medicijnvergiftiging
- Angst.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn:

- Verminderd aantal bloedplaatjes met als gevolg een verhoogd risico op bloedingen of bloedingstoringen
- Ernstige rug- en maagpijn (veroorzaakt door ontsteking van de alvleesklier)
- Verminderd aantal witte bloedcellen met als gevolg een verhoogde kans op infecties
- Roodachtige, schietschijfachtige huidvlekken of cirkelvormige plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, huidschildering, zweren van mond, keel, neus, geslachtsorganen en ogen, rode en gezwollen ogen en kan worden voorafgegaan door koorts en/of griepachtige verschijnselen (stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse)

- Eerst griepachtige verschijnselen, uitslag op het gezicht, daarna uitgebreide uitslag, een hoge lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymen, afwijkingen in het bloed (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere organen in het lichaam (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen die ook wel bekend staat als DRESS of het overgevoeligheidssyndroom voor geneesmiddelen)
- Ernstige allergische reactie die zwelling veroorzaakt van gezicht, keel, hand, voeten, enkels of onderbenen
- Urticaria (huiduitslag met jeuk)
- Sloomheid met energiegebrek en slaperigheid (lethargie), verwardheid, spiertrekkingen of aanzienlijke verergering van aanvallen (mogelijke verschijnselen van een laag natriumgehalte in het bloed doordat er te veel van een bepaald hormoon (ADH) wordt aangemaakt).

Het gebruik van Zebinix wordt geassocieerd met een afwijking op het ecg (elektrocardiogram), met name een verlengd PR-interval. Bijwerkingen die worden geassocieerd met deze afwijking op het ecg (bijv. flauwvallen en vertraging van de hartslag) kunnen optreden.

Er zijn gevallen gemeld van botaandoeningen, waaronder osteopenie en osteoporose (dunner worden van het bot) en fracturen met structureel verwante anti-epileptische geneesmiddelen zoals carbamazepine en oxcarbazepine. Raadpleeg uw arts of apotheker als u langdurig behandeld wordt met anti-epileptische geneesmiddelen, een voorgeschiedenis heeft van osteoporose of steroïden gebruikt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip, de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is eslicarbazepineacetaat. Elke tablet bevat 200 mg eslicarbazepineacetaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn povidon K29/32, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Zebinix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zebinix 200 mg tabletten zijn wit en langwerpig. De tabletten hebben aan één zijde de inscriptie 'ESL 200' en aan de andere zijde een breukstreep met een lengte van 11 mm. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

De tabletten zijn verpakt in doordrukstrips in kartonnen dozen met 20 of 60 tabletten, en in HDPE-flessen met kindveilige sluiting in kartonnen dozen met 60 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.

Tel: + 34 91 562 41 96

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

Tél: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB

Sími: +46 (0) 8 601 24 40

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

RomâniaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalia)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalska)

Slovenská republikaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB

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

Sverige

Nordicinfu Care AB

Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United KingdomBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zebinix 400 mg tabletten

Eslicarbazepineacetaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zebinix en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zebinix en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Zebinix bevat de werkzame stof eslicarbazepineacetaat.

Zebinix behoort tot een groep van geneesmiddelen, anti-epileptica genaamd, die gebruikt worden om epilepsie te behandelen, een aandoening waarbij iemand herhaalde insulten of aanvallen krijgt.

Zebinix wordt gebruikt:

- als enkel middel (monotherapie) bij volwassen patiënten met recent vastgestelde epilepsie;
- samen met andere anti-epileptische geneesmiddelen (aanvullende therapie) bij volwassen, adolescente en jonge patiënten die ouder zijn dan 6 jaar die aanvallen ondervinden die één deel van de hersenen beïnvloeden (partiële aanval). Deze aanvallen kunnen al dan niet gevolgd worden door een aanval die alle hersenen beïnvloedt (secundaire generalisatie).

Uw arts heeft u Zebinix voorgeschreven om het aantal aanvallen dat u krijgt, te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor het eslicarbazepineacetaat, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine of oxcarbazepine, geneesmiddelen die gebruikt worden om epilepsie te behandelen) of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een bepaald type hartritmestoornis (tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk:

- als u blaarvorming of schilfering van de huid en/of slijmvliesen, huiduitslag, slik- of ademhalingsproblemen krijgt of als uw lippen, gezicht, oogleden, keel of tong opzwellen. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

- als u last heeft van verwardheid, verergering van de aanvallen of verminderd bewustzijn, wat tekenen kunnen zijn van een laag zoutgehalte in uw bloed

Vertel het uw arts:

- als u nierproblemen heeft. Het kan noodzakelijk zijn dat uw arts de dosis aanpast. Zebinix wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nieraandoening.
- als u leverproblemen heeft. Zebinix wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverproblemen.
- als u een geneesmiddel neemt dat afwijkingen op het eeg (elektrocardiogram) kan veroorzaken, met name een verlengde PR-interval. Als u niet zeker bent of de geneesmiddelen die u neemt dit effect kunnen hebben, bespreek dit dan met uw arts.
- als u een hartaandoening heeft, zoals hartfalen of een hartaanval, of als u hartritmestoornissen heeft.
- als u aanvallen krijgt die beginnen met een uitgebreide elektrische ontlading in beide zijden van de hersenen.

Een klein aantal mensen dat met anti-epileptica werd behandeld, kreeg gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u ooit dergelijke gedachten heeft terwijl u Zebinix gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Door het gebruik van Zebinix kunt u zich duizelig en/of suf voelen, vooral bij het begin van de behandeling. Wees extra voorzichtig wanneer u Zebinix inneemt om verwondingen te vermijden die kunnen ontstaan, bijvoorbeeld als u valt.

Wees extra voorzichtig met Zebinix:

Ernstige en mogelijk levensbedreigende huidreacties, waaronder stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring bij patiënten die werden behandeld met Zebinix. Wanneer u ernstige huiduitslag of andere huidsymptomen krijgt (zie rubriek 4), moet u stoppen met het gebruik van Zebinix en onmiddellijk contact opnemen met uw arts of medische hulp inroepen.

Het risico op ernstige huidreacties bij patiënten van Han-Chinese of Thaise origine dat wordt geassocieerd met het gebruik van carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen kan voorspeld worden door onderzoek op een bloedmonster van deze patiënten. Uw arts moet u kunnen adviseren of bloedonderzoek voorafgaand aan de inname van Zebinix nodig is.

Kinderen

Zebinix mag niet aan kinderen van 6 jaar en jonger worden toegediend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zebinix nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan, of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is voor het geval dat een van deze geneesmiddelen de werking van Zebinix verstoort of Zebinix de werking van deze geneesmiddelen verstoort.

Vertel het uw arts als u een van de volgende middelen gebruikt:

- fenytoïne (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), aangezien uw dosis in dat geval misschien moet worden aangepast;
- carbamazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast en de volgende bijwerkingen van Zebinix vaker kunnen optreden: dubbelzien, coördinatiestoornis en duizeligheid;
- hormonale anticonceptiva (zoals de anticonceptiepil), want Zebinix kan de werkzaamheid daarvan verminderen;
- simvastatine (een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte) omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast;
- rosuvastatine, een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte;

- de bloedverdunner warfarine;
- monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers), gebruikt voor de behandeling van depressie;
- neem geen oxcarbazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen) met Zebinix, aangezien niet bekend is of het veilig is om deze geneesmiddelen samen in te nemen.

Zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' voor advies over anticonceptie.

Zwangerschap en borstvoeding

Zebinix wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, want de effecten van Zebinix op de zwangerschap en de ongeboren baby zijn niet bekend.

Als u zwanger wilt worden, praat dan met uw arts voordat u stopt met anticonceptie en voordat u zwanger wordt. Uw arts kan besluiten uw behandeling te wijzigen.

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek heeft een verhoogd risico op geboortefwijkingen en problemen met neurologische ontwikkeling (ontwikkeling van de hersenen) aangetoond bij kinderen van vrouwen die anti-epileptische geneesmiddelen nemen, vooral als er meer dan één anti-epileptisch geneesmiddel tegelijkertijd wordt ingenomen.

Als u zwanger bent of denkt dat te zijn, vertel dit dan meteen aan uw arts. U mag niet stoppen met het innemen van uw geneesmiddel totdat u dit met uw arts heeft besproken. Stoppen met uw geneesmiddelen zonder overleg met uw arts kan aanvallen veroorzaken, wat gevaarlijk kan zijn voor u en uw ongeboren kind. Uw arts kan besluiten uw behandeling te wijzigen.

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent en niet zwanger wilt worden, moet u tijdens de behandeling met Zebinix effectieve anticonceptie gebruiken. Zebinix kan invloed hebben op de werking van hormonale voorbehoedsmiddelen, zoals de anticonceptiepil (voorbehoedsmiddel), waardoor deze minder effectief zijn bij het voorkomen van zwangerschap. Daarom wordt het aanbevolen om andere vormen van veilige en werkzame anticonceptie te gebruiken wanneer u Zebinix inneemt. Praat met uw arts, die met u zal bespreken welke vorm van anticonceptie het meest geschikt is om te gebruiken zolang u Zebinix inneemt. Als de behandeling met Zebinix wordt stopgezet, moet u doorgaan met het gebruik van effectieve anticonceptie tot aan het einde van de huidige menstruatiecyclus.

Als u Zebinix tijdens de zwangerschap inneemt, loopt uw baby ook direct na de geboorte het risico op bloedingsproblemen. Uw arts kan u en uw baby een geneesmiddel geven om dit te voorkomen.

