

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 200 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg octanu eslikarbazepiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, owalne tabletki z wytłoczonym napisem „ESL 200” po jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie, o długości 11 mm.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zebinix jest wskazany jako:

- monoterapia w leczeniu częściowych napadów padaczkowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką;
- lek uzupełniający u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt leczniczy Zebinix można przyjmować w monoterapii lub dodany do istniejącego leczenia przeciwdrgawkowego. Zalecaną dawkę początkową 400 mg raz na dobę należy zwiększyć do 800 mg raz na dobę po jednym lub dwóch tygodniach leczenia. Na podstawie indywidualnej reakcji, dawkę można zwiększyć do 1 200 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów, stosujących ten produkt leczniczy w monoterapii, korzystne może być przyjmowanie dawki 1600 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, jeśli nie występuje u nich zaburzenie czynności nerek. Ze względu na bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania w monoterapii 1600 mg u osób w podeszłym wieku dawka ta nie jest zalecana dla tej populacji.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat, z zaburzeniami czynności nerek i dostosować dawkę w zależności od klirensu kreatyniny (CL_{CR}) w następujący sposób:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: nie jest konieczna modyfikacja dawki;

- CL_{CR} 30-60 ml/min: dawkę początkową 200 mg (lub 5 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat) raz na dobę lub 400 mg (lub 10 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat) podaje się co drugi dzień przez 2 tygodnie, a następnie dawkę 400 mg raz na dobę (lub 10 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat). Jednak na podstawie indywidualnej reakcji dawkę można zwiększyć;
- CL_{CR} <30 ml/min: w związku z niewystarczającą liczbą danych nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Nie oceniano farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2) i dlatego u tych pacjentów nie zaleca się stosowania tego leku.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/kg/dobę raz na dobę. Dawkę należy zwiększać co tydzień lub co dwa tygodnie o 10 mg/kg/dobę, do maksymalnie 30 mg/kg/dobę, na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Maksymalna dawka to 1200 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Dzieci o masie ciała wynoszącej ≥ 60 kg

Dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 60 kg powinny otrzymywać taką samą dawkę leku, jak dorośli.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zebinix u dzieci w wieku do 6 lat. Dostępne obecnie dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Zebinix można przyjmować z posiłkiem lub oddzielnie.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, tabletki można bezpośrednio przed zastosowaniem rozkruszyć i wymieszać z wodą lub miękkimi pokarmami, takimi jak mus jabłkowy, i podać doustnie.

Zmiana preparatów

Na podstawie porównawczych danych dotyczących biodostępności dla produktów leczniczych w postaci tabletek i zawiesiny doustnej, można dokonać zmiany leczenia pacjentów z jednej postaci produktu leczniczego na drugą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne karboksamidu (np. karbamazepina, okskarbazepina) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów, u których stosowano w kilku wskazaniach substancje czynne o działaniu przeciwpadaczkowym, zgłaszano myśli samobójcze lub zachowania samobójcze. Meta-analiza randomizowanych badań leków przeciwpadaczkowych prowadzonych z grupą kontrolną również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli lub zachowań samobójczych. Mechanizm takiego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka podczas stosowania octanu eslikarbazepiny. Dlatego należy obserwować, czy u pacjentów nie pojawiają się

myśli i zachowania samobójcze i rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy poradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby zgłosili się do lekarza w razie pojawienia się myśli lub zachowań samobójczych.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas stosowania octanu eslikarbazepiny występują niektóre działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zawroty głowy i senność, mogące zwiększać częstość przypadkowych obrażeń.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli stosowanie produktu Zebinix ma być zakończone, zaleca się stopniowe odstawianie leku w celu zminimalizowania możliwości zwiększenia częstości napadów.

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych wysypka wystąpiła jako działanie niepożądane u 1,2% całej populacji pacjentów z padaczką, otrzymujących produkt leczniczy Zebinix. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zebinix zgłaszano przypadki pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Obrzęk naczynioruchowy w przebiegu nadwrażliwości/reakcji anafilaktycznej związanej z obrzękiem krtani może prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie octanu eslikarbazepiny i rozpocząć leczenie alternatywne.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zebinix do obrotu zgłaszano występujące podczas leczenia ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARS), w tym zespół Stevensa Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS)/toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu i prowadzić do zgonu. Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku reakcji skórnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na takie reakcje należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Zebinix i rozważyć leczenie alternatywne (stosownie do przypadku). Jeśli u pacjentów wystąpiły takie reakcje, w żadnym momencie nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zebinix u tych pacjentów.

Allel HLA-B* 1502 - w populacjach Chińczyków Han, Tajów i innych populacjach azjatyckich

Wykazano, że HLA-B*1502 u pacjentów należących do grup etnicznych Chińczyków Han i Tajów ściśle wiąże się z ryzykiem rozwoju ciężkich reakcji skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (SJS), podczas leczenia karbamazepiną. Budowa chemiczna octanu eslikarbazepiny jest podobna do budowy karbamazepiny i możliwe jest, że pacjenci z wynikiem pozytywnym oznaczenia HLA-B*1502 mogą być również zagrożeni wystąpieniem SJS po leczeniu octanem eslikarbazepiny. Częstość nosicielstwa HLA-B*1502 wynosi około 10% w populacjach Chińczyków Han i Tajów. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub związkami czynnymi o podobnej budowie chemicznej, należy zbadać, czy u pacjentów tych nie występuje taki allel. Jeśli wynik oznaczenia allelu HLA-B*1502 będzie dodatni u pacjentów o takim pochodzeniu etnicznym, stosowanie octanu eslikarbazepiny można wziąć pod uwagę, jeśli spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Z powodu częstości występowania tego allelu w innych populacjach azjatyckich (np. powyżej 15% na Filipinach i w Malesji) można rozważyć testy genetyczne w populacjach ryzyka na obecność HLA-B*1502.

Allel HLA-A*3101 - w populacjach pochodzenia europejskiego i Japończyków

Niektóre dane wskazują na związek między obecnością allelu HLA-A*3101 ze zwiększonym ryzykiem skórnych działań niepożądanych wywołanych karbamazepiną, w tym zespołu Stevensa-

Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN), osutki polekowej z eozynofilią (DRESS) lub mniej ciężkiej ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) i wysypki plamisto-grudkowej u osób pochodzenia europejskiego i japońskiego.

Częstość allelu HLA-A*3101 zmienia się znacznie między populacjami etnicznymi. Allel HLA-A*3101 w populacjach europejskich występuje z częstością 2-5% i około 10% w populacji japońskiej. Obecność allelu HLA-A*3101 może zwiększać ryzyko reakcji skórnych wywołanych karbamazepiną (przeważnie mniej ciężkich) z 5,0% w populacji ogólnej do 26,0% u pacjentów pochodzenia europejskiego, przy czym jego brak może zmniejszać ryzyko z 5,0% do 3,8%.

Brak wystarczających danych potwierdzających zalecenie badań przesiewowych w kierunku HLA-A*3101 przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub związkami o podobnej budowie chemicznej. Jeśli u pacjentów pochodzenia europejskiego lub japońskiego wynik oznaczenia allelu HLA-A*3101 był dodatni, stosowanie karbamazepiny lub związków o podobnej budowie chemicznej, można wziąć pod uwagę, jeśli spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Hiponatremia

Hiponatremię jako działanie niepożądane zgłaszano u 1,5% pacjentów leczonych produktem Zebinix. Hiponatremia jest najczęściej bezobjawowa, jednak mogą występować równocześnie takie objawy, jak nasilenie napadów padaczkowych, stany splątania, ograniczenie świadomości. Częstość występowania hiponatremii wzrastała wraz ze zwiększaniem dawki octanu eslikarbazepiny. U pacjentów z występującą wcześniej chorobą nerek prowadzącą do hiponatremii lub u pacjentów równocześnie leczonych lekami, które mogą powodować hiponatremię (np. leki moczopędne, desmopresyna, karbamazepina), należy badać stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem i podczas leczenia octanem eslikarbazepiny. Ponadto należy oznaczać stężenie sodu w surowicy, jeśli występują objawy kliniczne hiponatremii. Niezależnie od tego, należy oznaczać stężenie sodu podczas rutynowych badań laboratoryjnych. Jeśli wystąpi klinicznie istotna hiponatremia, octan eslikarbazepiny należy odstawić.

Odstęp PR

Podczas badań klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu PR u pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami, w przebiegu których może dojść do wydłużenia odstępu PR (np. małe stężenie tyroksyny, zaburzenia przewodnictwa serca) lub u pacjentów stosujących równocześnie leki, o których wiadomo, że ich stosowanie wiąże się z wydłużeniem odstępu PR.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dostosować dawkę leku w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). W związku z niewystarczającą liczbą danych nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z $CL_{CR} < 30$ ml/min.

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ dane kliniczne dotyczące stosowania leku u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami wątroby są ograniczone i brak danych dotyczących farmakokinetyki i stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, octan eslikarbazepiny należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Octan eslikarbazepiny jest w dużym stopniu przekształcany w eslikarbazepinę, która jest eliminowana głównie w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym. W badaniach *in vitro* eslikarbazepina jest słabym induktorem CYP3A4 i UDP-glukuronylo-transferazy. W warunkach *in vivo* eslikarbazepina

pobudza metabolizm leków, które są usuwane głównie w procesach metabolizmu zachodzących z udziałem CYP3A4 (np. symwastatyna). Dlatego, stosując je w połączeniu z octanem eslikarbazepiny, może być wymagane zwiększenie dawki produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie z udziałem CYP3A4. W warunkach *in vivo* eslikarbazepina może indukować metabolizm produktów leczniczych, które są usuwane głównie przez sprzęganie za pośrednictwem UDP-glukuronylo-transferaz. Podczas rozpoczynania lub przerywania stosowania produktu Zebinix lub zmiany jego dawki, może upłynąć 2 do 3 tygodni do osiągnięcia nowego poziomu aktywności enzymów. Taki okres opóźnienia należy brać pod uwagę, jeśli produkt leczniczy Zebinix stosuje się tuż przed lub równocześnie z innymi produktami leczniczymi, których dawki należy zmodyfikować podczas równoczesnego stosowania z produktem Zebinix. Eslikarbazepina działa hamująco na CYP2C19. W związku z tym mogą wystąpić interakcje podczas jednoczesnego podawania dużych dawek octanu eslikarbazepiny z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2C19 (np. fenytoina).

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Karbamazepina

W badaniach z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg raz na dobę oraz karbamazepiny w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowało zmniejszenie średnio o 32% narażenia na czynny metabolit eslikarbazepiny, najprawdopodobniej wskutek indukcji glukuronidacji. Nie stwierdzono zmiany narażenia na karbamazepinę lub jej metabolit epoksyd karbamazepiny. Na podstawie odpowiedzi osobniczej może być konieczne zwiększenie dawki octanu eslikarbazepiny stosowanego jednocześnie z karbamazepiną. Wyniki badań z udziałem pacjentów wykazały, że takie jednoczesne leczenie karbamazepiną i produktem Zebinix zwiększało ryzyko następujących działań niepożądanych: podwójnego widzenia, nieprawidłowej koordynacji i zawrotów głowy. Nie można wykluczyć ryzyka nasilenia innych swoistych działań niepożądanych powodowanych przez jednoczesne podawanie karbamazepiny i octanu eslikarbazepiny.

Fenytoina

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników równoczesne stosowanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i fenytoiny powodowało średnie zmniejszenie o 31-33% narażenia na czynny metabolit, najprawdopodobniej spowodowane indukcją sprzęgania z kwasem glukuronowym, i średnie zwiększenie o 31-35% narażenia na fenytoinę, najprawdopodobniej spowodowane hamowaniem CYP2C19. Na podstawie indywidualnej reakcji, może być konieczne zwiększenie dawki octanu eslikarbazepiny i zmniejszenie dawki fenytoiny.

Lamotrygina

Sprzęganie z kwasem glukuronowym jest głównym szlakiem metabolicznym zarówno eslikarbazepiny, jak i lamotryginy, i w związku z tym można spodziewać się interakcji. Badanie z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę, wykazało niewielkie średnie interakcje farmakokinetyczne (narażenie na lamotryginę zmniejszyło się o 15%) pomiędzy octanem eslikarbazepiny i lamotryginą i w związku z tym nie jest konieczna zmiana dawki. Niemniej jednak, w związku ze zróżnicowaniem międzyosobniczym, u niektórych pacjentów takie działanie może być klinicznie istotne.

Topiramatu

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i topiramatu nie wykazało znaczących zmian narażenia na eslikarbazepinę, ale zmniejszenie o 18% narażenia na topiramatu, najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem biodostępności topiramatu. Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Walproinian i lewetiracetam

Analiza farmakokinetyki w badaniach III fazy z udziałem dorosłych pacjentów z padaczką wskazała, że jednoczesne podawanie walproinianu lub lewetiracetamu nie zmieniało narażenia na eslikarbazepinę, ale nie sprawdzano tego w konwencjonalnych badaniach interakcji.

Okскарbazepina

Nie zaleca się równoczesnego stosowania octanu eslikarbazepiny z okskarbazepiną, ponieważ może to powodować nadmierne narażenie na czynne metabolity.

Inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne

Podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne powodowało średnie zmniejszenie odpowiednio o 37% i 42% ogólnego narażenia na lewonorgestrel i etynyloestradiol, najprawdopodobniej spowodowane indukcją CYP3A4. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne podczas leczenia produktem Zebinix i do końca bieżącego cyklu menstruacyjnego po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Symwastatyna

Badanie z udziałem zdrowych uczestników wykazało zmniejszenie średnio o 50% ogólnego narażenia na symwastatynę podczas jednoczesnego stosowania octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg raz na dobę, najprawdopodobniej z powodu indukcji CYP3A4. W przypadku jednoczesnego podawania octanu eslikarbazepiny może być wymagane zwiększenie dawki symwastatyny.

Rozuwastatyna

U zdrowych osób występowało zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej średnio wynoszące 36 - 39% w przypadku jednoczesnego podawania z octanem eslikarbazepiny w dawce 1 200 mg raz na dobę. Mechanizm takiego zmniejszenia jest nieznany, ale może wynikać z samego zakłócenia działania transportera rozuwastatyny lub w skojarzeniu z indukcją metabolizmu. Ponieważ związek między ekspozycją a aktywnością leku jest niejasny, zalecane się monitorowanie odpowiedzi na leczenie (np. poziomów cholesterolu).

Warfaryna

Jednoczesne podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i warfaryny wykazało małe (23%), ale statystycznie znaczne zmniejszenie narażenia na S-warfarynę. Nie ma to wpływu na farmakokinetykę R-warfaryny ani na krzepliwość. Niemniej jednak, w związku ze zróżnicowaniem międzypersonalnymi interakcji, podczas pierwszych tygodni po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia warfaryną i octanem eslikarbazepiny należy zwracać szczególną uwagę na monitorowanie INR.

Digoksyna

Badanie z udziałem zdrowych ochotników nie wykazało wpływu dawki 1 200 mg octanu eslikarbazepiny podawanej raz na dobę na farmakokinetykę digoksyny, co świadczy o tym, że octan eslikarbazepiny nie wywiera wpływu na transport P-glikoproteiny.

Inhibitory oksydazy monoaminowej (MAOI)

Z podobieństwa budowy octanu eslikarbazepiny do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wynika teoretyczna możliwość interakcji pomiędzy octanem eslikarbazepiny i inhibitorami oksydazy monoaminowej (MAOI).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne ryzyko związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi

Wykazano, że u potomstwa matek z padaczką stosujących leczenie przeciwpadaczkowe częstość występowania wad rozwojowych jest dwu lub trzykrotnie większa niż w ogólnej populacji, w której taki odsetek wynosi około 3%. Najczęściej zgłaszano rozszczep wargi, wady rozwojowe sercowo-naczyniowe i uszkodzenia cewy nerwowej. Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym przyjmującym leczenie przeciwpadaczkowe, a zwłaszcza kobietom planującym ciążę i kobietom w ciąży, należy udzielić specjalistycznej porady lekarskiej dotyczącej ryzyka dla płodu wynikającego zarówno z napadów drgawek, jak i leczenia przeciwpadaczkowego. Należy unikać nagłego przerywania

stosowania leku przeciwpadaczkowego, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia drgawek, co może mieć poważne konsekwencje zarówno dla kobiety, jak i dla nienarodzonego dziecka. W leczeniu padaczki w okresie ciąży preferowana jest monoterapia, gdy to możliwe, ponieważ terapia wieloma lekami przeciwpadaczkowymi może wiązać się z większym niż monoterapia ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych, w zależności od stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

Obserwowano zaburzenia rozwoju neurologicznego u dzieci matek z padaczką stosujących leczenie przeciwpadaczkowe. Brak dostępnych danych dotyczących tego ryzyka dla octanu eslikarbazepiny.

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia octanem eslikarbazepiny. Octan eslikarbazepiny niekorzystnie oddziałuje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Dlatego podczas stosowania leku i do końca bieżącego cyklu miesięczkowego po zakończeniu jego przyjmowania należy stosować alternatywną, skuteczną i bezpieczną metodę antykoncepcji. Kobietom w wieku rozrodczym należy udzielić porady dotyczącej innych skutecznych metod antykoncepcji. Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (taką jak wkładka wewnątrzmaciczna) lub dwie uzupełniające się formy antykoncepcji, w tym metodę barierową. Przy wyborze metody antykoncepcyjnej należy w każdym przypadku ocenić indywidualne okoliczności, włączając pacjentkę do dyskusji.

Ryzyko związane z octanem eslikarbazepiny

Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących stosowania octanu eslikarbazepiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz Płodność, punkt 5.3). Ryzyko u ludzi (w tym ryzyko poważnych wad wrodzonych, zaburzeń rozwoju neurologicznego i innego toksycznego wpływu na rozród) jest nieznane.

Nie należy stosować octanu eslikarbazepiny w okresie ciąży, chyba że po dokładnym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia uzna się, że korzyści przewyższają ryzyko.