Geef geen borstvoeding terwijl u Zebinix gebruikt. Het is niet bekend of het terechtkomt in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zebinix kan u duizelig of suf doen voelen en kan uw gezichtsvermogen beïnvloeden, in het bijzonder bij het begin van de behandeling. Als u deze effecten ervaart, mag u geen voertuigen besturen noch gereedschap of machines gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Volwassenen

Dosering bij aanvang van de behandeling

Eenmaal daags 400 mg gedurende één of twee weken, voordat de dosis wordt opgehoogd tot de onderhoudsdosis. Uw arts zal beslissen of u deze dosis gedurende één of twee weken zult krijgen.

Onderhoudsdosis

De gebruikelijke onderhoudsdosis is 800 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van hoe u op Zebinix reageert, kan uw dosering verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags. Als u Zebinix als enkel middel inneemt, kan uw arts overwegen dat u baat heeft bij een dosis van 1600 mg eenmaal daags.

Patiënten met nierproblemen

Als u nierproblemen heeft, zal u doorgaans een lagere dosering Zebinix worden toegediend. Uw arts zal de juiste dosering voor u berekenen. Zebinix wordt niet aanbevolen als u ernstige nierproblemen heeft.

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

Als u ouder bent en u neemt Zebinix als enkel middel in, is de dosis van 1600 mg geen geschikte dosis voor u.

Kinderen ouder dan 6 jaar

Dosering bij aanvang van de behandeling

De aanvangsdosis is 10 mg per kg lichaamsgewicht die eenmaal daags gedurende één of twee weken wordt genomen, voordat de dosis wordt opgehoogd tot de onderhoudsdosis.

Onderhoudsdosis

Afhankelijk van hoe u op Zebinix reageert, kan de dosis worden verhoogd per 10 mg per kg lichaamsgewicht, met intervallen van één of twee weken, tot 30 mg per kg lichaamsgewicht. De maximale dosis is 1200 mg eenmaal daags.

Kinderen die ≥ 60 kg wegen

Kinderen met een lichaamsgewicht van 60 kg of meer moeten dezelfde dosis als volwassenen nemen.

Een andere vorm van dit geneesmiddel, zoals de suspensie voor oraal gebruik, is wellicht beter geschikt voor kinderen. Bespreek dit met uw arts of apotheker.

Toedieningswijze en toedieningsweg

Zebinix is bedoeld voor oraal gebruik. Slik de tablet in met een glas water.

Zebinix tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Als u moeite heeft met het doorslikken van de hele tablet, kunt u de tablet pletten en toevoegen aan een kleine hoeveelheid water of appelmoes en de hele dosis onmiddellijk nemen.

De breukstreep is alleen om het breken van de tablet in twee te vereenvoudigen, zodat het slikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling van de tablet in twee gelijke doses.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer van Zebinix heeft ingenomen dan u zou mogen, dan loopt u mogelijk het risico om meer aanvallen te krijgen of u kunt het gevoel hebben dat uw hartslag onregelmatig of sneller is.

Neem dan onmiddellijk contact op met een arts of ga naar het ziekenhuis als u een van de bovengenoemde symptomen ondervindt. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Zo weet de arts wat u precies heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een tablet vergeet in te nemen, neem de tablet dan onmiddellijk in wanneer u zich dit herinnert en neem de volgende dosissen zoals gewoonlijk in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet plots met de inname van uw tabletten. Als u dit wel doet, loopt u het risico om meer aanvallen te krijgen. Uw arts zal beslissen hoelang u Zebinix moet innemen. Als uw arts beslist om uw behandeling met Zebinix stop te zetten, dan zal uw dosis doorgaans geleidelijk worden verlaagd. Het is belangrijk dat u de behandeling volgt zoals uw arts u dit heeft aangeraden, want anders kunnen uw symptomen verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn. Als u een van deze bijwerkingen krijgt, moet u stoppen met de inname van Zebinix en moet u onmiddellijk een arts raadplegen of naar een ziekenhuis gaan, aangezien u mogelijk een dringende medische behandeling nodig heeft:

- Blaarvorming of schilfering van de huid en/of slijmvliezen, huiduitslag, problemen bij het slikken of ademen, gezwollen lippen, gezicht, oogleden, keel of tong. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

Bijwerkingen die **zeer vaak** voorkomen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden) zijn:

- Gevoel van duizeligheid of slaperigheid

Bijwerkingen die **vaak** voorkomen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden) zijn:

- Onvast gevoel of een draaierig of zweverig gevoel
- Misselijkheid of braken
- Hoofdpijn
- Diarree
- Dubbel of wazig zien
- Concentratieproblemen
- Gebrek aan energie; moeheid
- Beven
- Huiduitslag
- Bloedtesten die aantonen dat u een laag natriumgehalte in uw bloed heeft
- Verminderde eetlust
- Moeite met slapen
- Moeite met de bewegingscoördinatie (ataxie)
- Gewichtstoename.

Bijwerkingen die **soms** voorkomen (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden) zijn:

- Onhandigheid
- Allergie
- Constipatie (verstopping)
- Aanvallen
- Slecht werkende schildklier. Symptomen zijn onder meer een verlaagde concentratie schildklierhormonen (vastgesteld door bloedonderzoek), intolerantie voor koude, opgezette tong, dunne en breekbare vingernagels of haar en lage lichaamstemperatuur.
- Leverproblemen (zoals verhoogde leverenzymen)
- Hoge bloeddruk of ernstige toename van bloeddruk
- Lage bloeddruk of daling van de bloeddruk bij het opstaan

- Bloedtesten die aantonen dat het gehalte van zouten (waaronder chloride) in uw bloed laag is of het aantal rode bloedcellen in uw bloed verminderd is
- Dehydratie
- Veranderingen in oogbewegingen, wazig zicht of rode ogen
- Vallen
- Thermische brandwond
- Slecht geheugen of vergeetachtigheid
- Huilen, een depressief, zenuwachtig of verward gevoel, gebrek aan interesse of emotie
- Onvermogen om te spreken, te schrijven of geschreven of gesproken taal te begrijpen
- Agitatie
- Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)
- Prikkelbaarheid
- Stemningswisselingen of hallucinaties
- Moeite met spreken
- Neusbloedingen
- Pijn op de borst
- Tinteling en/of gevoelloosheid van eender welk lichaamsdeel
- Migraine
- Branderig gevoel
- Abnormale tastzin
- Stoornissen in de waarneming van reuk
- Gerinkel in de oren
- Hardhorendheid
- Gezwollen benen en armen
- Brandend maagzuur, maagklachten, buikpijn, opgeblazen buik en buikklachten of droge mond
- Zwarte (donkergekleurde) ontlasting
- Ontstoken tandvlees of tandpijn
- Zweten of een droge huid
- Jeuk
- Veranderingen in de huid (bijv. rode huid)
- Haaruitval
- Urineweginfectie
- Algeheel gevoel van zwakte, onwelzijn of rillingen hebben
- Gewichtsverlies
- Spierpijn, pijn in ledematen, spierzwakte
- Botstofwisselingsstoornis
- Verhoogde concentratie boteiwitten
- Blozen, koude ledematen
- Vertraagde of onregelmatige hartslag
- Gevoel van extreme slaperigheid
- Gevoel van verdoving (sedatie)
- Neurologische bewegingsstoornis waarbij uw spieren samentrekken waardoor spiertrekkingen en herhaalde bewegingen of abnormale houdingen worden veroorzaakt. Symptomen zijn onder meer bevingen, pijn, krampen
- Medicijnvergiftiging
- Angst.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn:

- Verminderd aantal bloedplaatjes met als gevolg een verhoogd risico op bloedingen of bloeduitstortingen
- Ernstige rug- en maagpijn (veroorzaakt door ontsteking van de alvleesklier)
- Verminderd aantal witte bloedcellen met als gevolg een verhoogde kans op infecties

- Roodachtige schietschijfachtige huidvlekken of cirkelvormige plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, huidschilderfing, zweren van mond, keel, neus, geslachtsorganen en ogen, rode en gezwollen ogen en kan worden voorafgegaan door koorts en/of griepachtige verschijnselen (stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse)
- Eerst griepachtige verschijnselen, uitslag op het gezicht, daarna uitgebreide uitslag, een hoge lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymen, afwijkingen in het bloed (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere organen in het lichaam (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen die ook wel bekend staat als DRESS of het overgevoeligheidssyndroom voor geneesmiddelen)
- Ernstige allergische reactie die zwelling veroorzaakt van gezicht, keel, hand, voeten, enkels of onderbenen
- Urticaria (huiduitslag met jeuk)
- Sloomheid met energiegebrek en slaperigheid (lethargie), verwardheid, spiertrekkingen of aanzienlijke verergering van aanvallen (mogelijke verschijnselen van een laag natriumgehalte in het bloed doordat er te veel van een bepaald hormoon (ADH) wordt aangemaakt).

Het gebruik van Zebinix wordt geassocieerd met een afwijking op het ecg (elektrocardiogram), met name een verlengd PR-interval. Bijwerkingen die worden geassocieerd met deze afwijking op het ecg (bijv. flauwvallen en vertraging van de hartslag) kunnen optreden.

Er zijn gevallen gemeld van botaandoeningen, waaronder osteopenie en osteoporose (dunner worden van het bot) en fracturen met structureel verwante anti-epileptische geneesmiddelen zoals carbamazepine en oxcarbazepine. Raadpleeg uw arts of apotheker als u langdurig behandeld wordt met anti-epileptische geneesmiddelen, een voorgeschiedenis heeft van osteoporose of steroïden gebruikt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is eslicarbazepineacetaat. Elke tablet bevat 400 mg eslicarbazepineacetaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn povidon K29/32, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Zebinix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zebinix 400 mg tabletten zijn wit, rond en biconvex. De tabletten hebben aan één zijde de inscriptie 'ESL 400' en aan de andere zijde een breukstreep met een diameter van 11 mm.