Jeśli pacjentka leczona octanem eslikarbazepiny zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę, należy uważnie ponownie ocenić stosowanie produktu Zebinix. Zaleca się stosowanie minimalnej skutecznej dawki i monoterapii zawsze, jeśli jest to możliwe, przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży. Pacjentkę należy poinformować o możliwości zwiększonego ryzyka wad rozwojowych i możliwości przeprowadzenia prenatalnych badań przesiewowych.

Monitorowanie i zapobieganie

Leki przeciwpadaczkowe mogą przyczyniać się do niedoboru kwasu foliowego, co może sprzyjać nieprawidłowemu rozwojowi płodu. Przed zajściem w ciążę i podczas ciąży zaleca się podawanie kwasu foliowego. Ponieważ nie potwierdzono skuteczności takiego uzupełniania, można zaproponować specjalistyczną diagnostykę prenatalną również kobietom przyjmującym kwas foliowy.

Noworodki

U noworodków notowano zaburzenia krzepliwości, spowodowane stosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Jako środek ostrożności, należy profilaktycznie podawać witaminę K1 matce - podczas kilku ostatnich tygodni ciąży i noworodkowi - po urodzeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy octan eslikarbazepiny przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie eslikarbazepiny do mleka samic. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka zagrażającego dziecku karmionemu piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia octanem eslikarbazepiny.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu octanu eslikarbazepiny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie płodności po leczeniu octanem eslikarbazepiny (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zebinix wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy, senność lub zaburzenia widzenia, szczególnie na początku leczenia. W związku z tym należy ostrzec pacjentów, że lek może powodować upośledzenie ich fizycznych i (lub) psychicznych zdolności koniecznych do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia pojazdów i nie powinni wykonywać takich czynności dopóki nie zostanie ustalone, że lek nie ma na nich takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych (terapia wspomagająca i monoterapia) 2434 pacjentów z napadami częściowymi leczono octanem eslikarbazepiny (1983 dorosłych pacjentów i 451 dzieci i młodzieży) i u 51% tych pacjentów występowały działania niepożądane.

Działania niepożądane były zwykle łagodne lub umiarkowane i występowały głównie w początkowych tygodniach leczenia octanem eslikarbazepiny.

Zagrożeniami zidentyfikowanymi dla produktu Zebinix są głównie działania niepożądane związane z klasą leku, zależne od dawki. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach terapii wspomagającej z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem dorosłych pacjentów z padaczką oraz w badaniu monoterapii z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, porównującym octan eslikarbazepiny z karbamazepiną o kontrolowanym uwalnianiu, były zawroty głowy, senność, ból głowy i nudności. Większość działań niepożądanych zgłaszano u <3% pacjentów w każdej z leczonych grup.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zebinix do obrotu zgłaszano występujące podczas leczenia ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARS), w tym zespół Stevensa Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS)/toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z octanem eslikarbazepiny, zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu po obrotu, są wymienione w tabeli poniżej.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1: Reakcje niepożądane ujawniające się podczas leczenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zebinix w badaniach klinicznych i programach nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	

Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia, zmniejszenie apetytu	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie, hipochloremia	Zespół przypominający zespół nieadekwatnego wydzielania ADH, z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak letarg, nudności, zawroty głowy, zmniejszenie osmolalności surowicy (krwi), wymioty, bóle głowy, stany splątania lub inne objawy neurologiczne .
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Zaburzenia psychotyczne, apatia, depresja, nerwowość, pobudzenie, drażliwość, brak możliwości skupienia uwagi lub nadmierna aktywność, stan splątania, wahania nastroju, płacz, opóźnienie psychomotoryczne, lęk	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność	Ból głowy, zaburzenia uwagi, drżenie, ataksja, zaburzenia równowagi	Zaburzenia koordynacji, zaburzenia pamięci, zanik pamięci, nadmierna potrzeba snu, uspokojenie, afazja, nieprawidłowe odczucia, dystonia, letarg, omamy węchowe, zespół mózdkowy, napady padaczkowe, neuropatia obwodowa, oczopląs, zaburzenia mowy, upośledzenie wymowy, uczucie pieczenia, parestezje, migrena	
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	Zaburzenia widzenia, oscylopsja, zaburzenia ruchów obu gałek ocznych, przekrwienie oczu	

Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niedosłuch, szumy uszne	
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, bradykardia	
Zaburzenia naczyń			Nadciśnienie (w tym przełom nadciśnieniowy), niedociśnienie, podciśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie twarzy, obwodowe uczucie zimna	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa, ból w klatce piersiowej	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, biegunka	Zaparcia, dyspepsja, zapalenie żołądka, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w obrębie brzucha, wzdęcie brzucha, zapalenie dziąseł, smoliste stolce, ból zęba	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynności wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Łysienie, suchość skóry, nadmierne pocenie się, rumień, zaburzenia skóry, świąd, alergiczne zapalenie skóry	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, zaburzenia metabolizmu kostnego, osłabienie mięśni, bóle kończyn	
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych			Zakażenie dróg moczowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, zaburzenia chodu, astenia,	Złe samopoczucie, dreszcze, obrzęk obwodowy	

Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Obniżenie ciśnienia krwi, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi, obniżenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia chlorków we krwi, zwiększenie stężenia osteokalcyny, zmniejszenie hematokrytu, obniżenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Toksyczność leku, upadki, oparzenie termiczne	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia oka i układu nerwowego

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów równocześnie leczonych karbamazepiną i octanem eslikarbazepiny obserwowano następujące działania niepożądane: podwójne widzenie (11,4% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 2,4% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny), nieprawidłową koordynację (6,7% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 2,7% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny) i zawroty głowy (30,0% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 11,5% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny), patrz punkt 4.5.

Odstęp PR

Stosowanie octanu eslikarbazepiny wiąże się ze zwiększeniem odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z wydłużeniem odstępu PR (np. blok AV, omdlenia, bradykardia).

Działania niepożądane związane z klasą leków

Rzadko występujące działania niepożądane, takie jak zahamowanie czynności szpiku kostnego, reakcje anafilaktyczne, tocień rumieniowaty układowy lub poważne zaburzenia rytmu serca, nie wystąpiły podczas badań oceniających leczenie padaczki octanem eslikarbazepiny, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Niemniej jednak takie działania notowano podczas stosowania oksykabazepiny i dlatego nie można wykluczyć ich wystąpienia po leczeniu octanem eslikarbazepiny.

Odnotowano przypadki zmniejszonej gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozy i złamań u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu strukturalnie podobnymi lekami przeciwpadaczkowymi — karbamazepiną i oksarbazepiną. Nie zidentyfikowano mechanizmu wpływu tych leków na metabolizm tkanki kostnej.

Dzieci i młodzież

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z napadami częściowymi (238 pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny i 189 pacjentów otrzymujących placebo), u 35,7% pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny i 19% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły działania niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny były: podwójne widzenie (5,0%), senność (8,0%) i wymioty (4,6%).

Profil zdarzeń niepożądanych octanu eslikarbazepiny jest na ogół podobny w różnych grupach wiekowych. W grupie wiekowej 6–11 lat najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi u ponad dwóch pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny były: podwójne widzenie (9,5%), senność (7,4%), zawroty głowy (6,3%), drgawki (6,3%) i nudności (3,2%); w grupie wiekowej 12–18 lat — senność (7,4%), wymioty (4,2%), podwójne widzenie (3,2%) i zmęczenie (3,2%). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zebinix u dzieci w wieku do 6 lat.

Profil bezpieczeństwa octanu eslikarbazepiny był na ogół podobny u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, z wyjątkiem pobudzenia (częste 1,3%) i bólu brzucha (częste 2,1%), które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych. Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, astenia, zaburzenia chodu, drżenie, ataksja, zaburzenia równowagi, niewyraźne widzenie, biegunka, wysypka i hiponatremia występowały rzadziej u dzieci niż u dorosłych. Alergiczne zapalenie skóry (niezbyt częste 0,8%) zgłaszano tylko u dzieci i młodzieży.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w populacji dzieci i młodzieży, uzyskane z prowadzonych metodą otwartej próby rozszerzeń badania fazy III, były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu i nie zawierały nowych niepokojących informacji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem poprzez krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy obserwowane po przedawkowaniu octanu eslikarbazepiny głównie dotyczą ośrodkowego układu nerwowego (np. napady padaczkowe wszystkich rodzajów, stan padaczkowy) i zaburzeń serca (np. zaburzenia rytmu serca). Brak znanego swoistego antidotum. Należy stosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie konieczności metabolity octanu eslikarbazepiny można skutecznie usunąć za pomocą hemodializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne karboksamidu, kod ATC: N03AF04.

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania octanu eslikarbazepiny nie jest znany. Niemniej jednak badania elektrofizjologiczne *in vitro* wskazują, że zarówno octan eslikarbazepiny, jak i jego metabolity stabilizują nieaktywny stan kanałów sodowych zależnych od potencjału, uniemożliwiając ich powrót do stanu czynnego i tym samym zapobiegając seryjnym wyładowaniom neuronów.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Octan eslikarbazepiny i jego czynne metabolity zapobiegają występowaniu napadów padaczkowych w modelach nieklinicznych, co wskazuje na skuteczność działania przeciwdrgawkowego u ludzi. Octan eslikarbazepiny u ludzi działa farmakologicznie głównie za pośrednictwem czynnego metabolitu eslikarbazepiny.

Skuteczność kliniczna

Dorośli

Skuteczność octanu eslikarbazepiny stosowanego w terapii wspomagającej wykazano w czterech badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W badaniu poddano randomizacji 1703 dorosłych pacjentów z padaczką z napadami częściowymi, oporną na leczenie jednym do trzech leków przeciwpadaczkowych. W badaniach tych nie stosowano w skojarzeniu okskarbazepiny ani felbamatu. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 400 mg (tylko w badaniach -301 i -302), 800 mg i 1 200 mg, raz na dobę. Dawki octanu eslikarbazepiny 800 mg raz na dobę i 1 200 mg raz na dobę były znamienne bardziej skuteczne niż placebo w zmniejszaniu częstości napadów w 12-tygodniowym okresie leczenia podtrzymującego. Odsetek pacjentów ze zmniejszoną o $\geq 50\%$ (1581 analizowanych) częstością napadów padaczkowych w badaniach III fazy wynosił 19,3% po zastosowaniu placebo, 20,8% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 400 mg, 30,5% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 800 mg i 35,3% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 1 200 mg na dobę.

Skuteczność octanu eslikarbazepiny w monoterapii wykazano w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu), z udziałem 815 poddanych randomizacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanymi częściowymi napadami padaczkowymi. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 800 mg, 1200 mg i 1600 mg, podawanych raz na dobę. Dawki porównawczej substancji czynnej, karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu, to 200 mg, 400 mg i 600 mg, podawane dwa razy na dobę. Wszystkich pacjentów przydzielono losowo do najniższego poziomu dawki i dopiero gdy u pacjenta wystąpiły drgawki, zwiększano dawkę do wartości z następnego poziomu. Spośród 815 pacjentów poddanych randomizacji 401 pacjentów było leczonych octanem eslikarbazepiny raz na dobę [271 pacjentów (67,6%) pozostało przy dawce 800 mg, 70 pacjentów (17,5%) pozostało przy dawce 1200 mg, a 60 pacjentów (15,0%) było leczonych dawką 1600 mg]. W pierwszorzędowej analizie skuteczności, w której osoby rezygnujące uznawano za osoby niereagujące, za osoby wolne od napadów padaczkowych uznano 71,1% pacjentów w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny i 75,6% pacjentów w grupie otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu podczas 26-tygodniowego okresu oceny (średnia różnica ryzyka -4,28%, 95% przedział ufności: [-10,30; 1,74]. Efekt leczenia, obserwowany podczas 26-tygodniowego okresu oceny, utrzymywał się przez 1 rok leczenia, u 64,7% pacjentów w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny i 70,3% pacjentów w grupie otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu sklasyfikowanych jako wolne od napadów padaczkowych (średnia różnica ryzyka -5,46%, 95% przedział ufności: [-11,88; 0,97]. W analizie niepowodzenia leczenia (ryzyko wystąpienia napadów) w oparciu o analizę czasu do wystąpienia zdarzenia (analiza Kaplana-Meiera i regresja Coxa) estymator Kaplana-Meiera ryzyka wystąpienia napadów na koniec okresu oceny wynosił 0,06 dla karbamazepiny i 0,12 dla octanu eslikarbazepiny, a na koniec roku 1 z dodatkowym zwiększonym ryzykiem do 0,11 dla karbamazepiny i 0,19 dla octanu eslikarbazepiny ($p=0,0002$).

Po 1 roku prawdopodobieństwo wycofania się pacjentów z leczenia z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności wynosiło 0,26 dla octanu eslikarbazepiny i 0,21 dla karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu.

Skuteczność octanu eslikarbazepiny po zmianie na monoterapię oceniano w 2 prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach z randomizowaną grupą kontrolną, z udziałem 365 dorosłych pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 1200 mg i 1600 mg, podawanych raz na dobę. Częstości występowania napadów padaczkowych podczas całego 10-tygodniowego okresu monoterapii wynosiły odpowiednio 7,6% (1600 mg) i 8,3% (1200 mg) w jednym badaniu i 10,0% (1600 mg) i 7,4% (1200 mg) w drugim badaniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu eslikarbazepiny, jako leczenia wspomagającego w częściowych napadach padaczkowych u pacjentów w podeszłym wieku, oceniano w jednym badaniu bez grupy kontrolnej, trwającym 26 tygodni, u 72 pacjentów (w wieku ≥ 65 lat). Dane wykazują, że

częstość występowania działań niepożądanych u tych pacjentów (65,3%) jest podobna, jak w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badań padaczki prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (66,8%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (12,5% pacjentów), senność (9,7%), zmęczenie, drgawki i hiponatriemia (po 8,3%), zapalenie nosogardzieli (6,9%) i infekcja górnego odcinka dróg oddechowych (5,6%). W sumie 50 z 72 pacjentów rozpoczynających badanie ukończyło 26 tygodniowy okres leczenia, co odpowiada wskaźnikowi retencji 69,4% (informacje dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, patrz punkt 4.2). Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące schematu monoterapii w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Tylko niewielu pacjentów (N=27) w wieku powyżej 65 lat leczono octanem eslikarbazepiny w badaniu monoterapii.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu eslikarbazepiny, jako leczenia wspomagającego w częściowych napadach padaczkowych u dzieci oceniano w jednym badaniu fazy II z udziałem dzieci w wieku 6–16 lat (N=123) oraz jednym badaniu fazy III u dzieci w wieku 2–18 lat (N=304). Obydwa badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z leczeniem podtrzymującym trwającym, odpowiednio, 8 tygodni (badanie 208) i 12 tygodni (badanie 305). Badanie 208 obejmowało 2 dodatkowe, kolejne, długoterminowe rozszerzenia badania prowadzone metodą otwartej próby (1 rok w części II i 2 lata w części III), a badanie 305 obejmowało 4 kolejne długoterminowe okresy rozszerzenia prowadzone metodą otwartej próby (1 rok w częściach II, III i IV oraz 2 lata w części V). Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 20 i 30 mg/kg/dobę, do maksymalnie 1200 mg/dobę. Dawka docelowa wynosiła 30 mg/kg/dobę w badaniu 208 oraz 20 mg/kg/dobę w badaniu 305. Dawki można było dostosowywać na podstawie tolerancji i odpowiedzi na leczenie.

W podwójnie zaślepionym okresie badania fazy II ocena skuteczności stanowiła drugorzędowy cel badania. Średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych od punktu wyjściowego do okresu leczenia podtrzymującego było statystycznie (p<0,001) wyższe gdy stosowano octan eslikarbazepiny (-34,8%) niż podczas stosowania placebo (-13,8%). Na leczenie odpowiedziało (zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów padaczkowych o $\geq 50\%$) 42 pacjentów (50,6%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny wobec 10 pacjentów (25%) w grupie otrzymującej placebo, co dało statystycznie różnicę (p=0,009).

W podwójnie zaślepionym okresie badania fazy III średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych było inne gdy stosowano octan eslikarbazepiny (-18,1% od wartości wyjściowej) niż podczas stosowania placebo (-8,6% od wartości wyjściowej), ale nie było to statystycznie istotne (p=0,2490). Na leczenie odpowiedziało (zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów padaczkowych o $\geq 50\%$) 41 pacjentów (30,6%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny wobec 40 pacjentów (31,0%) w grupie otrzymującej placebo, co dało nieistotną różnicę (p=0,9017). Przeprowadzono analizę podgrup *post-hoc* ze stratyfikacją według wieku i dla wieku powyżej 6 lat oraz według dawki. Wśród dzieci w wieku powyżej 6 lat, 36 pacjentów (35,0%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny odpowiedziało na leczenie wobec 29 pacjentów (30,2%) w grupie otrzymującej placebo (p=0,4759), a średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych było wyższe w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny niż w przypadku stosowania placebo (-24,4% wobec -10,5%); jednak różnica wynosząca 13,9% nie była istotna statystycznie (p=0,1040). W badaniu 305 dawkę zwiększono do maksymalnej (30 mg/kg/dobę) u ogółem 39% pacjentów. Wśród nich, po wykluczeniu pacjentów w wieku do 6 lat, na leczenie odpowiedziało 14 (48,3%) i 11 (30,6%) pacjentów w grupie otrzymującej, odpowiednio, octan eslikarbazepiny i placebo (p=0,1514). Choć moc tej analizy podgrup *post-hoc* jest ograniczona, dane sugerują zależność od wieku i dawki zwiększenie nasilenia działania.