De tabletten zijn verpakt in doordrukstrips in kartonnen dozen met 7, 14 of 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.

Tel: + 34 91 562 41 96

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

Tél: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB

Sími: +46 (0) 8 601 24 40

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

RomâniaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalia)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalska)

Slovenská republikaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB

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

Sverige

Nordicinfu Care AB

Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United KingdomBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zebinix 600 mg tabletten

Eslicarbazepineacetaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zebinix en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zebinix en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Zebinix bevat de werkzame stof eslicarbazepineacetaat.

Zebinix behoort tot een groep van geneesmiddelen, anti-epileptica genaamd, die gebruikt worden om epilepsie te behandelen, een aandoening waarbij iemand herhaalde insulten of aanvallen krijgt.

Zebinix wordt gebruikt:

- als enkel middel (monotherapie) bij volwassen patiënten met recent vastgestelde epilepsie;
- samen met andere anti-epileptische geneesmiddelen (aanvullende therapie) bij volwassen, adolescente en jonge patiënten die ouder zijn dan 6 jaar die aanvallen ondervinden die één deel van de hersenen beïnvloeden (partiële aanval). Deze aanvallen kunnen al dan niet gevolgd worden door een aanval die alle hersenen beïnvloedt (secundaire generalisatie).

Uw arts heeft u Zebinix voorgeschreven om het aantal aanvallen dat u krijgt, te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor het eslicarbazepineacetaat, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine of oxcarbazepine, geneesmiddelen die gebruikt worden om epilepsie te behandelen) of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een bepaald type hartritmestoornis (tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk:

- als u blaarvorming of schilfering van de huid en/of slijmvliesen, huiduitslag, slik- of ademhalingsproblemen krijgt of als uw lippen, gezicht, oogleden, keel of tong opzwellen. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

- als u last heeft van verwardheid, verergering van de aanvallen of verminderd bewustzijn, wat tekenen kunnen zijn van een laag zoutgehalte in uw bloed

Vertel het uw arts:

- als u nierproblemen heeft. Het kan noodzakelijk zijn dat uw arts de dosis aanpast. Zebinix wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nieraandoening.
- als u leverproblemen heeft. Zebinix wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverproblemen.
- als u een geneesmiddel neemt dat afwijkingen op het eeg (elektrocardiogram) kan veroorzaken, met name een verlengde PR-interval. Als u niet zeker bent of de geneesmiddelen die u neemt dit effect kunnen hebben, bespreek dit dan met uw arts.
- als u een hartaandoening heeft, zoals hartfalen of een hartaanval, of als u hartritmestoornissen heeft.
- als u aanvallen krijgt die beginnen met een uitgebreide elektrische ontlading in beide zijden van de hersenen.

Een klein aantal mensen dat met anti-epileptica werd behandeld, kreeg gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u ooit dergelijke gedachten heeft terwijl u Zebinix gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Door het gebruik van Zebinix kunt u zich duizelig en/of suf voelen, vooral bij het begin van de behandeling. Wees extra voorzichtig wanneer u Zebinix inneemt om verwondingen te vermijden die kunnen ontstaan, bijvoorbeeld als u valt.

Wees extra voorzichtig met Zebinix:

Ernstige en mogelijk levensbedreigende huidreacties, waaronder stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring bij patiënten die werden behandeld met Zebinix. Wanneer u ernstige huiduitslag of andere huidsymptomen krijgt (zie rubriek 4), moet u stoppen met het gebruik van Zebinix en onmiddellijk contact opnemen met uw arts of medische hulp inroepen.

Het risico op ernstige huidreacties bij patiënten van Han-Chinese of Thaise origine dat wordt geassocieerd met het gebruik van carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen kan voorspeld worden door onderzoek op een bloedmonster van deze patiënten. Uw arts moet u kunnen adviseren of bloedonderzoek voorafgaand aan de inname van Zebinix nodig is.

Kinderen

Zebinix mag niet aan kinderen van 6 jaar en jonger worden toegediend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zebinix nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan, of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is voor het geval dat een van deze geneesmiddelen de werking van Zebinix verstoort of Zebinix de werking van deze geneesmiddelen verstoort.

Vertel het uw arts als u een van de volgende middelen gebruikt:

- fenytoïne (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), aangezien uw dosis in dat geval misschien moet worden aangepast;
- carbamazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast en de volgende bijwerkingen van Zebinix vaker kunnen optreden: dubbelzien, coördinatiestoornis en duizeligheid;
- hormonale anticonceptiva (zoals de anticonceptiepil), want Zebinix kan de werkzaamheid daarvan verminderen;
- simvastatine (een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte) omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast;
- rosuvastatine, een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte;

- de bloedverdunner warfarine;
- monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers), gebruikt voor de behandeling van depressie;
- neem geen oxcarbazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen) met Zebinix, aangezien niet bekend is of het veilig is om deze geneesmiddelen samen in te nemen.

Zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' voor advies over anticonceptie.

Zwangerschap en borstvoeding

Zebinix wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, want de effecten van Zebinix op de zwangerschap en de ongeboren baby zijn niet bekend.

Als u zwanger wilt worden, praat dan met uw arts voordat u stopt met anticonceptie en voordat u zwanger wordt. Uw arts kan besluiten uw behandeling te wijzigen.

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek heeft een verhoogd risico op geboortefwijkingen en problemen met neurologische ontwikkeling (ontwikkeling van de hersenen) aangetoond bij kinderen van vrouwen die anti-epileptische geneesmiddelen nemen, vooral als er meer dan één anti-epileptisch geneesmiddel tegelijkertijd wordt ingenomen.

Als u zwanger bent of denkt dat te zijn, vertel dit dan meteen aan uw arts. U mag niet stoppen met het innemen van uw geneesmiddel totdat u dit met uw arts heeft besproken. Stoppen met uw geneesmiddelen zonder overleg met uw arts kan aanvallen veroorzaken, wat gevaarlijk kan zijn voor u en uw ongeboren kind. Uw arts kan besluiten uw behandeling te wijzigen.

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent en niet zwanger wilt worden, moet u tijdens de behandeling met Zebinix effectieve anticonceptie gebruiken. Zebinix kan invloed hebben op de werking van hormonale voorbehoedsmiddelen, zoals de anticonceptiepil (voorbehoedsmiddel), waardoor deze minder effectief zijn bij het voorkomen van zwangerschap. Daarom wordt het aanbevolen om andere vormen van veilige en werkzame anticonceptie te gebruiken wanneer u Zebinix inneemt. Praat met uw arts, die met u zal bespreken welke vorm van anticonceptie het meest geschikt is om te gebruiken zolang u Zebinix inneemt. Als de behandeling met Zebinix wordt stopgezet, moet u doorgaan met het gebruik van effectieve anticonceptie tot aan het einde van de huidige menstruatiecyclus.

Als u Zebinix tijdens de zwangerschap inneemt, loopt uw baby ook direct na de geboorte het risico op bloedingsproblemen. Uw arts kan u en uw baby een geneesmiddel geven om dit te voorkomen.

Geef geen borstvoeding terwijl u Zebinix gebruikt. Het is niet bekend of het terechtkomt in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zebinix kan u duizelig of suf doen voelen en kan uw gezichtsvermogen beïnvloeden, in het bijzonder bij het begin van de behandeling. Als u deze effecten ervaart, mag u geen voertuigen besturen noch gereedschap of machines gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Volwassenen

Dosering bij aanvang van de behandeling

Eenmaal daags 400 mg gedurende één of twee weken, voordat de dosis wordt opgehoogd tot de onderhoudsdosis. Uw arts zal beslissen of u deze dosis gedurende één of twee weken zult krijgen.

Onderhoudsdosis

De gebruikelijke onderhoudsdosis is 800 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van hoe u op Zebinix reageert, kan uw dosering verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags. Als u Zebinix als enkel middel inneemt, kan uw arts overwegen dat u baat heeft bij een dosis van 1600 mg eenmaal daags.

Patiënten met nierproblemen

Als u nierproblemen heeft, zal u doorgaans een lagere dosering Zebinix worden toegediend. Uw arts zal de juiste dosering voor u berekenen. Zebinix wordt niet aanbevolen als u ernstige nierproblemen heeft.

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

Als u ouder bent en u neemt Zebinix als enkel middel in, is de dosis van 1600 mg geen geschikte dosis voor u.

Kinderen ouder dan 6 jaar

Dosering bij aanvang van de behandeling

De aanvangsdosis is 10 mg per kg lichaamsgewicht die eenmaal daags gedurende één of twee weken wordt genomen, voordat de dosis wordt opgehoogd tot de onderhoudsdosis.

Onderhoudsdosis

Afhankelijk van hoe u op Zebinix reageert, kan de dosis worden verhoogd per 10 mg per kg lichaamsgewicht, met intervallen van één of twee weken, tot 30 mg per kg lichaamsgewicht. De maximale dosis is 1200 mg eenmaal daags.

Kinderen die ≥ 60 kg wegen

Kinderen met een lichaamsgewicht van 60 kg of meer moeten dezelfde dosis als volwassenen nemen.

Een andere vorm van dit geneesmiddel, zoals de suspensie voor oraal gebruik, is wellicht beter geschikt voor kinderen. Bespreek dit met uw arts of apotheker.

Toedieningswijze en toedieningsweg

Zebinix is bedoeld voor oraal gebruik. Slik de tablet in met een glas water.