W kolejnym 1-letnim rozszerzeniu prowadzonym metodą otwartej próby (część II) badania fazy III (populacja ITT N = 225) całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 46,7% (ze stałym zwiększeniem od 44,9% (tygodnie 1-4) do 57,5% (tygodnie >40)). Całkowita mediana standaryzowanej częstości napadów padaczkowych wynosiła 6,1 (zmniejszenie z 7,0 (tygodnie 1-4) do 4,0 (tygodnie >40)), co

prowadziło do mediany względnej zmiany w porównaniu z okresem wyjściowym wynoszącej -46,7%). Mediana względnej zmiany była większa w poprzedniej grupie placebo (-51,4%) niż w poprzedniej grupie ESL (-40,4%). Odsetek pacjentów z zaostrzeniem (zwiększenie o $\geq 25\%$) w porównaniu z okresem wyjściowym wynosił 14,2%.

W kolejnych trzech rozszerzeniach badania, prowadzonych metodą otwartej próby (populacja ITT N = 148) całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 26,6% w porównaniu do wyjściowych części III-V (tzn. ostatnich 4 tygodni w części II). Całkowita mediana standaryzowanej częstości napadów padaczkowych wynosiła 2,4 (co prowadziło do mediany względnej zmiany w stosunku do wyjściowej części III-V wynoszącej -22,9%). Ogólna mediana względnego zmniejszenia w części I była większa u pacjentów leczonych ESL (-25,8%) niż u pacjentów leczonych placebo (-16,4%). Ogólny odsetek pacjentów z zaostrzeniem (zwiększenie $\geq 25\%$) w porównaniu z wyjściowymi częściami III-V wynosił 25,7%.

Spośród 183 pacjentów, którzy ukończyli części I i II badania, do części III włączono 152 pacjentów. Spośród nich 65 pacjentów otrzymywało ESL, a 87 pacjentów otrzymywało placebo podczas podwójnie zaślepionej części badania. Prowadzone metodą otwartej próby leczenie ESL ukończyło w części V 14 pacjentów (9,2%). Najczęstszą przyczyną wycofania się z badania w dowolnej części badania była prośba sponsora (30 pacjentów w części III [19,7% pacjentów, którzy byli włączeni do części III], 9 w części IV [9,6% pacjentów, którzy byli włączeni do części IV] oraz 43 w części V [64,2% pacjentów, którzy byli włączeni do części V]).

Biorąc pod uwagę ograniczenia danych uzyskanych z niekontrolowanych badań prowadzonych metodą otwartej próby, w prowadzonych metodą otwartej próby częściach badania utrzymano ogólnie długoterminową odpowiedź na octan eslikarbazepiny.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zebinix w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu padaczki z częściowymi napadami padaczkowymi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Octan eslikarbazepiny jest w dużym stopniu przekształcany w eslikarbazepinę. Stężenia octanu eslikarbazepiny w osoczu zwykle pozostają poniżej progu oznaczalności po podaniu doustnym. Wartość C_{max} eslikarbazepiny jest osiągana 2 do 3 godziny po podaniu dawki (t_{max}). Można zakładać dużą biodostępność, ponieważ ilość metabolitów odzyskanych w moczu odpowiada ponad 90% dawki octanu eslikarbazepiny.

Biodostępność (AUC i C_{max}) dla eslikarbazepiny podawanej doustnie w postaci rozkruszonej tabletki wymieszanej z musem jabłkowym i podawanej z wodą oraz podawanej jako cała tabletka jest porównywalna.

Dystrybucja

Wiązanie eslikarbazepiny z białkami osocza jest względnie małe ($<40\%$) i nie zależy od stężenia leku. Badania *in vitro* wykazały, że warfaryna, diazepam, digoksyna, fenytoina ani tolbutamid nie wpływały istotnie na wiązanie z białkami osocza. Eslikarbazepina nie miała istotnego wpływu na wiązanie warfaryny, diazepamu, digoksyny, fenytoiny i tolbutamidu.

Metabolizm

Octan eslikarbazepiny jest szybko i w dużym stopniu metabolizowany do głównego czynnego metabolitu, eslikarbazepiny, w procesie hydrolizy podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Stężenie stacjonarne w osoczu występuje po 4-5 dniach podawania raz na dobę, zgodnie z efektywnym okresem półtrwania, wynoszącym 20-24 h. W badaniach u zdrowych ochotników i

dorosłych pacjentów z padaczką wyznaczony okres półtrwania wynosił odpowiednio 10-20 h. i 13-20 h. Mniej ważne, występujące w osoczu metabolity o wykazanej aktywności, to R-likarbazepina i okskarbazepina oraz sprzężone z kwasem glukuronowym: octan eslikarbazepiny, eslikarbazepina, R-likarbazepina i okskarbazepina.

Octan eslikarbazepiny nie wpływa na metabolizm ani klirens eslikarbazepiny.

Eslikarbazepina jest słabym induktorem CYP3A4 i wykazuje właściwości hamujące względem CYP2C19 (jak podano w punkcie 4.5).

Podczas badań eslikarbazepiny, przeprowadzonych na świeżych hepatocytach ludzkich, obserwowano umiarkowaną indukcję sprzęgania z kwasem glukuronowym, zachodzącą za pośrednictwem UGT1A1.

Eliminacja

Metabolity octanu eslikarbazepiny są eliminowane z krążenia ogólnego głównie w procesie wydalania przez nerki w postaci niezmienionej i sprzężonej z kwasem glukuronowym. Łącznie eslikarbazepina i jej glukuronid stanowią ponad 90% wszystkich metabolitów wydalaných w moczu, około dwie trzecie w postaci niezmienionej i jedna trzecia w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka octanu eslikarbazepiny ma u zdrowych ochotników i u pacjentów przebieg liniowy i wprost proporcjonalny do dawki w zakresie 400-1 200 mg.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Profil farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny jest niezmieniony u pacjentów w podeszłym wieku z klirensem kreatyniny >60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Metabolity octanu eslikarbazepiny są eliminowane z krążenia ogólnego głównie w procesie wydalania przez nerki. Badanie z udziałem dorosłych pacjentów z łagodnym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek wykazało, że klirens leku zależy od czynności nerek. Podczas leczenia produktem Zebinix zaleca się zmianę dawki u pacjentów, dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat) z klirensem kreatyniny <60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Nie zaleca się stosowania octanu eslikarbazepiny u dzieci w wieku 2–6 lat. W tym wieku swoista aktywność procesu eliminacji nie osiąga jeszcze dojrzałości.

Hemodializa usuwa z osocza metabolity octanu eslikarbazepiny.

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetykę i metabolizm octanu eslikarbazepiny oceniano u zdrowych ochotników i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby po wielokrotnym podaniu dawki doustnej.

Umiarkowane zaburzenie czynności wątroby nie wpływa na farmakokinetykę octanu eslikarbazepiny. Nie zaleca się zmiany dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Nie oceniano farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Płeć

Badania na zdrowych ochotnikach wykazały, że farmakokinetyka octanu eslikarbazepiny nie zależy od płci.

Dzieci i młodzież

Podobnie jak w przypadku dorosłych, octan eslikarbazepiny jest intensywnie przekształcany do eslikarbazepiny. Po podaniu doustnym stężenia octanu eslikarbazepiny w osoczu zazwyczaj utrzymują się poniżej granicy oznaczania. C_{max} eslikarbazepiny jest osiągane w ciągu 2–3 godzin po podaniu dawki leku (t_{max}). Wykazano, że masa ciała wpływa na objętość dystrybucji i klirens. Oprócz tego nie można wykluczyć roli wieku, niezależnie od masy ciała, w odniesieniu do klirensu octanu eslikarbazepiny, zwłaszcza w grupie dzieci najmłodszych (2–6 lat).

Dzieci w wieku 6 lat i poniżej

Farmakokinetyka populacyjna wskazuje, że w podgrupie dzieci w wieku 2–6 lat do uzyskania ekspozycji odpowiadających dawkom leczniczym wynoszącym 20 i 30 mg/kg/dobę u dzieci w wieku powyżej 6 lat trzeba zastosować dawki wynoszące, odpowiednio, 27,5 mg/kg/dobę oraz 40 mg/kg/dobę.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Farmakokinetyka populacyjna wskazuje, że porównywalną ekspozycję na eslikarbazepiny uzyskuje się w zakresie dawek, odpowiednio, 20-30 mg/kg/dobę u dzieci w wieku powyżej 6 lat i dorosłych w zakresie dawek 800-1200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowane podczas badań reakcje niepożądane występowały u zwierząt po narażeniu na stężenia znacznie mniejsze niż występujące po podaniu dawek leczniczych eslikarbazepiny (głównego i farmakologicznie czynnego metabolitu octanu eslikarbazepiny). W związku z tym nie ustalono marginesów bezpieczeństwa na podstawie porównania narażenia.

Potwierdzono nefrotoksyczność w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów, ale nie obserwowano jej w badaniach na myszach lub psach i wyniki te są zgodne z zaostrożeniem samoistnej przewlekłej postępującej nefropatii u tego gatunku.

Hipertrofię środkowej części zrazików wątroby obserwowano w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy i szczurów oraz obserwowano zwiększoną częstość guzów wątroby w badaniu działania rakotwórczego na myszach. Takie odkrycia są zgodne z indukcją wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działania takiego nie obserwowano u pacjentów stosujących octan eslikarbazepiny.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniach obejmujących wielokrotne podawanie leku u młodych psów profil toksyczności był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt. W trwającym 10 miesięcy badaniu obejmującym podawanie wysokich dawek leku samicom przy poziomach ekspozycji niższych niż kliniczne poziomy ekspozycji na eslikarbazepiny u dzieci obserwowano zmniejszenie zawartości składników mineralnych w kościach i (lub) gęstości mineralnej kości kręgów lędźwiowych i (lub) kości udowej.

Badania genotoksyczności octanu eslikarbazepiny nie wykazują szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U samic szczurów obserwowano zmniejszenie płodności; zmniejszenie wskaźników implantacji i liczby żywych zarodków w badaniu płodności myszy może również wskazywać na możliwość wpływu na płodność kobiet, jednak nie oceniano liczby ciałek żółtych. Octan eslikarbazepiny nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani królików, ale powodował wady szkieletu u myszy. W badaniach obejmujących podawanie dawek toksycznych samicom myszy, szczurów i królików obserwowano opóźnienie kostnienia, zmniejszenie masy płodów oraz wzrost liczby drobnych wad szkieletu i trzewi. W badaniach około-/poporodowych u myszy i szczurów obserwowano opóźnienie rozwoju płciowego w pokoleniu F1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K 29/32
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium umieszczane w tekturowych pudełkach zawierających 20 lub 60 tabletek.

Butelki HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, umieszczane w tekturowych pudełkach zawierających 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/514/021-023

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 styczeń 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 400 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 400 mg octanu eslikarbazepiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki z wytłoczonym napisem „ESL 400” po jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie, o średnicy 11 mm. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zebinix jest wskazany jako:

- monoterapia w leczeniu częściowych napadów padaczkowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką;
- lek uzupełniający u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt leczniczy Zebinix można przyjmować w monoterapii lub dodany do istniejącego leczenia przeciwdrgawkowego. Zalecaną dawkę początkową 400 mg raz na dobę należy zwiększyć do 800 mg raz na dobę po jednym lub dwóch tygodniach leczenia. Na podstawie indywidualnej reakcji, dawkę można zwiększyć do 1 200 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów, stosujących ten produkt leczniczy w monoterapii, korzystne może być przyjmowanie dawki 1600 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, jeśli nie występuje u nich zaburzenie czynności nerek. Ze względu na bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania w monoterapii 1600 mg u osób w podeszłym wieku dawka ta nie jest zalecana dla tej populacji.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat, z zaburzeniami czynności nerek i dostosować dawkę w zależności od klirensu kreatyniny (CL_{CR}) w następujący sposób:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: nie jest konieczna modyfikacja dawki;
- $CL_{CR} 30$ - 60 ml/min: dawkę początkową 200 mg (lub 5 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat) raz na dobę lub 400 mg (lub 10 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat) podaje się co drugi dzień przez

- 2 tygodnie, a następnie dawkę 400 mg raz na dobę (lub 10 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat). Jednak na podstawie indywidualnej reakcji dawkę można zwiększyć;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: w związku z niewystarczającą liczbą danych nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Nie oceniano farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2) i dlatego u tych pacjentów nie zaleca się stosowania tego leku.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/kg/dobę raz na dobę. Dawkę należy zwiększać co tydzień lub co dwa tygodnie o 10 mg/kg/dobę, do maksymalnie 30 mg/kg/dobę, na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Maksymalna dawka to 1200 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Dzieci o masie ciała wynoszącej ≥ 60 kg

Dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 60 kg powinny otrzymywać taką samą dawkę leku, jak dorośli.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zebinix u dzieci w wieku do 6 lat. Dostępne obecnie dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Zebinix można przyjmować z posiłkiem lub oddzielnie.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, tabletki można bezpośrednio przed zastosowaniem rozkruszyć i wymieszać z wodą lub miękkimi pokarmami, takimi jak mus jabłkowy, i podać doustnie.

Zmiana preparatów

Na podstawie porównawczych danych dotyczących biodostępności dla produktów leczniczych w postaci tabletek i zawiesiny doustnej można dokonać zmiany leczenia pacjentów z jednej postaci produktu leczniczego na drugą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne karboksamidu (np. karbamazepina, okskarbazepina) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów, u których stosowano w kilku wskazaniach substancje czynne o działaniu przeciwpadaczkowym, zgłaszano myśli samobójcze lub zachowania samobójcze. Meta-analiza randomizowanych badań leków przeciwpadaczkowych prowadzonych z grupą kontrolną również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli lub zachowań samobójczych. Mechanizm takiego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka podczas stosowania octanu eslikarbazepiny. Dlatego należy obserwować, czy u pacjentów nie pojawiają się myśli i zachowania samobójcze i rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy poradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby zgłosili się do lekarza w razie pojawienia się myśli lub zachowań samobójczych.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas stosowania octanu eslikarbazepiny występują niektóre działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zawroty głowy i senność, mogące zwiększać częstość przypadkowych obrażeń.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli stosowanie produktu Zebinix ma być zakończone, zaleca się stopniowe odstawianie leku w celu zminimalizowania możliwości zwiększenia częstości napadów.

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych wysypka wystąpiła jako działanie niepożądane u 1,2% całej populacji pacjentów z padaczką, otrzymujących produkt leczniczy Zebinix. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zebinix zgłaszano przypadki pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Obrzęk naczynioruchowy w przebiegu nadwrażliwości/reakcji anafilaktycznej związanej z obrzękiem krtani może prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie octanu eslikarbazepiny i rozpocząć leczenie alternatywne.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zebinix do obrotu zgłaszano występujące podczas leczenia ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARS), w tym zespół Stevensa Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS)/toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu i prowadzić do zgonu. Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku reakcji skórnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na takie reakcje należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Zebinix i rozważyć leczenie alternatywne (stosownie do przypadku). Jeśli u pacjentów wystąpiły takie reakcje, w żadnym momencie nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zebinix u tych pacjentów.

Allel HLA-B* 1502 - w populacjach Chińczyków Han, Tajów i innych populacjach azjatyckich

Wykazano, że HLA-B*1502 u pacjentów należących do grup etnicznych Chińczyków Han i Tajów ściśle wiąże się z ryzykiem rozwoju ciężkich reakcji skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (SJS), podczas leczenia karbamazepiną. Budowa chemiczna octanu eslikarbazepiny jest podobna do budowy karbamazepiny i możliwe jest, że pacjenci z wynikiem pozytywnym oznaczenia HLA-B*1502 mogą być również zagrożeni wystąpieniem SJS po leczeniu octanem eslikarbazepiny. Częstość nosicielstwa HLA-B*1502 wynosi około 10% w populacjach Chińczyków Han i Tajów. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub związkami czynnymi o podobnej budowie chemicznej, należy zbadać, czy u pacjentów tych nie występuje taki allel. Jeśli wynik oznaczenia allelu HLA-B*1502 będzie dodatni u pacjentów o takim pochodzeniu etnicznym, stosowanie octanu eslikarbazepiny można wziąć pod uwagę, jeśli spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Z powodu częstości występowania tego allelu w innych populacjach azjatyckich (np. powyżej 15% na Filipinach i w Malezji) można rozważyć testy genetyczne w populacjach ryzyka na obecność HLA-B*1502.

Allel HLA-A*3101 - w populacjach pochodzenia europejskiego i Japończyków

Niektóre dane wskazują na związek między obecnością allelu HLA-A*3101 ze zwiększonym ryzykiem skórnych działań niepożądanych wywołanych karbamazepiną, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN), osutki polekowej z eozynofilią (DRESS) lub mniej ciężkiej ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) i wysypki plamisto-grudkowej u osób pochodzenia europejskiego i japońskiego.

Częstość allelu HLA-A*3101 zmienia się znacznie między populacjami etnicznymi. Allel HLA-A*3101 w populacjach europejskich występuje z częstością 2-5% i około 10% w populacji japońskiej. Obecność allelu HLA-A*3101 może zwiększać ryzyko reakcji skórnych wywołanych karbamazepiną (przeważnie mniej ciężkich) z 5,0% w populacji ogólnej do 26,0% u pacjentów pochodzenia europejskiego, przy czym jego brak może zmniejszać ryzyko z 5,0% do 3,8%.

Brak wystarczających danych potwierdzających zalecenie badań przesiewowych w kierunku HLA-A*3101 przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub związkami o podobnej budowie chemicznej. Jeśli u pacjentów pochodzenia europejskiego lub japońskiego wynik oznaczenia allelu HLA-A*3101 był dodatni, stosowanie karbamazepiny lub związków o podobnej budowie chemicznej, można wziąć pod uwagę, jeśli spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Hiponatremia

Hiponatremię jako działanie niepożądane zgłaszano u 1,5% pacjentów leczonych produktem Zebinix. Hiponatremia jest najczęściej bezobjawowa, jednak mogą występować równocześnie takie objawy, jak nasilenie napadów padaczkowych, stany splątania, ograniczenie świadomości. Częstość występowania hiponatremii wzrastała wraz ze zwiększaniem dawki octanu eslikarbazepiny. U pacjentów z występującą wcześniej chorobą nerek prowadzącą do hiponatremii lub u pacjentów równocześnie leczonych lekami, które mogą powodować hiponatremię (np. leki moczopędne, desmopresyna, karbamazepina), należy badać stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem i podczas leczenia octanem eslikarbazepiny. Ponadto należy oznaczać stężenie sodu w surowicy, jeśli występują objawy kliniczne hiponatremii. Niezależnie od tego, należy oznaczać stężenie sodu podczas rutynowych badań laboratoryjnych. Jeśli wystąpi klinicznie istotna hiponatremia, octan eslikarbazepiny należy odstawić.