Zebinix tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Als u moeite heeft met het doorslikken van de hele tablet, kunt u de tablet pletten en toevoegen aan een kleine hoeveelheid water of appelmoes en de hele dosis onmiddellijk nemen.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer van Zebinix heeft ingenomen dan u zou mogen, dan loopt u mogelijk het risico om meer aanvallen te krijgen of u kunt het gevoel hebben dat uw hartslag onregelmatig of sneller is.

Neem dan onmiddellijk contact op met een arts of ga naar het ziekenhuis als u een van de bovengenoemde symptomen ondervindt. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Zo weet de arts wat u precies heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een tablet vergeet in te nemen, neem de tablet dan onmiddellijk in wanneer u zich dit herinnert en neem de volgende dosissen zoals gewoonlijk in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet plots met de inname van uw tabletten. Als u dit wel doet, loopt u het risico om meer aanvallen te krijgen. Uw arts zal beslissen hoelang u Zebinix moet innemen. Als uw arts beslist om uw behandeling met Zebinix stop te zetten, dan zal uw dosis doorgaans geleidelijk worden verlaagd. Het is belangrijk dat u de behandeling volgt zoals uw arts u dit heeft aangeraden, want anders kunnen uw symptomen verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn. Als u een van deze bijwerkingen krijgt, moet u stoppen met de inname van Zebinix en moet u onmiddellijk een arts raadplegen of naar een ziekenhuis gaan, aangezien u mogelijk een dringende medische behandeling nodig heeft:

- Blaarvorming of schilfering van de huid en/of slijmvliezen, huiduitslag, problemen bij het slikken of ademen, gezwollen lippen, gezicht, oogleden, keel of tong. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

Bijwerkingen die **zeer vaak** voorkomen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden) zijn:

- Gevoel van duizeligheid of slaperigheid

Bijwerkingen die **vaak** voorkomen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden) zijn:

- Onvast gevoel of een draaierig of zweverig gevoel
- Misselijkheid of braken
- Hoofdpijn
- Diarree
- Dubbel of wazig zien
- Concentratieproblemen
- Gebrek aan energie; moeheid
- Beven
- Huiduitslag
- Bloedtesten die aantonen dat u een laag natriumgehalte in uw bloed heeft
- Verminderde eetlust
- Moeite met slapen
- Moeite met de bewegingscoördinatie (ataxie)
- Gewichtstoename.

Bijwerkingen die **soms** voorkomen (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden) zijn:

- Onhandigheid
- Allergie
- Constipatie (verstopping)
- Aanvallen
- Slecht werkende schildklier. Symptomen zijn onder meer een verlaagde concentratie schildklierhormonen (vastgesteld door bloedonderzoek), intolerantie voor koude, opgezette tong, dunne en breekbare vingernagels of haar en lage lichaamstemperatuur.
- Leverproblemen (zoals verhoogde leverenzymen)
- Hoge bloeddruk of ernstige toename van bloeddruk
- Lage bloeddruk of daling van de bloeddruk bij het opstaan
- Bloedtesten die aantonen dat het gehalte van zouten (waaronder chloride) in uw bloed laag is of het aantal rode bloedcellen in uw bloed verminderd is

- Dehydratie
- Veranderingen in oogbewegingen, wazig zicht of rode ogen
- Vallen
- Thermische brandwond
- Slecht geheugen of vergeetachtigheid
- Huilen, een depressief, zenuwachtig of verward gevoel, gebrek aan interesse of emotie
- Onvermogen om te spreken, te schrijven of geschreven of gesproken taal te begrijpen
- Agitatie
- Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)
- Prikkelbaarheid
- Stemningswisselingen of hallucinaties
- Moeite met spreken
- Neusbloedingen
- Pijn op de borst
- Tinteling en/of gevoelloosheid van eender welk lichaamsdeel
- Migraine
- Branderig gevoel
- Abnormale tastzin
- Stoornissen in de waarneming van reuk
- Gerinkel in de oren
- Hardhorendheid
- Gezwollen benen en armen
- Brandend maagzuur, maagklachten, buikpijn, opgeblazen buik en buikklachten of droge mond
- Zwarte (donkergekleurde) ontlasting
- Ontstoken tandvlees of tandpijn
- Zweten of een droge huid
- Jeuk
- Veranderingen in de huid (bijv. rode huid)
- Haaruitval
- Urineweginfectie
- Algeheel gevoel van zwakte, onwelzijn of rillingen hebben
- Gewichtsverlies
- Spierpijn, pijn in ledematen, spierzwakte
- Botstofwisselingsstoornis
- Verhoogde concentratie boteiwitten
- Blozen, koude ledematen
- Vertraagde of onregelmatige hartslag
- Gevoel van extreme slaperigheid
- Gevoel van verdoving (sedatie)
- Neurologische bewegingsstoornis waarbij uw spieren samentrekken waardoor spiertrekkingen en herhaalde bewegingen of abnormale houdingen worden veroorzaakt. Symptomen zijn onder meer bevingen, pijn, krampen
- Medicijnvergiftiging
- Angst

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn:

- Verminderd aantal bloedplaatjes met als gevolg een verhoogd risico op bloedingen of bloeditstoringen
- Ernstige rug- en maagpijn (veroorzaakt door ontsteking van de alvleesklier)
- Verminderd aantal witte bloedcellen met als gevolg een verhoogde kans op infecties
- Roodachtige schietschijfachtige huidvlekken of cirkelvormige plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, huidschilderfing, zweren van mond, keel, neus, geslachtsorganen en ogen,

rode en gezwollen ogen en kan worden voorafgegaan door koorts en/of griepachtige verschijnselen (stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse)

- Eerst griepachtige verschijnselen, uitslag op het gezicht, daarna uitgebreide uitslag, een hoge lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymen, afwijkingen in het bloed (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere organen in het lichaam (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen die ook wel bekend staat als DRESS of het overgevoeligheidssyndroom voor geneesmiddelen)
- Ernstige allergische reactie die zwelling veroorzaakt van gezicht, keel, hand, voeten, enkels of onderbenen
- Urticaria (huiduitslag met jeuk)
- Sloomheid met energiegebrek en slaperigheid (lethargie), verwardheid, spiertrekkingen of aanzienlijke verergering van aanvallen (mogelijke verschijnselen van een laag natriumgehalte in het bloed doordat er te veel van een bepaald hormoon (ADH) wordt aangemaakt).

Het gebruik van Zebinix wordt geassocieerd met een afwijking op het ecg (elektrocardiogram), met name een verlengd PR-interval. Bijwerkingen die worden geassocieerd met deze afwijking op het ecg (bijv. flauwvallen en vertraging van de hartslag) kunnen optreden.

Er zijn gevallen gemeld van botaandoeningen, waaronder osteopenie en osteoporose (dunner worden van het bot) en fractures met structureel verwante anti-epileptische geneesmiddelen zoals carbamazepine en oxcarbazepine. Raadpleeg uw arts of apotheker als u langdurig behandeld wordt met anti-epileptische geneesmiddelen, een voorgeschiedenis heeft van osteoporose of steroïden gebruikt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip, de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is eslicarbazepineacetaat. Elke tablet bevat 600 mg eslicarbazepineacetaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn povidon K29/32, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Zebinix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zebinix 600 mg tabletten zijn wit en langwerpig. De tabletten hebben aan één zijde de inscriptie 'ESL 600' en aan de andere zijde een breukstreep met een lengte van 17,3 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

De tabletten zijn verpakt in doordrukstrips in kartonnen dozen met 30 of 60 tabletten, en in HDPE-flessen met kindveilige sluiting in kartonnen dozen met 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zebinix 800 mg tabletten

Eslicarbazepineacetaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zebinix en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zebinix en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Zebinix bevat de werkzame stof eslicarbazepineacetaat.

Zebinix behoort tot een groep van geneesmiddelen, anti-epileptica genaamd, die gebruikt worden om epilepsie te behandelen, een aandoening waarbij iemand herhaalde insulten of aanvallen krijgt.

Zebinix wordt gebruikt:

- als enkel middel (monotherapie) bij volwassen patiënten met recent vastgestelde epilepsie;
- samen met andere anti-epileptische geneesmiddelen (aanvullende therapie) bij volwassen, adolescente en jonge patiënten die ouder zijn dan 6 jaar die aanvallen ondervinden die één deel van de hersenen beïnvloeden (partiële aanval). Deze aanvallen kunnen al dan niet gevolgd worden door een aanval die alle hersenen beïnvloedt (secundaire generalisatie).

Uw arts heeft u Zebinix voorgeschreven om het aantal aanvallen dat u krijgt, te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor het eslicarbazepineacetaat, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine of oxcarbazepine, geneesmiddelen die gebruikt worden om epilepsie te behandelen) of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een bepaald type hartritmestoornis (tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk:

- als u blaarvorming of schilfering van de huid en/of slijmvliesen, huiduitslag, slik- of ademhalingsproblemen krijgt of als uw lippen, gezicht, oogleden, keel of tong opzwellen. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

- als u last heeft van verwardheid, verergering van de aanvallen of verminderd bewustzijn, wat tekenen kunnen zijn van een laag zoutgehalte in uw bloed

Vertel het uw arts:

- als u nierproblemen heeft. Het kan noodzakelijk zijn dat uw arts de dosis aanpast. Zebinix wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nieraandoening.
- als u leverproblemen heeft. Zebinix wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverproblemen.
- als u een geneesmiddel neemt dat afwijkingen op het eeg (elektrocardiogram) kan veroorzaken, met name een verlengde PR-interval. Als u niet zeker bent of de geneesmiddelen die u neemt dit effect kunnen hebben, bespreek dit dan met uw arts.
- als u een hartaandoening heeft, zoals hartfalen of een hartaanval, of als u hartritmestoornissen heeft.
- als u aanvallen krijgt die beginnen met een uitgebreide elektrische ontlading in beide zijden van de hersenen.