Odstęp PR

Podczas badań klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu PR u pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami, w przebiegu których może dojść do wydłużenia odstępu PR (np. małe stężenie tyroksyny, zaburzenia przewodnictwa serca) lub u pacjentów stosujących równocześnie leki, o których wiadomo, że ich stosowanie wiąże się z wydłużeniem odstępu PR.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dostosować dawkę leku w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). W związku z niewystarczającą liczbą danych nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z $CL_{CR} < 30$ ml/min.

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ dane kliniczne dotyczące stosowania leku u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami wątroby są ograniczone i brak danych dotyczących farmakokinetyki i stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, octan eslikarbazepiny należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Octan eslikarbazepiny jest w dużym stopniu przekształcany w eslikarbazepinę, która jest eliminowana głównie w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym. W badaniach *in vitro* eslikarbazepina jest słabym induktorem CYP3A4 i UDP-glukuronylo-transferazy. W warunkach *in vivo* eslikarbazepina pobudza metabolizm leków, które są usuwane głównie w procesach metabolizmu zachodzących z udziałem CYP3A4 (np. symwastatyna). Dlatego, stosując je w połączeniu z octanem eslikarbazepiny, może być wymagane zwiększenie dawki produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie z

udziałem CYP3A4. W warunkach *in vivo* eslikarbazepina może indukować metabolizm produktów leczniczych, które są usuwane głównie przez sprzęganie za pośrednictwem UDP-glukuronylotransferaz. Podczas rozpoczynania lub przerywania stosowania produktu Zebinix lub zmiany jego dawki, może upłynąć 2 do 3 tygodni do osiągnięcia nowego poziomu aktywności enzymów. Taki okres opóźnienia należy brać pod uwagę, jeśli produkt leczniczy Zebinix stosuje się tuż przed lub równocześnie z innymi produktami leczniczymi, których dawki należy zmodyfikować podczas równoczesnego stosowania z produktem Zebinix. Eslikarbazepina działa hamująco na CYP2C19. W związku z tym mogą wystąpić interakcje podczas jednoczesnego podawania dużych dawek octanu eslikarbazepiny z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2C19 (np. fenytoina).

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Karbamazepina

W badaniach z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg raz na dobę oraz karbamazepiny w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowało zmniejszenie średnio o 32% narażenia na czynny metabolit eslikarbazepiny, najprawdopodobniej wskutek indukcji glukuronidacji. Nie stwierdzono zmiany narażenia na karbamazepinę lub jej metabolit epoksyd karbamazepiny. Na podstawie odpowiedzi osobniczej może być konieczne zwiększenie dawki octanu eslikarbazepiny stosowanego jednocześnie z karbamazepiną. Wyniki badań z udziałem pacjentów wykazały, że takie jednoczesne leczenie karbamazepiną i produktem Zebinix zwiększało ryzyko następujących działań niepożądanych: podwójnego widzenia, nieprawidłowej koordynacji i zawrotów głowy. Nie można wykluczyć ryzyka nasilenia innych swoistych działań niepożądanych powodowanych przez jednoczesne podawanie karbamazepiny i octanu eslikarbazepiny.

Fenytoina

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników równoczesne stosowanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i fenytoiny powodowało średnie zmniejszenie o 31-33% narażenia na czynny metabolit, najprawdopodobniej spowodowane indukcją sprzęgania z kwasem glukuronowym, i średnie zwiększenie o 31-35% narażenia na fenytoinę, najprawdopodobniej spowodowane hamowaniem CYP2C19. Na podstawie indywidualnej reakcji, może być konieczne zwiększenie dawki octanu eslikarbazepiny i zmniejszenie dawki fenytoiny.

Lamotrygina

Sprzęganie z kwasem glukuronowym jest głównym szlakiem metabolicznym zarówno eslikarbazepiny, jak i lamotryginy, i w związku z tym można spodziewać się interakcji. Badanie z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę, wykazało niewielkie średnie interakcje farmakokinetyczne (narażenie na lamotryginę zmniejszyło się o 15%) pomiędzy octanem eslikarbazepiny i lamotryginą i w związku z tym nie jest konieczna zmiana dawki. Niemniej jednak, w związku ze zróżnicowaniem międzyosobniczym, u niektórych pacjentów takie działanie może być klinicznie istotne.

Topiramet

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i topiramatu nie wykazało znaczących zmian narażenia na eslikarbazepinę, ale zmniejszenie o 18% narażenia na topiramet, najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem biodostępności topiramatu. Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Walproinian i lewetriacetam

Analiza farmakokinetyki w badaniach III fazy z udziałem dorosłych pacjentów z padaczką wskazała, że jednoczesne podawanie walproinianu lub lewetiracetamu nie zmieniało narażenia na eslikarbazepinę, ale nie sprawdzano tego w konwencjonalnych badaniach interakcji.

Okskarbazepina

Nie zaleca się równoczesnego stosowania octanu eslikarbazepiny z okskarbazepiną, ponieważ może to powodować nadmierne narażenie na czynne metabolity.

Inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne

Podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne powodowało średnie zmniejszenie odpowiednio o 37% i 42% ogólnego narażenia na lewonorgestrel i etynyloestradiol, najprawdopodobniej spowodowane indukcją CYP3A4. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne podczas leczenia produktem Zebinix i do końca bieżącego cyklu menstruacyjnego po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Symwastatyna

Badanie z udziałem zdrowych uczestników wykazało zmniejszenie średnio o 50% ogólnego narażenia na symwastatynę podczas jednoczesnego stosowania octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg raz na dobę, najprawdopodobniej z powodu indukcji CYP3A4. W przypadku jednoczesnego podawania octanu eslikarbazepiny może być wymagane zwiększenie dawki symwastatyny.

Rozuwastatyna

U zdrowych osób występowało zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej średnio wynoszące 36 - 39% w przypadku jednoczesnego podawania z octanem eslikarbazepiny w dawce 1 200 mg raz na dobę. Mechanizm takiego zmniejszenia jest nieznany, ale może wynikać z samego zakłócenia działania transportera rozuwastatyny lub w skojarzeniu z indukcją metabolizmu. Ponieważ związek między ekspozycją a aktywnością leku jest niejasny, zalecane się monitorowanie odpowiedzi na leczenie (np. poziomów cholesterolu).

Warfaryna

Jednoczesne podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i warfaryny wykazało małe (23%), ale statystycznie znamienne zmniejszenie narażenia na S-warfarynę. Nie ma to wpływu na farmakokinetykę R-warfaryny ani na krzepliwość. Niemniej jednak, w związku ze zróżnicowaniem międzypersonalnymi interakcji, podczas pierwszych tygodni po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia warfaryną i octanem eslikarbazepiny należy zwracać szczególną uwagę na monitorowanie INR.

Digoksyna

Badanie z udziałem zdrowych ochotników nie wykazało wpływu dawki 1 200 mg octanu eslikarbazepiny podawanej raz na dobę na farmakokinetykę digoksyny, co świadczy o tym, że octan eslikarbazepiny nie wywiera wpływu na transport P-glikoproteiny.

Inhibitory oksydazy monoaminowej (MAOI)

Z podobieństwa budowy octanu eslikarbazepiny do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wynika teoretyczna możliwość interakcji pomiędzy octanem eslikarbazepiny i inhibitorami oksydazy monoaminowej (MAOI).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne ryzyko związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi

Wykazano, że u potomstwa matek z padaczką stosujących leczenie przeciwpadaczkowe częstość występowania wad rozwojowych jest dwu lub trzykrotnie większa niż w ogólnej populacji, w której taki odsetek wynosi około 3%. Najczęściej zgłaszano rozszczep wargi, wady rozwojowe sercowo-naczyniowe i uszkodzenia cewy nerwowej. Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym przyjmującym leczenie przeciwpadaczkowe, a zwłaszcza kobietom planującym ciążę i kobietom w ciąży, należy udzielić specjalistycznej porady lekarskiej dotyczącej ryzyka dla płodu wynikającego zarówno z napadów drgawek, jak i leczenia przeciwpadaczkowego. Należy unikać nagłego przerywania stosowania leku przeciwpadaczkowego, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia drgawek, co może mieć poważne konsekwencje zarówno dla kobiety, jak i dla nienarodzonego dziecka. W leczeniu padaczki w okresie ciąży preferowana jest monoterapia,

gdy to możliwe, ponieważ terapia wieloma lekami przeciwpadaczkowymi może wiązać się z większym niż monoterapia ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych, w zależności od stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

Obserwowano zaburzenia rozwoju neurologicznego u dzieci matek z padaczką stosujących leczenie przeciwpadaczkowe. Brak dostępnych danych dotyczących tego ryzyka dla octanu eslikarbazepiny.

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia octanem eslikarbazepiny. Octan eslikarbazepiny niekorzystnie oddziałuje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Dlatego podczas stosowania leku i do końca bieżącego cyklu miesięczkowego po zakończeniu jego przyjmowania należy stosować alternatywną, skuteczną i bezpieczną metodę antykoncepcji. Kobietom w wieku rozrodczym należy udzielić porady dotyczącej innych skutecznych metod antykoncepcji. Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (taką jak wkładka wewnątrzmaciczna) lub dwie uzupełniające się formy antykoncepcji, w tym metodę barierową. Przy wyborze metody antykoncepcyjnej należy w każdym przypadku ocenić indywidualne okoliczności, włączając pacjentkę do dyskusji.

Ryzyko związane z octanem eslikarbazepiny

Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących stosowania octanu eslikarbazepiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz Płodność, punkt 5.3). Ryzyko u ludzi (w tym ryzyko poważnych wad wrodzonych, zaburzeń rozwoju neurologicznego i innego toksycznego wpływu na rozród) jest nieznane.

Nie należy stosować octanu eslikarbazepiny w okresie ciąży, chyba że po dokładnym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia uzna się, że korzyści przewyższają ryzyko.

Jeśli pacjentka leczona octanem eslikarbazepiny zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę, należy uważnie ponownie ocenić stosowanie produktu Zebinix. Zaleca się stosowanie minimalnej skutecznej dawki i monoterapii zawsze, jeśli jest to możliwe, przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży. Pacjentkę należy poinformować o możliwości zwiększonego ryzyka wad rozwojowych i możliwości przeprowadzenia prenatalnych badań przesiewowych.

Monitorowanie i zapobieganie

Leki przeciwpadaczkowe mogą przyczyniać się do niedoboru kwasu foliowego, co może sprzyjać nieprawidłowemu rozwojowi płodu. Przed zajściem w ciążę i podczas ciąży zaleca się podawanie kwasu foliowego. Ponieważ nie potwierdzono skuteczności takiego uzupełniania, można zaproponować specjalistyczną diagnostykę prenatalną również kobietom przyjmującym kwas foliowy.

Noworodki

U noworodków notowano zaburzenia krzepliwości, spowodowane stosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Jako środek ostrożności, należy profilaktycznie podawać witaminę K1 matce - podczas kilku ostatnich tygodni ciąży i noworodkowi - po urodzeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy octan eslikarbazepiny przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie eslikarbazepiny do mleka samic. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka zagrażającego dziecku karmionemu piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia octanem eslikarbazepiny.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu octanu eslikarbazepiny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie płodności po leczeniu octanem eslikarbazepiny (patrz punkt 5.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zebinix wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy, senność lub zaburzenia widzenia, szczególnie na początku leczenia. W związku z tym należy ostrzec pacjentów, że lek może powodować upośledzenie ich fizycznych i (lub) psychicznych zdolności koniecznych do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia pojazdów i nie powinni wykonywać takich czynności dopóki nie zostanie ustalone, że lek nie ma na nich takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych (terapia wspomagająca i monoterapia) 2434 pacjentów z napadami częściowymi leczono octanem eslikarbazepiny (1983 dorosłych pacjentów i 451 dzieci i młodzieży) i u 51% tych pacjentów występowały działania niepożądane.

Działania niepożądane były zwykle łagodne lub umiarkowane i występowały głównie w początkowych tygodniach leczenia octanem eslikarbazepiny.

Zagrożeniami zidentyfikowanymi dla produktu Zebinix są głównie działania niepożądane związane z klasą leku, zależne od dawki. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach terapii wspomagającej z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem dorosłych pacjentów z padaczką oraz w badaniu monoterapii z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, porównującym octan eslikarbazepiny z karbamazepiną o kontrolowanym uwalnianiu, były zawroty głowy, senność, ból głowy i nudności. Większość działań niepożądanych zgłaszano u <3% pacjentów w każdej z leczonych grup.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zebinix do obrotu zgłaszano występujące podczas leczenia ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARS), w tym zespół Stevensa Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS)/toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z octanem eslikarbazepiny, zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu po obrotu, są wymienione w tabeli poniżej.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1: Reakcje niepożądane ujawniające się podczas leczenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zebinix w badaniach klinicznych i programach nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy	

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia, zmniejszenie apetytu	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie, hipochloremia	Zespół przypominający zespół nieadekwatnego wydzielania ADH, z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak letarg, nudności, zawroty głowy, zmniejszenie osmolalności surowicy (krwi), wymioty, bóle głowy, stany splątania lub inne objawy neurologiczne .
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Zaburzenia psychotyczne, apatia, depresja, nerwowość, pobudzenie, drażliwość, brak możliwości skupienia uwagi lub nadmierna aktywność, stan splątania, wahania nastroju, płacz, opóźnienie psychomotoryczne, lęk	

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność	Ból głowy, zaburzenia uwagi, drżenie, ataksja, zaburzenia równowagi	Zaburzenia koordynacji, zaburzenia pamięci, zanik pamięci, nadmierna potrzeba snu, uspokojenie, afazja, nieprawidłowe odczucia, dystonia, letarg, omamy węchowe, zespół mózdkowy, napady padaczkowe, neuropatia obwodowa, oczopląs, zaburzenia mowy, upośledzenie wymowy, uczucie pieczenia, parestezje, migrena	
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	Zaburzenia widzenia, oscylopsja, zaburzenia ruchów obu gałek ocznych, przekrwienie oczu	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niedosłuch, szumy uszne	
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie (w tym przełom nadciśnieniowy), niedociśnienie, podciśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie twarzy, obwodowe uczucie zimna	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa, ból w klatce piersiowej	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, biegunka	Zaparcia, dyspepsja, zapalenie żołądka, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w obrębie brzucha, wzdęcie brzucha, zapalenie dziąseł, smoliste stolce, ból zęba	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynności wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Łysienie, suchość skóry, nadmierne pocenie się, rumień, zaburzenia skóry, świąd, alergiczne zapalenie skóry	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, zaburzenia metabolizmu kostnego, osłabienie mięśni, bóle kończyn	
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych			Zakażenie dróg moczowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, zaburzenia chodu, astenia,	Złe samopoczucie, dreszcze, obrzęk obwodowy	

Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Obniżenie ciśnienia krwi, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi, obniżenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia chlorków we krwi, zwiększenie stężenia osteokalcyny, zmniejszenie hematokrytu, obniżenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Toksyczność leku, upadki, oparzenie termiczne	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia oka i układu nerwowego

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów równocześnie leczonych karbamazepiną i octanem eslikarbazepiny obserwowano następujące działania niepożądane: podwójne widzenie (11,4% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 2,4% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny), nieprawidłową koordynację (6,7% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 2,7% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny) i zawroty głowy (30,0% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 11,5% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny), patrz punkt 4.5.

Odstęp PR

Stosowanie octanu eslikarbazepiny wiąże się ze zwiększeniem odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z wydłużeniem odstępu PR (np. blok AV, omdlenia, bradykardia).

Działania niepożądane związane z klasą leków

Rzadko występujące działania niepożądane, takie jak zahamowanie czynności szpiku kostnego, reakcje anafilaktyczne, tocząc rumieniowaty układowy lub poważne zaburzenia rytmu serca, nie wystąpiły podczas badań oceniających leczenie padaczki octanem eslikarbazepiny, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Niemniej jednak takie działania notowano podczas stosowania oksykarmazepiny i dlatego nie można wykluczyć ich wystąpienia po leczeniu octanem eslikarbazepiny.

Odnotowano przypadki zmniejszonej gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozy i złamań u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu strukturalnie podobnymi lekami przeciwpadaczkowymi — karbamazepiną i oksarbazepiną. Nie zidentyfikowano mechanizmu wpływu tych leków na metabolizm tkanki kostnej.

Dzieci i młodzież

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z napadami częściowymi (238 pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny i 189 pacjentów otrzymujących placebo), u 35,7% pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny i 19% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły działania niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny były: podwójne widzenie (5,0%), senność (8,0%) i wymioty (4,6%).

Profil zdarzeń niepożądanych octanu eslikarbazepiny jest na ogół podobny w różnych grupach wiekowych. W grupie wiekowej 6–11 lat najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi u ponad dwóch pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny były: podwójne widzenie (9,5%), senność (7,4%), zawroty głowy (6,3%), drgawki (6,3%) i nudności (3,2%); w grupie wiekowej 12–18 lat — senność (7,4%), wymioty (4,2%), podwójne widzenie (3,2%) i zmęczenie (3,2%). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zebinix u dzieci w wieku do 6 lat.

Profil bezpieczeństwa octanu eslikarbazepiny był na ogół podobny u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, z wyjątkiem pobudzenia (częste 1,3%) i bólu brzucha (częste 2,1%), które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych. Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, astenia, zaburzenia chodu, drżenie, ataksja, zaburzenia równowagi, niewyraźne widzenie, biegunka, wysypka i hiponatriemia występowały rzadziej u dzieci niż u dorosłych. Alergiczne zapalenie skóry (niezbyt częste 0,8%) zgłaszano tylko u dzieci i młodzieży.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w populacji dzieci i młodzieży, uzyskane z prowadzonych metodą otwartej próby rozszerzeń badania fazy III, były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu i nie zawierały nowych niepokojących informacji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem poprzez krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy obserwowane po przedawkowaniu octanu eslikarbazepiny głównie dotyczą ośrodkowego układu nerwowego (np. napady padaczkowe wszystkich rodzajów, stan padaczkowy) i zaburzeń serca (np. zaburzenia rytmu serca). Brak znanego swoistego antidotum. Należy stosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie konieczności metabolity octanu eslikarbazepiny można skutecznie usunąć za pomocą hemodializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne karboksamidu, kod ATC: N03AF04.

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania octanu eslikarbazepiny nie jest znany. Niemniej jednak badania elektrofizjologiczne *in vitro* wskazują, że zarówno octan eslikarbazepiny, jak i jego metabolity

stabilizują nieaktywny stan kanałów sodowych zależnych od potencjału, uniemożliwiając ich powrót do stanu czynnego i tym samym zapobiegając seryjnym wyładowaniom neuronów.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Octan eslikarbazepiny i jego czynne metabolity zapobiegają występowaniu napadów padaczkowych w modelach nieklinicznych, co wskazuje na skuteczność działania przeciwdrgawkowego u ludzi. Octan eslikarbazepiny u ludzi działa farmakologicznie głównie za pośrednictwem czynnego metabolitu eslikarbazepiny.

Skuteczność kliniczna

Dorośli

Skuteczność octanu eslikarbazepiny stosowanego w terapii wspomagającej wykazano w czterech badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W badaniu poddano randomizacji 1703 dorosłych pacjentów z padaczką z napadami częściowymi, oporną na leczenie jednym do trzech leków przeciwpadaczkowych. W badaniach tych nie stosowano w skojarzeniu okskarbazepiny ani felbamatu. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 400 mg (tylko w badaniach -301 i -302), 800 mg i 1 200 mg, raz na dobę. Dawki octanu eslikarbazepiny 800 mg raz na dobę i 1 200 mg raz na dobę były znamienne bardziej skuteczne niż placebo w zmniejszaniu częstości napadów w 12-tygodniowym okresie leczenia podtrzymującego. Odsetek pacjentów ze zmniejszoną o $\geq 50\%$ (1581 analizowanych) częstością napadów padaczkowych w badaniach III fazy wynosił 19,3% po zastosowaniu placebo, 20,8% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 400 mg, 30,5% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 800 mg i 35,3% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 1 200 mg na dobę.

Skuteczność octanu eslikarbazepiny w monoterapii wykazano w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu), z udziałem 815 poddanych randomizacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanymi częściowymi napadami padaczkowymi. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 800 mg, 1200 mg i 1600 mg, podawanych raz na dobę. Dawki porównawczej substancji czynnej, karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu, to 200 mg, 400 mg i 600 mg, podawane dwa razy na dobę. Wszystkich pacjentów przydzielono losowo do najniższego poziomu dawki i dopiero gdy u pacjenta wystąpiły drgawki, zwiększano dawkę do wartości z następnego poziomu. Spośród 815 pacjentów poddanych randomizacji 401 pacjentów było leczonych octanem eslikarbazepiny raz na dobę [271 pacjentów (67,6%) pozostało przy dawce 800 mg, 70 pacjentów (17,5%) pozostało przy dawce 1200 mg, a 60 pacjentów (15,0%) było leczonych dawką 1600 mg]. W pierwszorzędowej analizie skuteczności, w której osoby rezygnujące uznawano za osoby niereagujące, za osoby wolne od napadów padaczkowych uznano 71,1% pacjentów w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny i 75,6% pacjentów w grupie otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu podczas 26-tygodniowego okresu oceny (średnia różnica ryzyka -4,28%, 95% przedział ufności: [-10,30; 1,74]. Efekt leczenia, obserwowany podczas 26-tygodniowego okresu oceny, utrzymywał się przez 1 rok leczenia, u 64,7% pacjentów w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny i 70,3% pacjentów w grupie otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu sklasyfikowanych jako wolne od napadów padaczkowych (średnia różnica ryzyka -5,46%, 95% przedział ufności: [-11,88; 0,97]. W analizie niepowodzenia leczenia (ryzyko wystąpienia napadów) w oparciu o analizę czasu do wystąpienia zdarzenia (analiza Kaplana-Meiera i regresja Coxa) estymator Kaplana-Meiera ryzyka wystąpienia napadów na koniec okresu oceny wynosił 0,06 dla karbamazepiny i 0,12 dla octanu eslikarbazepiny, a na koniec roku 1 z dodatkowym zwiększonym ryzykiem do 0,11 dla karbamazepiny i 0,19 dla octanu eslikarbazepiny ($p=0,0002$).

Po 1 roku prawdopodobieństwo wycofania się pacjentów z leczenia z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności wynosiło 0,26 dla octanu eslikarbazepiny i 0,21 dla karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu.

Skuteczność octanu eslikarbazepiny po zmianie na monoterapię oceniano w 2 prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach z randomizowaną grupą kontrolną, z udziałem 365 dorosłych

pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 1200 mg i 1600 mg, podawanych raz na dobę. Częstości występowania napadów padaczkowych podczas całego 10-tygodniowego okresu monoterapii wynosiły odpowiednio 7,6% (1600 mg) i 8,3% (1200 mg) w jednym badaniu i 10,0% (1600 mg) i 7,4% (1200 mg) w drugim badaniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu eslikarbazepiny, jako leczenia wspomagającego w częściowych napadach padaczkowych u pacjentów w podeszłym wieku, oceniano w jednym badaniu bez grupy kontrolnej, trwającym 26 tygodni, u 72 pacjentów (w wieku ≥ 65 lat). Dane wykazują, że częstość występowania działań niepożądanych u tych pacjentów (65,3%) jest podobna, jak w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badań padaczki prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (66,8%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (12,5% pacjentów), senność (9,7%), zmęczenie, drgawki i hiponatriemia (po 8,3%), zapalenie nosogardzieli (6,9%) i infekcja górnego odcinka dróg oddechowych (5,6%). W sumie 50 z 72 pacjentów rozpoczynających badanie ukończyło 26 tygodniowy okres leczenia, co odpowiada wskaźnikowi retencji 69,4% (informacje dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, patrz punkt 4.2). Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące schematu monoterapii w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Tylko niewielu pacjentów (N=27) w wieku powyżej 65 lat leczono octanem eslikarbazepiny w badaniu monoterapii.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu eslikarbazepiny, jako leczenia wspomagającego w częściowych napadach padaczkowych u dzieci oceniano w jednym badaniu fazy II z udziałem dzieci w wieku 6–16 lat (N=123) oraz jednym badaniu fazy III u dzieci w wieku 2–18 lat (N=304). Obydwa badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z leczeniem podtrzymującym trwającym, odpowiednio, 8 tygodni (badanie 208) i 12 tygodni (badanie 305). Badanie 208 obejmowało 2 dodatkowe, kolejne, długoterminowe rozszerzenia badania prowadzone metodą otwartej próby (1 rok w części II i 2 lata w części III), a badanie 305 obejmowało 4 kolejne długoterminowe okresy rozszerzenia prowadzone metodą otwartej próby (1 rok w częściach II, III i IV oraz 2 lata w części V). Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 20 i 30 mg/kg/dobę, do maksymalnie 1200 mg/dobę. Dawka docelowa wynosiła 30 mg/kg/dobę w badaniu 208 oraz 20 mg/kg/dobę w badaniu 305. Dawki można było dostosowywać na podstawie tolerancji i odpowiedzi na leczenie.

W podwójnie zaślepionym okresie badania fazy II ocena skuteczności stanowiła drugorzędowy cel badania. Średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych od punktu wyjściowego do okresu leczenia podtrzymującego było znamienne ($p < 0,001$) wyższe gdy stosowano octan eslikarbazepiny (-34,8%) niż podczas stosowania placebo (-13,8%). Na leczenie odpowiedziało (zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów padaczkowych o $\geq 50\%$) 42 pacjentów (50,6%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny wobec 10 pacjentów (25%) w grupie otrzymującej placebo, co dało zmienną różnicę ($p = 0,009$).

W podwójnie zaślepionym okresie badania fazy III średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych było inne gdy stosowano octan eslikarbazepiny (-18,1% od wartości wyjściowej) niż podczas stosowania placebo (-8,6% od wartości wyjściowej), ale nie było to statystycznie znaczne ($p = 0,2490$). Na leczenie odpowiedziało (zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów padaczkowych o $\geq 50\%$) 41 pacjentów (30,6%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny wobec 40 pacjentów (31,0%) w grupie otrzymującej placebo, co dało nieznamienną różnicę ($p = 0,9017$). Przeprowadzono analizę podgrup *post-hoc* ze stratyfikacją według wieku i dla wieku powyżej 6 lat oraz według dawki. Wśród dzieci w wieku powyżej 6 lat, 36 pacjentów (35,0%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny odpowiedziało na leczenie wobec 29 pacjentów (30,2%) w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,4759$), a średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych było wyższe w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny niż w przypadku stosowania placebo (-24,4% wobec -10,5%); jednak różnica wynosząca 13,9% nie była znaczna statystycznie ($p = 0,1040$). W badaniu 305 dawkę zwiększono do maksymalnej (30 mg/kg/dobę) u

ogółem 39% pacjentów. Wśród nich, po wykluczeniu pacjentów w wieku do 6 lat, na leczenie odpowiedziało 14 (48,3%) i 11 (30,6%) pacjentów w grupie otrzymującej, odpowiednio, octan eslikarbazepiny i placebo ($p=0.1514$). Chociaż moc tej analizy podgrup *post-hoc* jest ograniczona, dane sugerują zależne od wieku i dawki zwiększenie nasilenia działania.

W kolejnym 1-rocznym rozszerzeniu prowadzonym metodą otwartej próby (część II) badania fazy III (populacja ITT $N = 225$) całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 46,7% (ze stałym zwiększeniem od 44,9% (tygodnie 1-4) do 57,5% (tygodnie >40)). Całkowita mediana standaryzowanej częstości napadów padaczkowych wynosiła 6,1 (zmniejszenie z 7,0 (tygodnie 1-4) do 4,0 (tygodnie >40)), co prowadziło do mediany względnej zmiany w porównaniu z okresem wyjściowym wynoszącej -46,7%). Mediana względnej zmiany była większa w poprzedniej grupie placebo (-51,4%) niż w poprzedniej grupie ESL (-40,4%). Odsetek pacjentów z zaostrzeniem (zwiększenie o $\geq 25\%$) w porównaniu z okresem wyjściowym wynosił 14,2%.

W kolejnych trzech rozszerzeniach badania, prowadzonych metodą otwartej próby (populacja ITT $N = 148$) całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 26,6% w porównaniu do wyjściowych części III-V (tzn. ostatnich 4 tygodni w części II). Całkowita mediana standaryzowanej częstości napadów padaczkowych wynosiła 2,4 (co prowadziło do mediany względnej zmiany w stosunku do wyjściowej części III-V wynoszącej -22,9%). Ogólna mediana względnego zmniejszenia w części I była większa u pacjentów leczonych ESL (-25,8%) niż u pacjentów leczonych placebo (-16,4%). Ogólny odsetek pacjentów z zaostrzeniem (zwiększenie $\geq 25\%$) w porównaniu z wyjściowymi częściami III-V wynosił 25,7%.

Spośród 183 pacjentów, którzy ukończyli części I i II badania, do części III włączono 152 pacjentów. Spośród nich 65 pacjentów otrzymywało ESL, a 87 pacjentów otrzymywało placebo podczas podwójnie zaślepionej części badania. Prowadzone metodą otwartej próby leczenie ESL ukończyło w części V 14 pacjentów (9,2%). Najczęstszą przyczyną wycofania się z badania w dowolnej części badania była prośba sponsora (30 pacjentów w części III [19,7% pacjentów, którzy byli włączeni do części III], 9 w części IV [9,6% pacjentów, którzy byli włączeni do części IV] oraz 43 w części V [64,2% pacjentów, którzy byli włączeni do części V]).

Biorąc pod uwagę ograniczenia danych uzyskanych z niekontrolowanych badań prowadzonych metodą otwartej próby, w prowadzonych metodą otwartej próby częściach badania utrzymano ogólnie długoterminową odpowiedź na octan eslikarbazepiny.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zebinix w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu padaczki z częściowymi napadami padaczkowymi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Octan eslikarbazepiny jest w dużym stopniu przekształcany w eslikarbazepinę. Stężenia octanu eslikarbazepiny w osoczu zwykle pozostają poniżej progu oznaczalności po podaniu doustnym. Wartość C_{max} eslikarbazepiny jest osiągnięta 2 do 3 godziny po podaniu dawki (t_{max}). Można zakładać dużą biodostępność, ponieważ ilość metabolitów odzyskanych w moczu odpowiada ponad 90% dawki octanu eslikarbazepiny.

Biodostępność (AUC i C_{max}) dla eslikarbazepiny podawanej doustnie w postaci rozkruszonej tabletki wymieszanej z musem jabłkowym i podawanej z wodą oraz podawanej jako cała tabletka jest porównywalna.

Dystrybucja

Wiązanie eslikarbazepiny z białkami osocza jest względnie małe (<40%) i nie zależy od stężenia leku. Badania *in vitro* wykazały, że warfaryna, diazepam, digoksyna, fenytoina ani tolbutamid nie wpływały

istotnie na wiązanie z białkami osocza. Eslikarbazepina nie miała istotnego wpływu na wiązanie warfaryny, diazepam, digoksyny, fenytoiny i tolbutamidu.

Metabolizm

Octan eslikarbazepiny jest szybko i w dużym stopniu metabolizowany do głównego czynnego metabolitu, eslikarbazepiny, w procesie hydrolizy podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Stężenie stacjonarne w osoczu występuje po 4-5 dniach podawania raz na dobę, zgodnie z efektywnym okresem półtrwania, wynoszącym 20-24 h. W badaniach u zdrowych ochotników i dorosłych pacjentów z padaczką wyznaczony okres półtrwania wynosił odpowiednio 10-20 h i 13-20 h. Mniej ważne, występujące w osoczu metabolity o wykazanej aktywności, to R-likarbazepina i okskarbazepina oraz sprzężone z kwasem glukuronowym: octan eslikarbazepiny, eslikarbazepina, R-likarbazepina i okskarbazepina.

Octan eslikarbazepiny nie wpływa na metabolizm ani klirens eslikarbazepiny.

Eslikarbazepina jest słabym induktorem CYP3A4 i wykazuje właściwości hamujące względem CYP2C19 (jak podano w punkcie 4.5).

Podczas badań eslikarbazepiny, przeprowadzonych na świeżych hepatocytach ludzkich, obserwowano umiarkowaną indukcję sprzęgania z kwasem glukuronowym, zachodzącą za pośrednictwem UGT1A1.

Eliminacja

Metabolity octanu eslikarbazepiny są eliminowane z krążenia ogólnego głównie w procesie wydalania przez nerki w postaci niezmienionej i sprzężonej z kwasem glukuronowym. Łącznie eslikarbazepina i jej glukuronid stanowią ponad 90% wszystkich metabolitów wydalanych w moczu, około dwie trzecie w postaci niezmienionej i jedna trzecia w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka octanu eslikarbazepiny ma u zdrowych ochotników i u pacjentów przebieg liniowy i wprost proporcjonalny do dawki w zakresie 400-1 200 mg.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Profil farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny jest niezmieniony u pacjentów w podeszłym wieku z klirensem kreatyniny >60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Metabolity octanu eslikarbazepiny są eliminowane z krążenia ogólnego głównie w procesie wydalania przez nerki. Badanie z udziałem dorosłych pacjentów z łagodnym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek wykazało, że klirens leku zależy od czynności nerek. Podczas leczenia produktem Zebinix zaleca się zmianę dawki u pacjentów, dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat, z klirensem kreatyniny <60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Nie zaleca się stosowania octanu eslikarbazepiny u dzieci w wieku 2–6 lat. W tym wieku swoista aktywność procesu eliminacji nie osiąga jeszcze dojrzałości.

Hemodializa usuwa z osocza metabolity octanu eslikarbazepiny.

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetykę i metabolizm octanu eslikarbazepiny oceniano u zdrowych ochotników i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby po wielokrotnym podaniu dawki doustnej.

Umiarkowane zaburzenie czynności wątroby nie wpływa na farmakokinetykę octanu eslikarbazepiny. Nie zaleca się zmiany dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Nie oceniano farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Płeć

Badania na zdrowych ochotnikach wykazały, że farmakokinetyka octanu eslikarbazepiny nie zależy od płci.

Dzieci i młodzież

Podobnie jak w przypadku dorosłych, octan eslikarbazepiny jest intensywnie przekształcany do eslikarbazepiny. Po podaniu doustnym stężenia octanu eslikarbazepiny w osoczu zazwyczaj utrzymują się poniżej granicy oznaczania. C_{max} eslikarbazepiny jest osiągane w ciągu 2–3 godzin po podaniu dawki leku (t_{max}). Wykazano, że masa ciała wpływa na objętość dystrybucji i klirens. Oprócz tego nie można wykluczyć roli wieku, niezależnie od masy ciała, w odniesieniu do klirensu octanu eslikarbazepiny, zwłaszcza w grupie dzieci najmłodszych (2–6 lat).

Dzieci w wieku 6 lat i poniżej

Farmakokinetyka populacyjna wskazuje, że w podgrupie dzieci w wieku 2–6 lat do uzyskania ekspozycji odpowiadających dawkom leczniczym wynoszącym 20 i 30 mg/kg/dobę u dzieci w wieku powyżej 6 lat trzeba zastosować dawki wynoszące, odpowiednio, 27,5 mg/kg/dobę oraz 40 mg/kg/dobę.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Farmakokinetyka populacyjna wskazuje, że porównywalną ekspozycję na eslikarbazepiny uzyskuje się w zakresie dawek, odpowiednio, 20-30 mg/kg/dobę u dzieci w wieku powyżej 6 lat i dorosłych w zakresie dawek 800-1200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowane podczas badań reakcje niepożądane występowały u zwierząt po narażeniu na stężenia znacznie mniejsze niż występujące po podaniu dawek leczniczych eslikarbazepiny (głównego i farmakologicznie czynnego metabolitu octanu eslikarbazepiny). W związku z tym nie ustalono marginesów bezpieczeństwa na podstawie porównania narażenia.