Een klein aantal mensen dat met anti-epileptica werd behandeld, kreeg gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u ooit dergelijke gedachten heeft terwijl u Zebinix gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Door het gebruik van Zebinix kunt u zich duizelig en/of suf voelen, vooral bij het begin van de behandeling. Wees extra voorzichtig wanneer u Zebinix inneemt om verwondingen te vermijden die kunnen ontstaan, bijvoorbeeld als u valt.

Wees extra voorzichtig met Zebinix:

Ernstige en mogelijk levensbedreigende huidreacties, waaronder stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring bij patiënten die werden behandeld met Zebinix. Wanneer u ernstige huiduitslag of andere huidsymptomen krijgt (zie rubriek 4), moet u stoppen met het gebruik van Zebinix en onmiddellijk contact opnemen met uw arts of medische hulp inroepen.

Het risico op ernstige huidreacties bij patiënten van Han-Chinese of Thaise origine dat wordt geassocieerd met het gebruik van carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen kan voorspeld worden door onderzoek op een bloedmonster van deze patiënten. Uw arts moet u kunnen adviseren of bloedonderzoek voorafgaand aan de inname van Zebinix nodig is.

Kinderen

Zebinix mag niet aan kinderen van 6 jaar en jonger worden toegediend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zebinix nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan, of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is voor het geval dat een van deze geneesmiddelen de werking van Zebinix verstoort of Zebinix de werking van deze geneesmiddelen verstoort.

Vertel het uw arts als u een van de volgende middelen gebruikt:

- fenytoïne (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), aangezien uw dosis in dat geval misschien moet worden aangepast;
- carbamazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast en de volgende bijwerkingen van Zebinix vaker kunnen optreden: dubbelzien, coördinatiestoornis en duizeligheid;
- hormonale anticonceptiva (zoals de anticonceptiepil), want Zebinix kan de werkzaamheid daarvan verminderen;
- simvastatine (een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte) omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast;
- rosuvastatine, een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte;

- de bloedverdunner warfarine;
- monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers), gebruikt voor de behandeling van depressie;
- neem geen oxcarbazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen) met Zebinix, aangezien niet bekend is of het veilig is om deze geneesmiddelen samen in te nemen.

Zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' voor advies over anticonceptie.

Zwangerschap en borstvoeding

Zebinix wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, want de effecten van Zebinix op de zwangerschap en de ongeboren baby zijn niet bekend.

Als u zwanger wilt worden, praat dan met uw arts voordat u stopt met anticonceptie en voordat u zwanger wordt. Uw arts kan besluiten uw behandeling te wijzigen.

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek heeft een verhoogd risico op geboortefwijkingen en problemen met neurologische ontwikkeling (ontwikkeling van de hersenen) aangetoond bij kinderen van vrouwen die anti-epileptische geneesmiddelen nemen, vooral als er meer dan één anti-epileptisch geneesmiddel tegelijkertijd wordt ingenomen.

Als u zwanger bent of denkt dat te zijn, vertel dit dan meteen aan uw arts. U mag niet stoppen met het innemen van uw geneesmiddel totdat u dit met uw arts heeft besproken. Stoppen met uw geneesmiddelen zonder overleg met uw arts kan aanvallen veroorzaken, wat gevaarlijk kan zijn voor u en uw ongeboren kind. Uw arts kan besluiten uw behandeling te wijzigen.

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent en niet zwanger wilt worden, moet u tijdens de behandeling met Zebinix effectieve anticonceptie gebruiken. Zebinix kan invloed hebben op de werking van hormonale voorbehoedsmiddelen, zoals de anticonceptiepil (voorbehoedsmiddel), waardoor deze minder effectief zijn bij het voorkomen van zwangerschap. Daarom wordt het aanbevolen om andere vormen van veilige en werkzame anticonceptie te gebruiken wanneer u Zebinix inneemt. Praat met uw arts, die met u zal bespreken welke vorm van anticonceptie het meest geschikt is om te gebruiken zolang u Zebinix inneemt. Als de behandeling met Zebinix wordt stopgezet, moet u doorgaan met het gebruik van effectieve anticonceptie tot aan het einde van de huidige menstruatiecyclus.

Als u Zebinix tijdens de zwangerschap inneemt, loopt uw baby ook direct na de geboorte het risico op bloedingsproblemen. Uw arts kan u en uw baby een geneesmiddel geven om dit te voorkomen.

Geef geen borstvoeding terwijl u Zebinix gebruikt. Het is niet bekend of het terechtkomt in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zebinix kan u duizelig of suf doen voelen en kan uw gezichtsvermogen beïnvloeden, in het bijzonder bij het begin van de behandeling. Als u deze effecten ervaart, mag u geen voertuigen besturen noch gereedschap of machines gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Volwassenen

Dosering bij aanvang van de behandeling

Eenmaal daags 400 mg gedurende één of twee weken, voordat de dosis wordt opgehoogd tot de onderhoudsdosis. Uw arts zal beslissen of u deze dosis gedurende één of twee weken zult krijgen.

Onderhoudsdosis

De gebruikelijke onderhoudsdosis is 800 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van hoe u op Zebinix reageert, kan uw dosering verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags. Als u Zebinix als enkel middel inneemt, kan uw arts overwegen dat u baat heeft bij een dosis van 1600 mg eenmaal daags.

Patiënten met nierproblemen

Als u nierproblemen heeft, zal u doorgaans een lagere dosering Zebinix worden toegediend. Uw arts zal de juiste dosering voor u berekenen. Zebinix wordt niet aanbevolen als u ernstige nierproblemen heeft.

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

Als u ouder bent en u neemt Zebinix als enkel middel in, is de dosis van 1600 mg geen geschikte dosis voor u.

Kinderen ouder dan 6 jaar

Dosering bij aanvang van de behandeling

De aanvangsdosis is 10 mg per kg lichaamsgewicht die eenmaal daags gedurende één of twee weken wordt genomen, voordat de dosis wordt opgehoogd tot de onderhoudsdosis.

Onderhoudsdosis

Afhankelijk van hoe u op Zebinix reageert, kan de dosis worden verhoogd per 10 mg per kg lichaamsgewicht, met intervallen van één of twee weken, tot 30 mg per kg lichaamsgewicht. De maximale dosis is 1200 mg eenmaal daags.

Kinderen die ≥ 60 kg wegen

Kinderen met een lichaamsgewicht van 60 kg of meer moeten dezelfde dosis als volwassenen nemen.

Een andere vorm van dit geneesmiddel, zoals de suspensie voor oraal gebruik, is wellicht beter geschikt voor kinderen. Bespreek dit met uw arts of apotheker.

Toedieningswijze en toedieningsweg

Zebinix is bedoeld voor oraal gebruik. Slik de tablet in met een glas water.

Zebinix tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Als u moeite heeft met het doorslikken van de hele tablet, kunt u de tablet pletten en toevoegen aan een kleine hoeveelheid water of appelmoes en de hele dosis onmiddellijk nemen.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer van Zebinix heeft ingenomen dan u zou mogen, dan loopt u mogelijk het risico om meer aanvallen te krijgen of u kunt het gevoel hebben dat uw hartslag onregelmatig of sneller is.

Neem dan onmiddellijk contact op met een arts of ga naar het ziekenhuis als u een van de bovengenoemde symptomen ondervindt. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Zo weet de arts wat u precies heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een tablet vergeet in te nemen, neem de tablet dan onmiddellijk in wanneer u zich dit herinnert en neem de volgende dosissen zoals gewoonlijk in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet plots met de inname van uw tabletten. Als u dit wel doet, loopt u het risico om meer aanvallen te krijgen. Uw arts zal beslissen hoelang u Zebinix moet innemen. Als uw arts beslist om uw behandeling met Zebinix stop te zetten, dan zal uw dosis doorgaans geleidelijk worden verlaagd. Het is belangrijk dat u de behandeling volgt zoals uw arts u dit heeft aangeraden, want anders kunnen uw symptomen verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn. Als u een van deze bijwerkingen krijgt, moet u stoppen met de inname van Zebinix en moet u onmiddellijk een arts raadplegen of naar een ziekenhuis gaan, aangezien u mogelijk een dringende medische behandeling nodig heeft:

- Blaarvorming of schilfering van de huid en/of slijmvliezen, huiduitslag, problemen bij het slikken of ademen, gezwollen lippen, gezicht, oogleden, keel of tong. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

Bijwerkingen die **zeer vaak** voorkomen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden) zijn:

- Gevoel van duizeligheid of slaperigheid

Bijwerkingen die **vaak** voorkomen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden) zijn:

- Onvast gevoel of een draaierig of zweverig gevoel
- Misselijkheid of braken
- Hoofdpijn
- Diarree
- Dubbel of wazig zien
- Concentratieproblemen
- Gebrek aan energie; moeheid
- Beven
- Huiduitslag
- Bloedtesten die aantonen dat u een laag natriumgehalte in uw bloed heeft
- Verminderde eetlust
- Moeite met slapen
- Moeite met de bewegingscoördinatie (ataxie)
- Gewichtstoename.