Potwierdzono nefrotoksyczność w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów, ale nie obserwowano jej w badaniach na myszach lub psach i wyniki te są zgodne z zaostrożeniem samoistnej przewlekłej postępującej nefropatii u tego gatunku.

Hipertrofię środkowej części zrazików wątroby obserwowano w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy i szczurów oraz obserwowano zwiększoną częstość guzów wątroby w badaniu działania rakotwórczego na myszach. Takie odkrycia są zgodne z indukcją wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działania takiego nie obserwowano u pacjentów stosujących octan eslikarbazepiny.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniach obejmujących wielokrotne podawanie leku u młodych psów profil toksyczności był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt. W trwającym 10 miesięcy badaniu obejmującym podawanie wysokich dawek leku samicom przy poziomach ekspozycji niższych niż kliniczne poziomy ekspozycji na eslikarbazepiny u dzieci obserwowano zmniejszenie zawartości składników mineralnych w kościach i (lub) gęstości mineralnej kości kręgow łędźwiowych i (lub) kości udowej.

Badania genotoksyczności octanu eslikarbazepiny nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U samic szczurów obserwowano zmniejszenie płodności; zmniejszenie wskaźników implantacji i liczby żywych zarodków w badaniu płodności myszy może również wskazywać na możliwość wpływu na płodność kobiet, jednak nie oceniano liczby ciałek żółtych. Octan eslikarbazepiny nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani królików, ale powodował wady szkieletu u myszy. W badaniach obejmujących podawanie dawek toksycznych samicom myszy, szczurów i królików obserwowano opóźnienie kostnienia, zmniejszenie masy płodów oraz wzrost liczby drobnych wad

szkieletu i trzewi. W badaniach około-/poporodowych u myszy i szczurów obserwowano opóźnienie rozwoju płciowego w pokoleniu F1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K 29/32
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium – Aluminium lub blistry PVC/Aluminium umieszczane w tekturowych pudełkach zawierających 7, 14 lub 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/514/001-006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 styczeń 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 600 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 600 mg octanu eslikarbazepiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, owalne tabletki z wytłoczonym napisem „ESL 600” po jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie, o długości 17,3 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zebinix jest wskazany jako:

- monoterapia w leczeniu częściowych napadów padaczkowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką;
- lek uzupełniający u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt leczniczy Zebinix można przyjmować w monoterapii lub dodany do istniejącego leczenia przeciwdrgawkowego. Zalecaną dawkę początkową 400 mg raz na dobę należy zwiększyć do 800 mg raz na dobę po jednym lub dwóch tygodniach leczenia. Na podstawie indywidualnej reakcji, dawkę można zwiększyć do 1 200 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów, stosujących ten produkt leczniczy w monoterapii, korzystne może być przyjmowanie dawki 1600 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, jeśli nie występuje u nich zaburzenie czynności nerek. Ze względu na bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania w monoterapii 1600 mg u osób w podeszłym wieku dawka ta nie jest zalecana dla tej populacji.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat, z zaburzeniami czynności nerek i dostosować dawkę w zależności od klirensu kreatyniny (CL_{CR}) w następujący sposób:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: nie jest konieczna modyfikacja dawki;

- CL_{CR} 30-60 ml/min: dawkę początkową 200 mg (lub 5 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat) raz na dobę lub 400 mg (lub 10 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat) podaje się co drugi dzień przez 2 tygodnie, a następnie dawkę 400 mg raz na dobę (lub 10 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat). Jednak na podstawie indywidualnej reakcji dawkę można zwiększyć;
- CL_{CR} <30 ml/min: w związku z niewystarczającą liczbą danych nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Nie oceniano farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2) i dlatego u tych pacjentów nie zaleca się stosowania tego leku.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/kg/dobę raz na dobę. Dawkę należy zwiększać co tydzień lub co dwa tygodnie o 10 mg/kg/dobę, do maksymalnie 30 mg/kg/dobę, na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Maksymalna dawka to 1200 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Dzieci o masie ciała wynoszącej ≥ 60 kg

Dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 60 kg powinny otrzymywać taką samą dawkę leku, jak dorośli.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zebinix u dzieci w wieku do 6 lat. Dostępne obecnie dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Zebinix można przyjmować z posiłkiem lub oddzielnie.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, tabletki można bezpośrednio przed zastosowaniem rozkruszyć i wymieszać z wodą lub miękkimi pokarmami, takimi jak mus jabłkowy, i podać doustnie.

Zmiana preparatów

Na podstawie porównawczych danych dotyczących biodostępności dla produktów leczniczych w postaci tabletek i zawiesiny doustnej można dokonać zmiany leczenia pacjentów z jednej postaci produktu leczniczego na drugą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne karboksamidu (np. karbamazepina, okskarbazepina) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów, u których stosowano w kilku wskazaniach substancje czynne o działaniu przeciwpadaczkowym, zgłaszano myśli samobójcze lub zachowania samobójcze. Meta-analiza randomizowanych badań leków przeciwpadaczkowych prowadzonych z grupą kontrolną również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli lub zachowań samobójczych. Mechanizm takiego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka podczas stosowania octanu eslikarbazepiny. Dlatego należy obserwować, czy u pacjentów nie pojawiają się myśli i zachowania samobójcze i rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy poradzić

pacjentom (i ich opiekunom), aby zgłosili się do lekarza w razie pojawienia się myśli lub zachowań samobójczych.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas stosowania octanu eslikarbazepiny występują niektóre działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zawroty głowy i senność, mogące zwiększać częstość przypadkowych obrażeń.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli stosowanie produktu Zebinix ma być zakończone, zaleca się stopniowe odstawianie leku w celu zminimalizowania możliwości zwiększenia częstości napadów.

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych wysypka wystąpiła jako działanie niepożądane u 1,2% całej populacji pacjentów z padaczką, otrzymujących produkt leczniczy Zebinix. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zebinix zgłaszano przypadki pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Obrzęk naczynioruchowy w przebiegu nadwrażliwości/reakcji anafilaktycznej związanej z obrzękiem krtani może prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie octanu eslikarbazepiny i rozpocząć leczenie alternatywne.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zebinix do obrotu zgłaszano występujące podczas leczenia ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARS), w tym zespół Stevensa Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS)/toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu i prowadzić do zgonu. Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku reakcji skórnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na takie reakcje należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Zebinix i rozważyć leczenie alternatywne (stosownie do przypadku). Jeśli u pacjentów wystąpiły takie reakcje, w żadnym momencie nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zebinix u tych pacjentów.

Allel HLA-B* 1502 - w populacjach Chińczyków Han, Tajów i innych populacjach azjatyckich

Wykazano, że HLA-B*1502 u pacjentów należących do grup etnicznych Chińczyków Han i Tajów ściśle wiąże się z ryzykiem rozwoju ciężkich reakcji skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (SJS), podczas leczenia karbamazepiną. Budowa chemiczna octanu eslikarbazepiny jest podobna do budowy karbamazepiny i możliwe jest, że pacjenci z wynikiem pozytywnym oznaczenia HLA-B*1502 mogą być również zagrożeni wystąpieniem SJS po leczeniu octanem eslikarbazepiny. Częstość nosicielstwa HLA-B*1502 wynosi około 10% w populacjach Chińczyków Han i Tajów. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub związkami czynnymi o podobnej budowie chemicznej, należy zbadać, czy u pacjentów tych nie występuje taki allel. Jeśli wynik oznaczenia allelu HLA- B*1502 będzie dodatni u pacjentów o takim pochodzeniu etnicznym, stosowanie octanu eslikarbazepiny można wziąć pod uwagę, jeśli spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Z powodu częstości występowania tego allelu w innych populacjach azjatyckich (np. powyżej 15% na Filipinach i w Malesji) można rozważyć testy genetyczne w populacjach ryzyka na obecność HLA-B*1502.

Allel HLA-A*3101 - w populacjach pochodzenia europejskiego i Japończyków

Niektóre dane wskazują na związek między obecnością allelu HLA-A*3101 ze zwiększonym ryzykiem skórnych działań niepożądanych wywołanych karbamazepiną, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN), osutki polekowej z eozynofilią

(DRESS) lub mniej ciężkiej ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) i wysypki plamisto-grudkowej u osób pochodzenia europejskiego i japońskiego.

Częstość allelu HLA-A*3101 zmienia się znacznie między populacjami etnicznymi. Allel HLA-A*3101 w populacjach europejskich występuje z częstością 2-5% i około 10% w populacji japońskiej. Obecność allelu HLA-A*3101 może zwiększać ryzyko reakcji skórnych wywołanych karbamazepiną (przeważnie mniej ciężkich) z 5,0% w populacji ogólnej do 26,0% u pacjentów pochodzenia europejskiego, przy czym jego brak może zmniejszać ryzyko z 5,0% do 3,8%.

Brak wystarczających danych potwierdzających zalecenie badań przesiewowych w kierunku HLA-A*3101 przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub związkami o podobnej budowie chemicznej. Jeśli u pacjentów pochodzenia europejskiego lub japońskiego wynik oznaczenia allelu HLA-A*3101 był dodatni, stosowanie karbamazepiny lub związków o podobnej budowie chemicznej, można wziąć pod uwagę, jeśli spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Hiponatremia

Hiponatremię jako działanie niepożądane zgłaszano u 1,5% pacjentów leczonych produktem Zebinix. Hiponatremia jest najczęściej bezobjawowa, jednak mogą występować równocześnie takie objawy, jak nasilenie napadów padaczkowych, stany splątania, ograniczenie świadomości. Częstość występowania hiponatremii wzrastała wraz ze zwiększaniem dawki octanu eslikarbazepiny. U pacjentów z występującą wcześniej chorobą nerek prowadzącą do hiponatremii lub u pacjentów równocześnie leczonych lekami, które mogą powodować hiponatremię (np. leki moczopędne, desmopresyna, karbamazepina), należy badać stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem i podczas leczenia octanem eslikarbazepiny. Ponadto należy oznaczać stężenie sodu w surowicy, jeśli występują objawy kliniczne hiponatremii. Niezależnie od tego, należy oznaczać stężenie sodu podczas rutynowych badań laboratoryjnych. Jeśli wystąpi klinicznie istotna hiponatremia, octan eslikarbazepiny należy odstawić.

Odstęp PR

Podczas badań klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu PR u pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami, w przebiegu których może dojść do wydłużenia odstępu PR (np. małe stężenie tyroksyny, zaburzenia przewodnictwa serca) lub u pacjentów stosujących równocześnie leki, o których wiadomo, że ich stosowanie wiąże się z wydłużeniem odstępu PR.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dostosować dawkę leku w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). W związku z niewystarczającą liczbą danych nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z $CL_{CR} < 30$ ml/min.

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ dane kliniczne dotyczące stosowania leku u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami wątroby są ograniczone i brak danych dotyczących farmakokinetyki i stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, octan eslikarbazepiny należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Octan eslikarbazepiny jest w dużym stopniu przekształcany w eslikarbazepinę, która jest eliminowana głównie w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym. W badaniach *in vitro* eslikarbazepina jest słabym induktorem CYP3A4 i UDP-glukuronylo-transferazy. W warunkach *in vivo* eslikarbazepina pobudza metabolizm leków, które są usuwane głównie w procesach metabolizmu zachodzących z

udziałem CYP3A4 (np. symwastatyna). Dlatego, stosując je w połączeniu z octanem eslikarbazepiny, może być wymagane zwiększenie dawki produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie z udziałem CYP3A4. W warunkach *in vivo* eslikarbazepina może indukować metabolizm produktów leczniczych, które są usuwane głównie przez sprzęganie za pośrednictwem UDP-glukuronylo-transferaz. Podczas rozpoczynania lub przerywania stosowania produktu Zebinix lub zmiany jego dawki, może upłynąć 2 do 3 tygodni do osiągnięcia nowego poziomu aktywności enzymów. Taki okres opóźnienia należy brać pod uwagę, jeśli produkt leczniczy Zebinix stosuje się tuż przed lub równocześnie z innymi produktami leczniczymi, których dawki należy zmodyfikować podczas równoczesnego stosowania z produktem Zebinix. Eslikarbazepina działa hamująco na CYP2C19. W związku z tym mogą wystąpić interakcje podczas jednoczesnego podawania dużych dawek octanu eslikarbazepiny z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2C19 (np. fenytoina).

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Karbamazepina

W badaniach z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg raz na dobę oraz karbamazepiny w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowało zmniejszenie średnio o 32% narażenia na czynny metabolit eslikarbazepiny, najprawdopodobniej wskutek indukcji glukuronidacji. Nie stwierdzono zmiany narażenia na karbamazepinę lub jej metabolit epoksyd karbamazepiny. Na podstawie odpowiedzi osobniczej może być konieczne zwiększenie dawki octanu eslikarbazepiny stosowanego jednocześnie z karbamazepiną. Wyniki badań z udziałem pacjentów wykazały, że takie jednoczesne leczenie karbamazepiną i produktem Zebinix zwiększało ryzyko następujących działań niepożądanych: podwójnego widzenia, nieprawidłowej koordynacji i zawrotów głowy. Nie można wykluczyć ryzyka nasilenia innych swoistych działań niepożądanych powodowanych przez jednoczesne podawanie karbamazepiny i octanu eslikarbazepiny.

Fenytoina

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników równoczesne stosowanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i fenytoiny powodowało średnie zmniejszenie o 31-33% narażenia na czynny metabolit, najprawdopodobniej spowodowane indukcją sprzęgania z kwasem glukuronowym, i średnie zwiększenie o 31-35% narażenia na fenytoinę, najprawdopodobniej spowodowane hamowaniem CYP2C19. Na podstawie indywidualnej reakcji, może być konieczne zwiększenie dawki octanu eslikarbazepiny i zmniejszenie dawki fenytoiny.

Lamotrygina

Sprzęganie z kwasem glukuronowym jest głównym szlakiem metabolicznym zarówno eslikarbazepiny, jak i lamotryginy, i w związku z tym można spodziewać się interakcji. Badanie z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę, wykazało niewielkie średnie interakcje farmakokinetyczne (narażenie na lamotryginę zmniejszyło się o 15%) pomiędzy octanem eslikarbazepiny i lamotryginą i w związku z tym nie jest konieczna zmiana dawki. Niemniej jednak, w związku ze zróżnicowaniem międzyosobniczym, u niektórych pacjentów takie działanie może być klinicznie istotne.

Topiramata

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i topiramatu nie wykazało znaczących zmian narażenia na eslikarbazepinę, ale zmniejszenie o 18% narażenia na topiramata, najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem biodostępności topiramatu. Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Walproinian i lewetriacetam

Analiza farmakokinetyki w badaniach III fazy z udziałem dorosłych pacjentów z padaczką wskazała, że jednoczesne podawanie walproinianu lub lewetiracetamu nie zmieniało narażenia na eslikarbazepinę, ale nie sprawdzano tego w konwencjonalnych badaniach interakcji.

Okskarbazepina

Nie zaleca się równoczesnego stosowania octanu eslikarbazepiny z okskarbazepiną, ponieważ może to powodować nadmierne narażenie na czynne metabolity.

Inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne

Podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne powodowało średnie zmniejszenie odpowiednio o 37% i 42% ogólnego narażenia na lewonorgestrel i etynyloestradiol, najprawdopodobniej spowodowane indukcją CYP3A4. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne podczas leczenia produktem Zebinix i do końca bieżącego cyklu menstruacyjnego po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Symwastatyna

Badanie z udziałem zdrowych uczestników wykazało zmniejszenie średnio o 50% ogólnego narażenia na symwastatynę podczas jednoczesnego stosowania octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg raz na dobę, najprawdopodobniej z powodu indukcji CYP3A4. W przypadku jednoczesnego podawania octanu eslikarbazepiny może być wymagane zwiększenie dawki symwastatyny.

Rozuwastatyna

U zdrowych osób występowało zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej średnio wynoszące 36 - 39% w przypadku jednoczesnego podawania z octanem eslikarbazepiny w dawce 1 200 mg raz na dobę. Mechanizm takiego zmniejszenia jest nieznany, ale może wynikać z samego zakłócenia działania transportera rozuwastatyny lub w skojarzeniu z indukcją metabolizmu. Ponieważ związek między ekspozycją a aktywnością leku jest niejasny, zalecane się monitorowanie odpowiedzi na leczenie (np. poziomów cholesterolu).

Warfaryna

Jednoczesne podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i warfaryny wykazało małe (23%), ale statystycznie znaczne zmniejszenie narażenia na S-warfarynę. Nie ma to wpływu na farmakokinetykę R-warfaryny ani na krzepliwość. Niemniej jednak, w związku ze zróżnicowaniem międzyosobniczym interakcji, podczas pierwszych tygodni po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia warfaryną i octanem eslikarbazepiny należy zwracać szczególną uwagę na monitorowanie INR.

Digoksyna

Badanie z udziałem zdrowych ochotników nie wykazało wpływu dawki 1 200 mg octanu eslikarbazepiny podawanej raz na dobę na farmakokinetykę digoksyny, co świadczy o tym, że octan eslikarbazepiny nie wywiera wpływu na transport P-glikoproteiny.