Bijwerkingen die **soms** voorkomen (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden) zijn:

- Onhandigheid
- Allergie
- Constipatie (verstopping)
- Aanvallen
- Slecht werkende schildklier. Symptomen zijn onder meer een verlaagde concentratie schildklierhormonen (vastgesteld door bloedonderzoek), intolerantie voor koude, opgezette tong, dunne en breekbare vingernagels of haar en lage lichaamstemperatuur.
- Leverproblemen (zoals verhoogde leverenzymen)
- Hoge bloeddruk of ernstige toename van bloeddruk
- Lage bloeddruk of daling van de bloeddruk bij het opstaan
- Bloedtesten die aantonen dat het gehalte van zouten (waaronder chloride) in uw bloed laag is of het aantal rode bloedcellen in uw bloed verminderd is

- Dehydratie
- Veranderingen in oogbewegingen, wazig zicht of rode ogen
- Vallen
- Thermische brandwond
- Slecht geheugen of vergeetachtigheid
- Huilen, een depressief, zenuwachtig of verward gevoel, gebrek aan interesse of emotie
- Onvermogen om te spreken, te schrijven of geschreven of gesproken taal te begrijpen
- Agitatie
- Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)
- Prikkelbaarheid
- Stemningswisselingen of hallucinaties
- Moeite met spreken
- Neusbloedingen
- Pijn op de borst
- Tinteling en/of gevoelloosheid van eender welk lichaamsdeel
- Migraine
- Branderig gevoel
- Abnormale tastzin
- Stoornissen in de waarneming van reuk
- Gerinkel in de oren
- Hardhorendheid
- Gezwollen benen en armen
- Brandend maagzuur, maagklachten, buikpijn, opgeblazen buik en buikklachten of droge mond
- Zwarte (donkergekleurde) ontlasting
- Ontstoken tandvlees of tandpijn
- Zweten of een droge huid
- Jeuk
- Veranderingen in de huid (bijv. rode huid)
- Haaruitval
- Urineweginfectie
- Algeheel gevoel van zwakte, onwelzijn of rillingen hebben
- Gewichtsverlies
- Spierpijn, pijn in ledematen, spierzwakte
- Botstofwisselingsstoornis
- Verhoogde concentratie boteiwitten
- Blozen, koude ledematen
- Vertraagde of onregelmatige hartslag
- Gevoel van extreme slaperigheid
- Gevoel van verdoving (sedatie)
- Neurologische bewegingsstoornis waarbij uw spieren samentrekken waardoor spiertrekkingen en herhaalde bewegingen of abnormale houdingen worden veroorzaakt. Symptomen zijn onder meer bevingen, pijn, krampen
- Medicijnvergiftiging
- Angst

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn:

- Verminderd aantal bloedplaatjes met als gevolg een verhoogd risico op bloedingen of bloedingstoringen
- Ernstige rug- en maagpijn (veroorzaakt door ontsteking van de alvleesklier)
- Verminderd aantal witte bloedcellen met als gevolg een verhoogde kans op infecties
- Roodachtige schietschijfachtige huidvlekken of cirkelvormige plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, huidschilderfing, zweren van mond, keel, neus, geslachtsorganen en ogen,

rode en gezwollen ogen en kan worden voorafgegaan door koorts en/of griepachtige verschijnselen (stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse)

- Eerst griepachtige verschijnselen, uitslag op het gezicht, daarna uitgebreide uitslag, een hoge lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymen, afwijkingen in het bloed (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere organen in het lichaam (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen die ook wel bekend staat als DRESS of het overgevoeligheidssyndroom voor geneesmiddelen)
- Ernstige allergische reactie die zwelling veroorzaakt van gezicht, keel, hand, voeten, enkels of onderbenen
- Urticaria (huiduitslag met jeuk)
- Sloomheid met energiegebrek en slaperigheid (lethargie), verwardheid, spiertrekkingen of aanzienlijke verergering van aanvallen (mogelijke verschijnselen van een laag natriumgehalte in het bloed doordat er te veel van een bepaald hormoon (ADH) wordt aangemaakt).

Het gebruik van Zebinix wordt geassocieerd met een afwijking op het ecg (elektrocardiogram), met name een verlengd PR-interval. Bijwerkingen die worden geassocieerd met deze afwijking op het ecg (bijv. flauwvallen en vertraging van de hartslag) kunnen optreden.

Er zijn gevallen gemeld van botaandoeningen, waaronder osteopenie en osteoporose (dunner worden van het bot) en fractures met structureel verwante anti-epileptische geneesmiddelen zoals carbamazepine en oxcarbazepine. Raadpleeg uw arts of apotheker als u langdurig behandeld wordt met anti-epileptische geneesmiddelen, een voorgeschiedenis heeft van osteoporose of steroïden gebruikt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip, de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is eslicarbazepineacetaat. Elke tablet bevat 800 mg eslicarbazepineacetaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn povidon K29/32, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Zebinix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zebinix 800 mg tabletten zijn wit en langwerpig. De tabletten hebben aan één zijde de inscriptie 'ESL 800' en aan de andere zijde een breukstreep met een lengte van 19 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

De tabletten zijn verpakt in doordrukstrips in kartonnen dozen met 20, 30, 60 of 90 tabletten of als onderdeel van multiverpakkingen die 180 (2x90) tabletten bevatten, en in HDPE-flessen met kindveilige sluiting in kartonnen dozen met 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.

Tel: + 34 91 562 41 96

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

Tél: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB

Sími: +46 (0) 8 601 24 40

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

RomâniaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalia)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalska)

Slovenská republikaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB

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

Sverige

Nordicinfu Care AB

Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United KingdomBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zebinix 50 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

Eslicarbazepineacetaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zebinix en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zebinix en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Zebinix bevat de werkzame stof eslicarbazepineacetaat.

Zebinix behoort tot een groep van geneesmiddelen, anti-epileptica genaamd, die gebruikt worden om epilepsie te behandelen, een aandoening waarbij iemand herhaalde insulten of aanvallen krijgt.

Zebinix wordt gebruikt:

- als enkel middel (monotherapie) bij volwassen patiënten met recent vastgestelde epilepsie;
- samen met andere anti-epileptische geneesmiddelen (aanvullende therapie) bij volwassen, adolescente en jonge patiënten die ouder zijn dan 6 jaar die aanvallen ondervinden die één deel van de hersenen beïnvloeden (partiële aanval). Deze aanvallen kunnen al dan niet gevolgd worden door een aanval die alle hersenen beïnvloedt (secundaire generalisatie).

Uw arts heeft u Zebinix voorgeschreven om het aantal aanvallen dat u krijgt, te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor het eslicarbazepineacetaat, voor andere carboxamidederivaten (bijv. carbamazepine of oxcarbazepine, geneesmiddelen die gebruikt worden om epilepsie te behandelen) of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een bepaald type hartritmestoornis (tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV) blok).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk:

- als u blaarvorming of schilfering van de huid en/of slijmvliesen, huiduitslag, slik- of ademhalingsproblemen krijgt of als uw lippen, gezicht, oogleden, keel of tong opzwellen. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

- als u last heeft van verwardheid, verergering van de aanvallen of verminderd bewustzijn, wat tekenen kunnen zijn van een laag zoutgehalte in uw bloed.

Vertel het uw arts:

- als u nierproblemen heeft. Het kan noodzakelijk zijn dat uw arts de dosis aanpast. Zebinix wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nieraandoening.
- als u leverproblemen heeft. Zebinix wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverproblemen.
- als u een geneesmiddel neemt dat afwijkingen op het ecg (elektrocardiogram) kan veroorzaken, met name een verlengde PR-interval. Als u niet zeker bent of de geneesmiddelen die u neemt dit effect kunnen hebben, bespreek dit dan met uw arts.
- als u een hartaandoening heeft, zoals hartfalen of een hartaanval, of als u hartritmestoornissen heeft.
- als u aanvallen krijgt die beginnen met een uitgebreide elektrische ontlading in beide zijden van de hersenen.

Een klein aantal mensen dat met anti-epileptica werd behandeld, kreeg gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u ooit dergelijke gedachten heeft terwijl u Zebinix gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Door het gebruik van Zebinix kunt u zich duizelig en/of suf voelen, vooral bij het begin van de behandeling. Wees extra voorzichtig wanneer u Zebinix inneemt om verwondingen te vermijden die kunnen ontstaan, bijvoorbeeld als u valt.

Wees extra voorzichtig met Zebinix:

Ernstige en mogelijk levensbedreigende huidreacties, waaronder stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring bij patiënten die werden behandeld met Zebinix.

Wanneer u ernstige huiduitslag of andere huidsymptomen krijgt (zie rubriek 4), moet u stoppen met het gebruik van Zebinix en onmiddellijk contact opnemen met uw arts of medische hulp inroepen.

Het risico op ernstige huidreacties bij patiënten van Han-Chinese of Thaise origine dat wordt geassocieerd met het gebruik van carbamazepine of chemisch gerelateerde stoffen kan voorspeld worden door onderzoek op een bloedmonster van deze patiënten. Uw arts moet u kunnen adviseren of bloedonderzoek voorafgaand aan de inname van Zebinix nodig is.

Kinderen

Zebinix mag niet aan kinderen van 6 jaar en jonger worden toegediend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zebinix nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is voor het geval dat een van deze geneesmiddelen de werking van Zebinix verstoort of Zebinix de werking van deze geneesmiddelen verstoort.

Vertel het uw arts als u een van de volgende middelen gebruikt:

- fenytoïne (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), aangezien uw dosis in dat geval misschien moet worden aangepast;
- carbamazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen), omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast en de volgende bijwerkingen van Zebinix vaker kunnen optreden: dubbelzien, coördinatiestoornis en duizeligheid;
- hormonale anticonceptiva (zoals de anticonceptiepil), want Zebinix kan de werkzaamheid daarvan verminderen;
- simvastatine (een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte) omdat uw dosis wellicht moet worden aangepast;
- rosuvastatine, een geneesmiddel ter verlaging van het cholesterolgehalte;

- de bloedverdunner warfarine;
- monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers), gebruikt voor de behandeling van depressie;
- neem geen oxcarbazepine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epilepsie te behandelen) met Zebinix, aangezien niet bekend is of het veilig is om deze geneesmiddelen samen in te nemen.

Zie de rubriek ‘Zwangerschap en borstvoeding’ voor advies over anticonceptie.

Zwangerschap en borstvoeding

Zebinix wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, want de effecten van Zebinix op de zwangerschap en de ongeboren baby zijn niet bekend.

Als u zwanger wilt worden, praat dan met uw arts voordat u stopt met anticonceptie en voordat u zwanger wordt. Uw arts kan besluiten uw behandeling te wijzigen.

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van eslicarbazepineacetaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek heeft een verhoogd risico op geboortefwijkingen en problemen met neurologische ontwikkeling (ontwikkeling van de hersenen) aangetoond bij kinderen van vrouwen die anti-epileptische geneesmiddelen nemen, vooral als er meer dan één anti-epileptisch geneesmiddel tegelijkertijd wordt ingenomen.

Als u zwanger bent of denkt dat te zijn, vertel dit dan meteen aan uw arts. U mag niet stoppen met het innemen van uw geneesmiddel totdat u dit met uw arts heeft besproken. Stoppen met uw geneesmiddelen zonder overleg met uw arts kan aanvallen veroorzaken, wat gevaarlijk kan zijn voor u en uw ongeboren kind. Uw arts kan besluiten uw behandeling te wijzigen.

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent en niet zwanger wilt worden, moet u tijdens de behandeling met Zebinix effectieve anticonceptie gebruiken. Zebinix kan invloed hebben op de werking van hormonale voorbehoedsmiddelen, zoals de anticonceptiepil (voorbehoedsmiddel), waardoor deze minder effectief zijn bij het voorkomen van zwangerschap. Daarom wordt het aanbevolen om andere vormen van veilige en werkzame anticonceptie te gebruiken wanneer u Zebinix inneemt. Praat met uw arts, die met u zal bespreken welke vorm van anticonceptie het meest geschikt is om te gebruiken zolang u Zebinix inneemt. Als de behandeling met Zebinix wordt stopgezet, moet u doorgaan met het gebruik van effectieve anticonceptie tot aan het einde van de huidige menstruatiecyclus.

Als u Zebinix tijdens de zwangerschap inneemt, loopt uw baby ook direct na de geboorte het risico op bloedingsproblemen. Uw arts kan u en uw baby een geneesmiddel geven om dit te voorkomen.

Geef geen borstvoeding terwijl u Zebinix gebruikt. Het is niet bekend of het terechtkomt in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zebinix kan u duizelig of suf doen voelen en kan uw gezichtsvermogen beïnvloeden, in het bijzonder bij het begin van de behandeling. Als u deze effecten ervaart, mag u geen voertuigen besturen noch gereedschap of machines gebruiken.

Zebinix bevat methylparahydroxybenzoesaat (E218) en sulfiet

Zebinix suspensie voor oraal gebruik bevat methylparahydroxybenzoesaat (E218) dat allergische reacties kan veroorzaken (mogelijk vertraagd) en sulfiet dat in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen kan veroorzaken

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Volwassenen

Dosering bij aanvang van de behandeling

Eenmaal daags 400 mg gedurende één of twee weken, voordat de dosis wordt opgehoogd tot de onderhoudsdosis. Uw arts zal beslissen of u deze dosis gedurende één of twee weken zult krijgen.

Onderhoudsdosis

De gebruikelijke onderhoudsdosis is 800 mg eenmaal daags.

Afhankelijk van hoe u op Zebinix reageert, kan uw dosering verhoogd worden tot 1200 mg eenmaal daags. Als u Zebinix als enkel middel inneemt, kan uw arts overwegen dat u baat heeft bij een dosis van 1600 mg eenmaal daags.

Patiënten met nierproblemen

Als u nierproblemen heeft, zal u doorgaans een lagere dosering Zebinix worden toegediend. Uw arts zal de juiste dosering voor u berekenen. Zebinix wordt niet aanbevolen als u ernstige nierproblemen heeft.

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

Als u ouder bent en u neemt Zebinix als enkel middel in, is de dosis van 1600 mg geen geschikte dosis voor u.

Kinderen ouder dan 6 jaar

Dosering bij aanvang van de behandeling

De aanvangsdosis is 10 mg per kg lichaamsgewicht die eenmaal daags gedurende één of twee weken wordt genomen, voordat de dosis wordt opgehoogd tot de onderhoudsdosis.

Onderhoudsdosis

Afhankelijk van hoe u op Zebinix reageert, kan de dosis worden verhoogd per 10 mg per kg lichaamsgewicht, met intervallen van één of twee weken, tot 30 mg per kg lichaamsgewicht. De maximale dosis is 1200 mg eenmaal daags.

Kinderen die ≥ 60 kg wegen

Kinderen met een lichaamsgewicht van 60 kg of meer moeten dezelfde dosis als volwassenen nemen.

Een andere vorm van dit geneesmiddel, zoals de suspensie voor oraal gebruik, is wellicht beter geschikt voor kinderen. Bespreek dit met uw arts of apotheker.

Toedieningswijze en toedieningsweg

Zebinix is bedoeld voor oraal gebruik.

Zebinix suspensie voor oraal gebruik kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

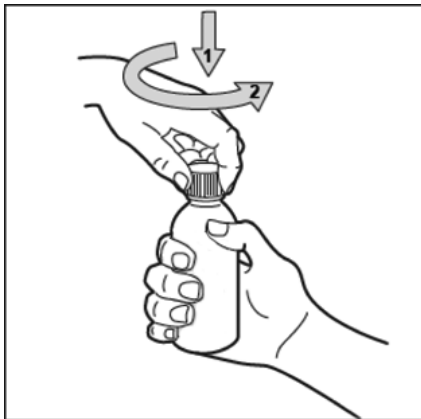
Goed schudden vóór gebruik.

Gebruik altijd de meegeleverde doseerspuit voor orale toediening voor het innemen van uw geneesmiddel.

Instructies voor gebruik:

Stap 1. Pak de fles, de doseerspuit voor orale toediening en het opzetstuk voor de spuit uit de doos.

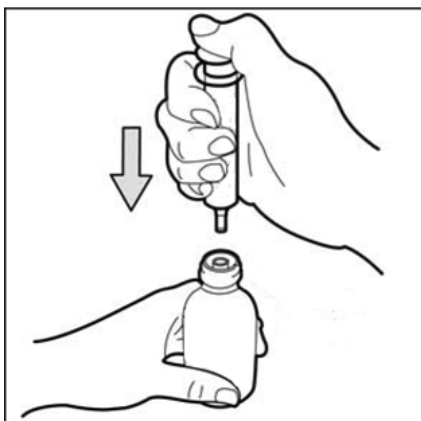
Stap 2. Schud de fles gedurende minimaal 10 seconden en verwijder de kindveilige sluiting door deze omlaag te duwen en tegen de klok in (naar links) te draaien.



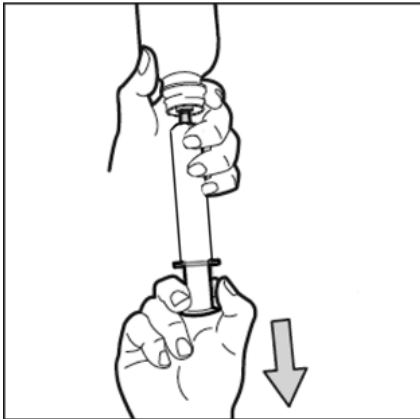
Stap 3. Plaats het opzetstuk voor de spuit in de halsopening van de fles. Mogelijk moet u het opzetstuk nog even stevig aanduwen zodat deze goed vastzit. Wanneer het opzetstuk eenmaal op de fles is geplaatst hoeft u deze niet meer te verwijderen. De fles kan na gebruik met de draaidop worden afgesloten met het opzetstuk in de halsopening.



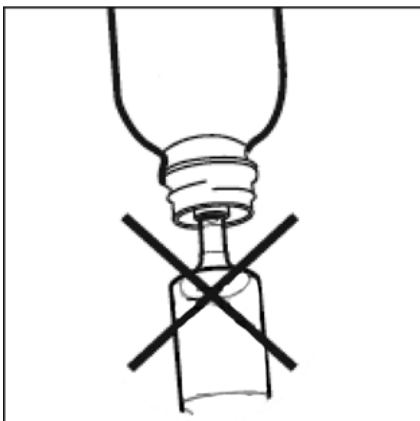
Stap 4. Om het proces te vergemakkelijken, dient u het gewenste volume in de spuit aan te geven door de zuiger te bewegen. Steek de punt van de doseerspuit voor orale toediening in de opening van opzetstuk terwijl u de fles rechtop houdt. Duw de zuiger helemaal omlaag. Dit zal druk creëren in de fles waardoor het doseren van de suspensie wordt ondersteund en de suspensie uit de fles naar de doseerspuit voor orale toediening gaat.



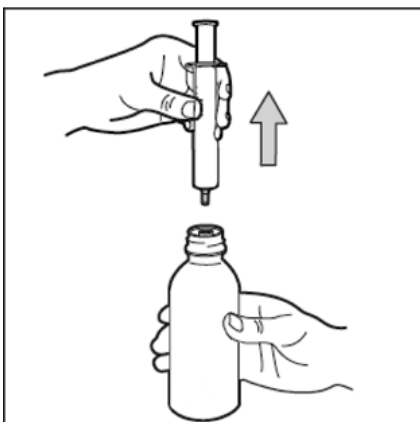
Stap 5: Houd de doseerspuit voor orale toediening op zijn plek en keer de fles om.
Trek voorzichtig aan de zuiger van de doseerspuit voor orale toediening tot u het gewenste volume heeft.