Inhibitory oksydazy monoaminowej (MAOI)

Z podobieństwa budowy octanu eslikarbazepiny do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wynika teoretyczna możliwość interakcji pomiędzy octanem eslikarbazepiny i inhibitorami oksydazy monoaminowej (MAOI).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne ryzyko związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi

Wykazano, że u potomstwa matek z padaczką stosujących leczenie przeciwpadaczkowe częstość występowania wad rozwojowych jest dwu lub trzykrotnie większa niż w ogólnej populacji, w której taki odsetek wynosi około 3%. Najczęściej zgłaszano rozszczep wargi, wady rozwojowe sercowo-naczyniowe i uszkodzenia cewy nerwowej. Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym przyjmującym leczenie przeciwpadaczkowe, a zwłaszcza kobietom planującym ciążę i kobietom w ciąży, należy udzielić specjalistycznej porady lekarskiej dotyczącej ryzyka dla płodu wynikającego zarówno z napadów drgawek, jak i leczenia przeciwpadaczkowego. Należy unikać nagłego przerywania

stosowania leku przeciwpadaczkowego, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia drgawek, co może mieć poważne konsekwencje zarówno dla kobiety, jak i dla nienarodzonego dziecka. W leczeniu padaczki w okresie ciąży preferowana jest monoterapia, gdy to możliwe, ponieważ terapia wieloma lekami przeciwpadaczkowymi może wiązać się z większym niż monoterapia ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych, w zależności od stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

Obserwowano zaburzenia rozwoju neurologicznego u dzieci matek z padaczką stosujących leczenie przeciwpadaczkowe. Brak dostępnych danych dotyczących tego ryzyka dla octanu eslikarbazepiny.

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia octanem eslikarbazepiny. Octan eslikarbazepiny niekorzystnie oddziałuje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Dlatego podczas stosowania leku i do końca bieżącego cyklu miesięczkowego po zakończeniu jego przyjmowania należy stosować alternatywną, skuteczną i bezpieczną metodę antykoncepcji. Kobietom w wieku rozrodczym należy udzielić porady dotyczącej innych skutecznych metod antykoncepcji. Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (taką jak wkładka wewnątrzmaciczna) lub dwie uzupełniające się formy antykoncepcji, w tym metodę barierową. Przy wyborze metody antykoncepcyjnej należy w każdym przypadku ocenić indywidualne okoliczności, włączając pacjentkę do dyskusji.

Ryzyko związane z octanem eslikarbazepiny

Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących stosowania octanu eslikarbazepiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz Płodność, punkt 5.3). Ryzyko u ludzi (w tym ryzyko poważnych wad wrodzonych, zaburzeń rozwoju neurologicznego i innego toksycznego wpływu na rozród) jest nieznane.

Nie należy stosować octanu eslikarbazepiny w okresie ciąży, chyba że po dokładnym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia uzna się, że korzyści przewyższają ryzyko.

Jeśli pacjentka leczona octanem eslikarbazepiny zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę, należy uważnie ponownie ocenić stosowanie produktu Zebinix. Zaleca się stosowanie minimalnej skutecznej dawki i monoterapii zawsze, jeśli jest to możliwe, przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży. Pacjentkę należy poinformować o możliwości zwiększonego ryzyka wad rozwojowych i możliwości przeprowadzenia prenatalnych badań przesiewowych.

Monitorowanie i zapobieganie

Leki przeciwpadaczkowe mogą przyczyniać się do niedoboru kwasu foliowego, co może sprzyjać nieprawidłowemu rozwojowi płodu. Przed zajściem w ciążę i podczas ciąży zaleca się podawanie kwasu foliowego. Ponieważ nie potwierdzono skuteczności takiego uzupełniania, można zaproponować specjalistyczną diagnostykę prenatalną również kobietom przyjmującym kwas foliowy.

Noworodki

U noworodków notowano zaburzenia krzepliwości, spowodowane stosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Jako środek ostrożności, należy profilaktycznie podawać witaminę K1 matce - podczas kilku ostatnich tygodni ciąży i noworodkowi - po urodzeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy octan eslikarbazepiny przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie eslikarbazepiny do mleka samic. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka zagrażającego dziecku karmionemu piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia octanem eslikarbazepiny.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu octanu eslikarbazepiny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie płodności po leczeniu octanem eslikarbazepiny (patrz punkt 5.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zebinix wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy, senność lub zaburzenia widzenia, szczególnie na początku leczenia. W związku z tym należy ostrzec pacjentów, że lek może powodować upośledzenie ich fizycznych i (lub) psychicznych zdolności koniecznych do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia pojazdów i nie powinni wykonywać takich czynności dopóki nie zostanie ustalone, że lek nie ma na nich takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych (terapia wspomagająca i monoterapia) 2434 pacjentów z napadami częściowymi leczono octanem eslikarbazepiny (1983 dorosłych pacjentów i 451 dzieci i młodzieży) i u 51% tych pacjentów występowały działania niepożądane.

Działania niepożądane były zwykle łagodne lub umiarkowane i występowały głównie w początkowych tygodniach leczenia octanem eslikarbazepiny.

Zagrożeniami zidentyfikowanymi dla produktu Zebinix są głównie działania niepożądane związane z klasą leku, zależne od dawki. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach terapii wspomagającej z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem dorosłych pacjentów z padaczką oraz w badaniu monoterapii z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, porównującym octan eslikarbazepiny z karbamazepiną o kontrolowanym uwalnianiu, były zawroty głowy, senność, ból głowy i nudności. Większość działań niepożądanych zgłaszano u <3% pacjentów w każdej z leczonych grup.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zebinix do obrotu zgłaszano występujące podczas leczenia ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARS), w tym zespół Stevensa Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS)/toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z octanem eslikarbazepiny, zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu po obrotu, są wymienione w tabeli poniżej.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1: Reakcje niepożądane ujawniające się podczas leczenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zebinix w badaniach klinicznych i programach nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	

Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia, zmniejszenie apetytu	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie, hipochloremia	Zespół przypominający zespół nieadekwatnego wydzielania ADH, z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak letarg, nudności, zawroty głowy, zmniejszenie osmolalności surowicy (krwi), wymioty, bóle głowy, stany splątania lub inne objawy neurologiczne .
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Zaburzenia psychotyczne, apatia, depresja, nerwowość, pobudzenie, drażliwość, brak możliwości skupienia uwagi lub/ nadmierna aktywność, stan splątania, wahania nastroju, płacz, opóźnienie psychomotoryczne, lęk	

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność	Ból głowy, zaburzenia uwagi, drżenie, ataksja, zaburzenia równowagi	Zaburzenia koordynacji, zaburzenia pamięci, zanik pamięci, nadmierna potrzeba snu, uspokojenie, afazja, nieprawidłowe odczucia, dystonia, letarg, omamy węchowe, zespół mózdkowy, napady padaczkowe, neuropatia obwodowa, oczopląs, zaburzenia mowy, upośledzenie wymowy, uczucie pieczenia, parestezje, migrena	
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	Zaburzenia widzenia, oscylopsja, zaburzenia ruchów obu gałek ocznych, przekrwienie oczu	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niedosłuch, szumy uszne	
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie (w tym przełom nadciśnieniowy), niedociśnienie, podciśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie twarzy, obwodowe uczucie zimna	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa, ból w klatce piersiowej	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, biegunka	Zaparcia, dyspepsja, zapalenie żołądka, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w obrębie brzucha, wzdęcie brzucha, zapalenie dziąseł, smoliste stolce, ból zęba	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynności wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Łysienie, suchość skóry, nadmierne pocenie się, rumień, zaburzenia skóry, świąd, alergiczne zapalenie skóry	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, zaburzenia metabolizmu kostnego, osłabienie mięśni, bóle kończyn	
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych			Zakażenie dróg moczowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, zaburzenia chodu, astenia	Złe samopoczucie, dreszcze, obrzęk obwodowy	

Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Obniżenie ciśnienia krwi, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi, obniżenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia chlorków we krwi, zwiększenie stężenia osteokalcyny, zmniejszenie hematokrytu, obniżenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Toksyczność leku, upadki, oparzenie termiczne	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia oka i układu nerwowego

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów równocześnie leczonych karbamazepiną i octanem eslikarbazepiny obserwowano następujące działania niepożądane: podwójne widzenie (11,4% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 2,4% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny), nieprawidłową koordynację (6,7% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 2,7% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny) i zawroty głowy (30,0% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 11,5% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny), patrz punkt 4.5.

Odstęp PR

Stosowanie octanu eslikarbazepiny wiąże się ze zwiększeniem odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z wydłużeniem odstępu PR (np. blok AV, omdlenia, bradykardia).

Działania niepożądane związane z klasą leków

Rzadko występujące działania niepożądane, takie jak zahamowanie czynności szpiku kostnego, reakcje anafilaktyczne, tocień rumieniowaty układowy lub poważne zaburzenia rytmu serca, nie wystąpiły podczas badań oceniających leczenie padaczki octanem eslikarbazepiny, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Niemniej jednak takie działania notowano podczas stosowania oksykabazepiny i dlatego nie można wykluczyć ich wystąpienia po leczeniu octanem eslikarbazepiny.

Odnotowano przypadki zmniejszonej gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozy i złamań u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu strukturalnie podobnymi lekami przeciwpadaczkowymi — karbamazepiną i oksarbazepiną. Nie zidentyfikowano mechanizmu wpływu tych leków na metabolizm tkanki kostnej.

Dzieci i młodzież

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z napadami częściowymi (238 pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny i 189 pacjentów otrzymujących placebo), u 35,7% pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny i 19% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły działania niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny były: podwójne widzenie (5,0%), senność (8,0%) i wymioty (4,6%).

Profil zdarzeń niepożądanych octanu eslikarbazepiny jest na ogół podobny w różnych grupach wiekowych. W grupie wiekowej 6–11 lat najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi u ponad dwóch pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny były: podwójne widzenie (9,5%), senność (7,4%), zawroty głowy (6,3%), drgawki (6,3%) i nudności (3,2%); w grupie wiekowej 12–18 lat — senność (7,4%), wymioty (4,2%), podwójne widzenie (3,2%) i zmęczenie (3,2%). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zebinix u dzieci w wieku do 6 lat.

Profil bezpieczeństwa octanu eslikarbazepiny był na ogół podobny u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, z wyjątkiem pobudzenia (częste 1,3%) i bólu brzucha (częste 2,1%), które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych. Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, astenia, zaburzenia chodu, drżenie, ataksja, zaburzenia równowagi, niewyraźne widzenie, biegunka, wysypka i hiponatremia występowały rzadziej u dzieci niż u dorosłych. Alergiczne zapalenie skóry (niezbyt częste 0,8%) zgłaszano tylko u dzieci i młodzieży.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w populacji dzieci i młodzieży, uzyskane z prowadzonych metodą otwartej próby rozszerzeń badania fazy III, były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu i nie zawierały nowych niepokojących informacji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem poprzez krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy obserwowane po przedawkowaniu octanu eslikarbazepiny głównie dotyczą ośrodkowego układu nerwowego (np. napady padaczkowe wszystkich rodzajów, stan padaczkowy) i zaburzeń serca (np. zaburzenia rytmu serca). Brak znanego swoistego antidotum. Należy stosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie konieczności metabolity octanu eslikarbazepiny można skutecznie usunąć za pomocą hemodializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne karboksamidu, kod ATC: N03AF04.

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania octanu eslikarbazepiny nie jest znany. Niemniej jednak badania elektrofizjologiczne *in vitro* wskazują, że zarówno octan eslikarbazepiny, jak i jego metabolity

stabilizują nieaktywny stan kanałów sodowych zależnych od potencjału, uniemożliwiając ich powrót do stanu czynnego i tym samym zapobiegając seryjnym wyładowaniom neuronów.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Octan eslikarbazepiny i jego czynne metabolity zapobiegają występowaniu napadów padaczkowych w modelach nieklinicznych, co wskazuje na skuteczność działania przeciwdrgawkowego u ludzi. Octan eslikarbazepiny u ludzi działa farmakologicznie głównie za pośrednictwem czynnego metabolitu eslikarbazepiny.

Skuteczność kliniczna

Dorośli

Skuteczność octanu eslikarbazepiny stosowanego w terapii wspomagającej wykazano w czterech badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W badaniu poddano randomizacji 1703 dorosłych pacjentów z padaczką z napadami częściowymi, oporną na leczenie jednym do trzech leków przeciwpadaczkowych. W badaniach tych nie stosowano w skojarzeniu okskarbazepiny ani felbamatu. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 400 mg (tylko w badaniach -301 i -302), 800 mg i 1 200 mg, raz na dobę. Dawki octanu eslikarbazepiny 800 mg raz na dobę i 1 200 mg raz na dobę były znamienne bardziej skuteczne niż placebo w zmniejszaniu częstości napadów w 12-tygodniowym okresie leczenia podtrzymującego. Odsetek pacjentów ze zmniejszoną o $\geq 50\%$ (1581 analizowanych) częstością napadów padaczkowych w badaniach III fazy wynosił 19,3% po zastosowaniu placebo, 20,8% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 400 mg, 30,5% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 800 mg i 35,3% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 1 200 mg na dobę.

Skuteczność octanu eslikarbazepiny w monoterapii wykazano w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu), z udziałem 815 poddanych randomizacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanymi częściowymi napadami padaczkowymi. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 800 mg, 1200 mg i 1600 mg, podawanych raz na dobę. Dawki porównawczej substancji czynnej, karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu, to 200 mg, 400 mg i 600 mg, podawane dwa razy na dobę. Wszystkich pacjentów przydzielono losowo do najniższego poziomu dawki i dopiero gdy u pacjenta wystąpiły drgawki, zwiększano dawkę do wartości z następnego poziomu. Spośród 815 pacjentów poddanych randomizacji 401 pacjentów było leczonych octanem eslikarbazepiny raz na dobę [271 pacjentów (67,6%) pozostało przy dawce 800 mg, 70 pacjentów (17,5%) pozostało przy dawce 1200 mg, a 60 pacjentów (15,0%) było leczonych dawką 1600 mg]. W pierwszorzędowej analizie skuteczności, w której osoby rezygnujące uznawano za osoby niereagujące, za osoby wolne od napadów padaczkowych uznano 71,1% pacjentów w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny i 75,6% pacjentów w grupie otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu podczas 26-tygodniowego okresu oceny (średnia różnica ryzyka -4,28%, 95% przedział ufności: [-10,30; 1,74]. Efekt leczenia, obserwowany podczas 26-tygodniowego okresu oceny, utrzymywał się przez 1 rok leczenia, u 64,7% pacjentów w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny i 70,3% pacjentów w grupie otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu sklasyfikowanych jako wolne od napadów padaczkowych (średnia różnica ryzyka -5,46%, 95% przedział ufności: [-11,88; 0,97]. W analizie niepowodzenia leczenia (ryzyko wystąpienia napadów) w oparciu o analizę czasu do wystąpienia zdarzenia (analiza Kaplana-Meiera i regresja Coxa) estymator Kaplana-Meiera ryzyka wystąpienia napadów na koniec okresu oceny wynosił 0,06 dla karbamazepiny i 0,12 dla octanu eslikarbazepiny, a na koniec roku 1 z dodatkowym zwiększonym ryzykiem do 0,11 dla karbamazepiny i 0,19 dla octanu eslikarbazepiny ($p=0,0002$).

Po 1 roku prawdopodobieństwo wycofania się pacjentów z leczenia z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności wynosiło 0,26 dla octanu eslikarbazepiny i 0,21 dla karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu.

Skuteczność octanu eslikarbazepiny po zmianie na monoterapię oceniano w 2 prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach z randomizowaną grupą kontrolną, z udziałem 365 dorosłych

pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 1200 mg i 1600 mg, podawanych raz na dobę. Częstości występowania napadów padaczkowych podczas całego 10-tygodniowego okresu monoterapii wynosiły odpowiednio 7,6% (1600 mg) i 8,3% (1200 mg) w jednym badaniu i 10,0% (1600 mg) i 7,4% (1200 mg) w drugim badaniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu eslikarbazepiny, jako leczenia wspomagającego w częściowych napadach padaczkowych u pacjentów w podeszłym wieku, oceniano w jednym badaniu bez grupy kontrolnej, trwającym 26 tygodni, u 72 pacjentów (w wieku ≥ 65 lat). Dane wykazują, że częstość występowania działań niepożądanych u tych pacjentów (65,3%) jest podobna, jak w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badań padaczki prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (66,8%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (12,5% pacjentów), senność (9,7%), zmęczenie, drgawki i hiponatriemia (po 8,3%), zapalenie nosogardzieli (6,9%) i infekcja górnego odcinka dróg oddechowych (5,6%). W sumie 50 z 72 pacjentów rozpoczynających badanie ukończyło 26 tygodniowy okres leczenia, co odpowiada wskaźnikowi retencji 69,4% (informacje dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, patrz punkt 4.2). Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące schematu monoterapii w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Tylko niewielu pacjentów (N=27) w wieku powyżej 65 lat leczono octanem eslikarbazepiny w badaniu monoterapii.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu eslikarbazepiny, jako leczenia wspomagającego w częściowych napadach padaczkowych u dzieci oceniano w jednym badaniu fazy II z udziałem dzieci w wieku 6–16 lat (N=123) oraz jednym badaniu fazy III u dzieci w wieku 2–18 lat (N=304). Obydwa badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z leczeniem podtrzymującym trwającym, odpowiednio, 8 tygodni (badanie 208) i 12 tygodni (badanie 305). Badanie 208 obejmowało 2 dodatkowe, kolejne, długoterminowe rozszerzenia badania prowadzone metodą otwartej próby (1 rok w części II i 2 lata w części III), a badanie 305 obejmowało 4 kolejne długoterminowe okresy rozszerzenia prowadzone metodą otwartej próby (1 rok w częściach II, III i IV oraz 2 lata w części V). Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 20 i 30 mg/kg/dobę, do maksymalnie 1200 mg/dobę. Dawka docelowa wynosiła 30 mg/kg/dobę w badaniu 208 oraz 20 mg/kg/dobę w badaniu 305. Dawki można było dostosowywać na podstawie tolerancji i odpowiedzi na leczenie.