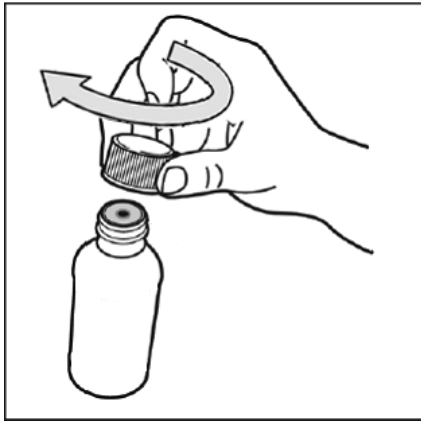
Stap 6: Als u luchtbelletjes ziet in de doseerspuit voor orale toediening, duwt u de zuiger net voldoende omhoog om eventuele grote luchtbelllen volledig naar buiten te drukken. Trek de zuiger voorzichtig weer omlaag tot aan de dosis die uw arts heeft voorgeschreven.



Stap 7: Draai de fles rechtop en verwijder de doseerspuit voor orale toediening in zijn geheel uit de fles. Wees voorzichtig, duw de zuiger niet omlaag als u de doseerspuit voor orale toediening uit de fles verwijderd.



Stap 8. Doe de dop weer op de fles door deze met de klok mee (rechtsom) te draaien.



Stap 9. Plaats de doseerspuit voor orale toediening in de mond tegen de binnenkant van de wang. Duw de zuiger langzaam omlaag om Zebinix af te geven in de mond.

Stap 10: Spoel de lege doseerspuit voor orale toediening na elk gebruik in een glas met schoon water. Herhaal dit reinigingsproces 3 keer.

Bewaar de fles en de doseerspuit voor orale toediening samen tot het volgende gebruik in de doos.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer van Zebinix heeft ingenomen dan u zou mogen, dan loopt u mogelijk het risico om meer aanvallen te krijgen of u kunt het gevoel hebben dat uw hartslag onregelmatig of sneller is. Neem dan onmiddellijk contact op met een arts of ga naar het ziekenhuis als u een van de bovengenoemde symptomen ondervindt. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Zo weet de arts wat u precies heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis vergeet in te nemen, neem die dan onmiddellijk in wanneer u zich dit herinnert en neem de volgende dosissen zoals gewoonlijk in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet plots met de inname van uw suspensie voor oraal gebruik. Als u dit wel doet, loopt u het risico om meer aanvallen te krijgen. Uw arts zal beslissen hoelang u Zebinix moet innemen. Als uw arts beslist om uw behandeling met Zebinix stop te zetten, dan zal uw dosis doorgaans geleidelijk worden verlaagd. Het is belangrijk dat u de behandeling volgt zoals uw arts u dit heeft aangeraden, want anders kunnen uw symptomen verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn. Als u een van deze bijwerkingen krijgt, moet u stoppen met de inname van Zebinix en moet u onmiddellijk een arts raadplegen of naar een ziekenhuis gaan, aangezien u mogelijk een dringende medische behandeling nodig heeft:

- Blaarvorming of schilfering van de huid en/of slijmvliezen, huiduitslag, problemen bij het slikken of ademen, gezwollen lippen, gezicht, oogleden, keel of tong. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

Bijwerkingen die **zeer vaak** voorkomen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden) zijn:

- Gevoel van duizeligheid of slaperigheid

Bijwerkingen die **vaak** voorkomen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden) zijn:

- Onvast gevoel of een draaierig of zweverig gevoel
- Misselijkheid of braken
- Hoofdpijn
- Diarree
- Dubbel of wazig zien
- Concentratieproblemen
- Gebrek aan energie; moeheid
- Beven
- Huiduitslag
- Bloedtesten die aantonen dat u een laag natriumgehalte in uw bloed heeft
- Verminderde eetlust
- Moeite met slapen
- Moeite met de bewegingscoördinatie (ataxie)
- Gewichtstoename.

Bijwerkingen die **soms** voorkomen (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden) zijn:

- Onhandigheid
- Allergie
- Constipatie (verstopping)
- Aanvallen
- Slecht werkende schildklier. Symptomen zijn onder meer een verlaagde concentratie schildklierhormonen (vastgesteld door bloedonderzoek), intolerantie voor koude, opgezette tong, dunne en breekbare vingernagels of haar en lage lichaamstemperatuur.
- Leverproblemen (zoals verhoogde leverenzymen)
- Hoge bloeddruk of ernstige toename van bloeddruk
- Lage bloeddruk of daling van de bloeddruk bij het opstaan
- Bloedtesten die aantonen dat het gehalte van zouten (waaronder chloride) in uw bloed laag is of het aantal rode bloedcellen in uw bloed verminderd is
- Dehydratie
- Veranderingen in oogbewegingen, wazig zicht of rode ogen
- Vallen
- Thermische brandwond
- Slecht geheugen of vergeetachtigheid
- Huilen, een depressief, zenuwachtig of verward gevoel, gebrek aan interesse of emotie
- Onvermogen om te spreken, te schrijven of geschreven of gesproken taal te begrijpen
- Agitatie
- Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)
- Prikkelbaarheid
- Stemningswisselingen of hallucinaties
- Moeite met spreken
- Neusbloedingen
- Pijn op de borst
- Tinteling en/of gevoelloosheid van eender welk lichaamsdeel
- Migraine
- Branderig gevoel
- Abnormale tastzin

- Stoornissen in de waarneming van reuk
- Gerinkel in de oren
- Hardhorendheid
- Gezwollen benen en armen
- Brandend maagzuur, maagklachten, buikpijn, opgeblazen buik en buikklachten of droge mond
- Zwarte (donkergekleurde) ontlasting
- Ontstoken tandvlees of tandpijn
- Zweten of een droge huid
- Jeuk
- Veranderingen in de huid (bijv. rode huid)
- Haaruitval
- Urineweginfectie
- Algeheel gevoel van zwakte, onwelzijn of rillingen hebben
- Gewichtsverlies
- Spierpijn, pijn in ledematen, spierzwakte
- Botstofwisselingsstoornis
- Verhoogde concentratie boteiwitten
- Blozen, koude ledematen
- Vertraagde of onregelmatige hartslag
- Gevoel van extreme slaperigheid
- Gevoel van verdoving (sedatie)
- Neurologische bewegingsstoornis waarbij uw spieren samentrekken waardoor spiertrekkingen en herhaalde bewegingen of abnormale houdingen worden veroorzaakt. Symptomen zijn onder meer bevingen, pijn, krampen
- Medicijnvergiftiging
- Angst.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn:

- Verminderd aantal bloedplaatjes met als gevolg een verhoogd risico op bloedingen of bloedingstoringen
- Ernstige rug- en maagpijn (veroorzaakt door ontsteking van de alvleesklier)
- Verminderd aantal witte bloedcellen met als gevolg een verhoogde kans op infecties
- Roodachtige schietschijfachtige huidvlekken of cirkelvormige plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, huidschilfering, zweren van mond, keel, neus, geslachtsorganen en ogen, rode en gezwollen ogen en kan worden voorafgegaan door koorts en/of griepachtige verschijnselen (stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse)
- Eerst griepachtige verschijnselen, uitslag op het gezicht, daarna uitgebreide uitslag, een hoge lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymen, afwijkingen in het bloed (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere organen in het lichaam (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen die ook wel bekend staat als DRESS of het overgevoeligheidssyndroom voor geneesmiddelen)
- Ernstige allergische reactie die zwelling veroorzaakt van gezicht, keel, hand, voeten, enkels of onderbenen
- Urticaria (huiduitslag met jeuk)
- Sloomheid met energiegebrek en slaperigheid (lethargie), verwardheid, spiertrekkingen of aanzienlijke verergering van aanvallen (mogelijke verschijnselen van een laag natriumgehalte in het bloed doordat er te veel van een bepaald hormoon (ADH) wordt aangemaakt).

Het gebruik van Zebinix wordt geassocieerd met een afwijking op het ecg (elektrocardiogram), met name een verlengd PR-interval. Bijwerkingen die worden geassocieerd met deze afwijking op het ecg (bijv. flauwvallen en vertraging van de hartslag) kunnen optreden.

Er zijn gevallen gemeld van botaandoeningen, waaronder osteopenie en osteoporose (dunner worden van het bot) en fracturen met structureel verwante anti-epileptische geneesmiddelen zoals

carbamazepine en oxcarbazepine. Raadpleeg uw arts of apotheker als u langdurig behandeld wordt met anti-epileptische geneesmiddelen, een voorgeschiedenis heeft van osteoporose of steroïden gebruikt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip, de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Nadat u de fles heeft geopend, mag u die niet langer dan 2 maanden gebruiken.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is eslicarbazepineacetaat. Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 50 mg eslicarbazepineacetaat.
De andere stoffen in dit middel zijn xanthaangom (E415), macrogol-100-stearaat, methylparahydroxybenzoeaat (E218), natriumsaccharinaat (E954), kunstmatig tutti-frutti-aroma (bevat maltodextrine, propyleenglycol, natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen en arabische gom (E414), maskerende smaakstof (bevat propyleenglycol, water en natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen) en gezuiverd water.

Hoe ziet Zebinix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zebinix 50 mg/ml is een gebroken witte tot witte suspensie voor oraal gebruik.

De suspensie voor oraal gebruik is verpakt in amberkleurige glazen flessen met kindveilige HDPE-sluiting met daarin 200 ml suspensie voor oraal gebruik in een kartonnen doos. Elke kartonnen doos bevat een spuit van polypropyleen met schaalverdeling van 10 ml en een opzetstuk van copolymeer om in de fles te duwen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.