W podwójnie zaślepionym okresie badania fazy II ocena skuteczności stanowiła drugorzędowy cel badania. Średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych od punktu wyjściowego do okresu leczenia podtrzymującego było statystycznie (p<0,001) wyższe gdy stosowano octan eslikarbazepiny (-34,8%) niż podczas stosowania placebo (-13,8%). Na leczenie odpowiedziało (zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów padaczkowych o $\geq 50\%$) 42 pacjentów (50,6%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny wobec 10 pacjentów (25%) w grupie otrzymującej placebo, co dało statystycznie istotną różnicę (p=0,009).

W podwójnie zaślepionym okresie badania fazy III średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych było inne gdy stosowano octan eslikarbazepiny (-18,1% od wartości wyjściowej) niż podczas stosowania placebo (-8,6% od wartości wyjściowej), ale nie było to statystycznie istotne (p=0,2490). Na leczenie odpowiedziało (zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów padaczkowych o $\geq 50\%$) 41 pacjentów (30,6%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny wobec 40 pacjentów (31,0%) w grupie otrzymującej placebo, co dało nieistotną różnicę (p=0,9017). Przeprowadzono analizę podgrup *post-hoc* ze stratyfikacją według wieku i dla wieku powyżej 6 lat oraz według dawki. Wśród dzieci w wieku powyżej 6 lat, 36 pacjentów (35,0%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny odpowiedziało na leczenie wobec 29 pacjentów (30,2%) w grupie otrzymującej placebo (p=0,4759), a średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych było wyższe w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny niż w przypadku stosowania placebo (-24,4% wobec -10,5%); jednak różnica wynosząca 13,9% nie była statystycznie istotna (p=0,1040). W badaniu 305 dawkę zwiększono do maksymalnej (30 mg/kg/dobę) u

ogółem 39% pacjentów. Wśród nich, po wykluczeniu pacjentów w wieku do 6 lat, na leczenie odpowiedziało 14 (48,3%) i 11 (30,6%) pacjentów w grupie otrzymującej, odpowiednio, octan eslikarbazepiny i placebo ($p=0.1514$). Chociaż moc tej analizy podgrup *post-hoc* jest ograniczona, dane sugerują zależne od wieku i dawki zwiększenie nasilenia działania.

W kolejnym 1-rocznym rozszerzeniu prowadzonym metodą otwartej próby (część II) badania fazy III (populacja ITT $N = 225$) całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 46,7% (ze stałym zwiększeniem od 44,9% (tygodnie 1-4) do 57,5% (tygodnie >40)). Całkowita mediana standaryzowanej częstości napadów padaczkowych wynosiła 6,1 (zmniejszenie z 7,0 (tygodnie 1-4) do 4,0 (tygodnie >40)), co prowadziło do mediany względnej zmiany w porównaniu z okresem wyjściowym wynoszącej -46,7%). Mediana względnej zmiany była większa w poprzedniej grupie placebo (-51,4%) niż w poprzedniej grupie ESL (-40,4%). Odsetek pacjentów z zaostrzeniem (zwiększenie o $\geq 25\%$) w porównaniu z okresem wyjściowym wynosił 14,2%.

W kolejnych trzech rozszerzeniach badania, prowadzonych metodą otwartej próby (populacja ITT $N = 148$) całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 26,6% w porównaniu do wyjściowych części III-V (tzn. ostatnich 4 tygodni w części II). Całkowita mediana standaryzowanej częstości napadów padaczkowych wynosiła 2,4 (co prowadziło do mediany względnej zmiany w stosunku do wyjściowej części III-V wynoszącej -22,9%). Ogólna mediana względnego zmniejszenia w części I była większa u pacjentów leczonych ESL (-25,8%) niż u pacjentów leczonych placebo (-16,4%). Ogólny odsetek pacjentów z zaostrzeniem (zwiększenie $\geq 25\%$) w porównaniu z wyjściowymi częściami III-V wynosił 25,7%.

Spośród 183 pacjentów, którzy ukończyli części I i II badania, do części III włączono 152 pacjentów. Spośród nich 65 pacjentów otrzymywało ESL, a 87 pacjentów otrzymywało placebo podczas podwójnie zaślepionej części badania. Prowadzone metodą otwartej próby leczenie ESL ukończyło w części V 14 pacjentów (9,2%). Najczęstszą przyczyną wycofania się z badania w dowolnej części badania była prośba sponsora (30 pacjentów w części III [19,7% pacjentów, którzy byli włączeni do części III], 9 w części IV [9,6% pacjentów, którzy byli włączeni do części IV] oraz 43 w części V [64,2% pacjentów, którzy byli włączeni do części V]).

Biorąc pod uwagę ograniczenia danych uzyskanych z niekontrolowanych badań prowadzonych metodą otwartej próby, w prowadzonych metodą otwartej próby częściach badania utrzymano ogólnie długoterminową odpowiedź na octan eslikarbazepiny.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zebinix w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu padaczki z częściowymi napadami padaczkowymi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Octan eslikarbazepiny jest w dużym stopniu przekształcany w eslikarbazepinę. Stężenia octanu eslikarbazepiny w osoczu zwykle pozostają poniżej progu oznaczalności po podaniu doustnym. Wartość C_{max} eslikarbazepiny jest osiągnięta 2 do 3 godziny po podaniu dawki (t_{max}). Można zakładać dużą biodostępność, ponieważ ilość metabolitów odzyskanych w moczu odpowiada ponad 90% dawki octanu eslikarbazepiny.

Biodostępność (AUC i C_{max}) dla eslikarbazepiny podawanej doustnie w postaci rozkruszonej tabletki wymieszanej z musem jabłkowym i podawanej z wodą oraz podawanej jako cała tabletka jest porównywalna.

Dystrybucja

Wiązanie eslikarbazepiny z białkami osocza jest względnie małe (<40%) i nie zależy od stężenia leku. Badania *in vitro* wykazały, że warfaryna, diazepam, digoksyna, fenytoina ani tolbutamid nie wpływały

istotnie na wiązanie z białkami osocza. Eslikarbazepina nie miała istotnego wpływu na wiązanie warfaryny, diazepam, digoksyny, fenytoiny i tolbutamidu.

Metabolizm

Octan eslikarbazepiny jest szybko i w dużym stopniu metabolizowany do głównego czynnego metabolitu, eslikarbazepiny, w procesie hydrolizy podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Stężenie stacjonarne w osoczu występuje po 4-5 dniach podawania raz na dobę, zgodnie z efektywnym okresem półtrwania, wynoszącym 20-24 h. W badaniach u zdrowych ochotników i dorosłych pacjentów z padaczką wyznaczony okres półtrwania wynosił odpowiednio 10-20 h i 13-20 h. Mniej ważne, występujące w osoczu metabolity o wykazanej aktywności, to R-likarbazepina i okskarbazepina oraz sprzężone z kwasem glukuronowym: octan eslikarbazepiny, eslikarbazepina, R-likarbazepina i okskarbazepina.

Octan eslikarbazepiny nie wpływa na metabolizm ani klirens eslikarbazepiny.

Eslikarbazepina jest słabym induktorem CYP3A4 i wykazuje właściwości hamujące względem CYP2C19 (jak podano w punkcie 4.5).

Podczas badań eslikarbazepiny, przeprowadzonych na świeżych hepatocytach ludzkich, obserwowano umiarkowaną indukcję sprzęgania z kwasem glukuronowym, zachodzącą za pośrednictwem UGT1A1.

Eliminacja

Metabolity octanu eslikarbazepiny są eliminowane z krążenia ogólnego głównie w procesie wydalania przez nerki w postaci niezmienionej i sprzężonej z kwasem glukuronowym. Łącznie eslikarbazepina i jej glukuronid stanowią ponad 90% wszystkich metabolitów wydalanych w moczu, około dwie trzecie w postaci niezmienionej i jedna trzecia w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka octanu eslikarbazepiny ma u zdrowych ochotników i u pacjentów przebieg liniowy i wprost proporcjonalny do dawki w zakresie 400-1 200 mg.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Profil farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny jest niezmieniony u pacjentów w podeszłym wieku z klirensiem kreatyniny >60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Metabolity octanu eslikarbazepiny są eliminowane z krążenia ogólnego głównie w procesie wydalania przez nerki. Badanie z udziałem dorosłych pacjentów z łagodnym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek wykazało, że klirens leku zależy od czynności nerek. Podczas leczenia produktem Zebinix zaleca się zmianę dawki u pacjentów, dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat) z klirensiem kreatyniny <60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Nie zaleca się stosowania octanu eslikarbazepiny u dzieci w wieku 2–6 lat. W tym wieku swoista aktywność procesu eliminacji nie osiąga jeszcze dojrzałości.

Hemodializa usuwa z osocza metabolity octanu eslikarbazepiny.

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetykę i metabolizm octanu eslikarbazepiny oceniano u zdrowych ochotników i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby po wielokrotnym podaniu dawki doustnej.

Umiarkowane zaburzenie czynności wątroby nie wpływa na farmakokinetykę octanu eslikarbazepiny. Nie zaleca się zmiany dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Nie oceniano farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Płeć

Badania na zdrowych ochotnikach wykazały, że farmakokinetyka octanu eslikarbazepiny nie zależy od płci.

Dzieci i młodzież

Podobnie jak w przypadku dorosłych, octan eslikarbazepiny jest intensywnie przekształcany do eslikarbazepiny. Po podaniu doustnym stężenia octanu eslikarbazepiny w osoczu zazwyczaj utrzymują się poniżej granicy oznaczania. $C_{\max}$ eslikarbazepiny jest osiągane w ciągu 2–3 godzin po podaniu dawki leku ($t_{\max}$). Wykazano, że masa ciała wpływa na objętość dystrybucji i klirens. Oprócz tego nie można wykluczyć roli wieku, niezależnie od masy ciała, w odniesieniu do klirensu octanu eslikarbazepiny, zwłaszcza w grupie dzieci najmłodszych (2–6 lat).

Dzieci w wieku 6 lat i poniżej

Farmakokinetyka populacyjna wskazuje, że w podgrupie dzieci w wieku 2–6 lat do uzyskania ekspozycji odpowiadających dawkom leczniczym wynoszącym 20 i 30 mg/kg/dobę u dzieci w wieku powyżej 6 lat trzeba zastosować dawki wynoszące, odpowiednio, 27,5 mg/kg/dobę oraz 40 mg/kg/dobę.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Farmakokinetyka populacyjna wskazuje, że porównywalną ekspozycję na eslikarbazepiny uzyskuje się w zakresie dawek, odpowiednio, 20-30 mg/kg/dobę u dzieci w wieku powyżej 6 lat i dorosłych w zakresie dawek 800-1200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowane podczas badań reakcje niepożądane występowały u zwierząt po narażeniu na stężenia znacznie mniejsze niż występujące po podaniu dawek leczniczych eslikarbazepiny (głównego i farmakologicznie czynnego metabolitu octanu eslikarbazepiny). W związku z tym nie ustalono marginesów bezpieczeństwa na podstawie porównania narażenia.

Potwierdzono nefrotoksyczność w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów, ale nie obserwowano jej w badaniach na myszach lub psach i wyniki te są zgodne z zaostrożeniem samoistnej przewlekłej postępującej nefropatii u tego gatunku.

Hipertrofię środkowej części zrazików wątroby obserwowano w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy i szczurów oraz obserwowano zwiększoną częstość guzów wątroby w badaniu działania rakotwórczego na myszach. Takie odkrycia są zgodne z indukcją wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działania takiego nie obserwowano u pacjentów stosujących octan eslikarbazepiny.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniach obejmujących wielokrotne podawanie leku u młodych psów profil toksyczności był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt. W trwającym 10 miesięcy badaniu obejmującym podawanie wysokich dawek leku samicom przy poziomach ekspozycji niższych niż kliniczne poziomy ekspozycji na eslikarbazepiny u dzieci obserwowano zmniejszenie zawartości składników mineralnych w kościach i (lub) gęstości mineralnej kości kręgow łędźwiowych i (lub) kości udowej.

Badania genotoksyczności octanu eslikarbazepiny nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U samic szczurów obserwowano zmniejszenie płodności; zmniejszenie wskaźników implantacji i liczby żywych zarodków w badaniu płodności myszy może również wskazywać na możliwość wpływu na płodność kobiet, jednak nie oceniano liczby ciałek żółtych. Octan eslikarbazepiny nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani królików, ale powodował wady szkieletu u myszy. W badaniach obejmujących podawanie dawek toksycznych samicom myszy, szczurów i królików

obserwowano opóźnienie kostnienia, zmniejszenie masy płodów oraz wzrost liczby drobnych wad szkieletu i trzewi. W badaniach około-/poporodowych u myszy i szczurów obserwowano opóźnienie rozwoju płciowego w pokoleniu F1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K 29/32
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium – Aluminium lub blistry PVC/Aluminium umieszczane w tekturowych pudełkach zawierających 30 lub 60 tabletek.

Butelki HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, umieszczane w tekturowych pudełkach zawierających 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/514/007-011

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 styczeń 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 800 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 800 mg octanu eslikarbazepiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, owalne tabletki z wytłoczonym napisem „ESL 800” po jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie, o długości 19 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zebinix jest wskazany jako:

- monoterapia w leczeniu częściowych napadów padaczkowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką;
- lek uzupełniający u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt leczniczy Zebinix można przyjmować w monoterapii lub dodany do istniejącego leczenia przeciwdrgawkowego. Zalecaną dawkę początkową 400 mg raz na dobę należy zwiększyć do 800 mg raz na dobę po jednym lub dwóch tygodniach leczenia. Na podstawie indywidualnej reakcji, dawkę można zwiększyć do 1 200 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów, stosujących ten produkt leczniczy w monoterapii, korzystne może być przyjmowanie dawki 1600 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, jeśli nie występuje u nich zaburzenie czynności nerek. Ze względu na bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania w monoterapii 1600 mg u osób w podeszłym wieku dawka ta nie jest zalecana dla tej populacji.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat z zaburzeniami czynności nerek i dostosować dawkę w zależności od klirensu kreatyniny (CL_{CR}) w następujący sposób:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: nie jest konieczna modyfikacja dawki;
- $CL_{CR} 30$ - 60 ml/min: dawkę początkową 200 mg (lub 5 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat) raz na dobę lub 400 mg (lub 10 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat) podaje się co drugi dzień przez

- 2 tygodnie, a następnie dawkę 400 mg raz na dobę (lub 10 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat). Jednak na podstawie indywidualnej reakcji dawkę można zwiększyć;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: w związku z niewystarczającą liczbą danych nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Nie oceniano farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2) i dlatego u tych pacjentów nie zaleca się stosowania tego leku.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/kg/dobę raz na dobę. Dawkę należy zwiększać co tydzień lub co dwa tygodnie o 10 mg/kg/dobę, do maksymalnie 30 mg/kg/dobę, na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Maksymalna dawka to 1200 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Dzieci o masie ciała wynoszącej ≥ 60 kg

Dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 60 kg powinny otrzymywać taką samą dawkę leku, jak dorośli.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zebinix u dzieci w wieku do 6 lat. Dostępne obecnie dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Zebinix można przyjmować z posiłkiem lub oddzielnie.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, tabletki można bezpośrednio przed zastosowaniem rozkruszyć i wymieszać z wodą lub miękkimi pokarmami, takimi jak mus jabłkowy, i podać doustnie.

Zmiana preparatów

Na podstawie porównawczych danych dotyczących biodostępności dla produktów leczniczych w postaci tabletek i zawiesiny doustnej można dokonać zmiany leczenia pacjentów z jednej postaci produktu leczniczego na drugą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne karboksamidu (np. karbamazepina, okskarbazepina) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów, u których stosowano w kilku wskazaniach substancje czynne o działaniu przeciwpadaczkowym, zgłaszano myśli samobójcze lub zachowania samobójcze. Meta-analiza randomizowanych badań leków przeciwpadaczkowych prowadzonych z grupą kontrolną również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli lub zachowań samobójczych. Mechanizm takiego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka podczas stosowania octanu eslikarbazepiny. Dlatego należy obserwować, czy u pacjentów nie pojawiają się myśli i zachowania samobójcze i rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy poradzić

pacjentom (i ich opiekunom), aby zgłosili się do lekarza w razie pojawienia się myśli lub zachowań samobójczych.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas stosowania octanu eslikarbazepiny występują niektóre działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zawroty głowy i senność, mogące zwiększać częstość przypadkowych obrażeń.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli stosowanie produktu Zebinix ma być zakończone, zaleca się stopniowe odstawianie leku w celu zminimalizowania możliwości zwiększenia częstości napadów.

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych wysypka wystąpiła jako działanie niepożądane u 1,2% całej populacji pacjentów z padaczką, otrzymujących produkt leczniczy Zebinix. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zebinix zgłaszano przypadki pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Obrzęk naczynioruchowy w przebiegu nadwrażliwości/reakcji anafilaktycznej związanej z obrzękiem krtani może prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie octanu eslikarbazepiny i rozpocząć leczenie alternatywne.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zebinix do obrotu zgłaszano występujące podczas leczenia ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARS), w tym zespół Stevensa Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS)/toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu i prowadzić do zgonu. Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku reakcji skórnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na takie reakcje należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Zebinix i rozważyć leczenie alternatywne (stosownie do przypadku). Jeśli u pacjentów wystąpiły takie reakcje, w żadnym momencie nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zebinix u tych pacjentów.

Allel HLA-B* 1502 - w populacjach Chińczyków Han, Tajów i innych populacjach azjatyckich

Wykazano, że HLA-B*1502 u pacjentów należących do grup etnicznych Chińczyków Han i Tajów ściśle wiąże się z ryzykiem rozwoju ciężkich reakcji skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (SJS), podczas leczenia karbamazepiną. Budowa chemiczna octanu eslikarbazepiny jest podobna do budowy karbamazepiny i możliwe jest, że pacjenci z wynikiem pozytywnym oznaczenia HLA-B*1502 mogą być również zagrożeni wystąpieniem SJS po leczeniu octanem eslikarbazepiny. Częstość nosicielstwa HLA-B*1502 wynosi około 10% w populacjach Chińczyków Han i Tajów. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub związkami czynnymi o podobnej budowie chemicznej, należy zbadać, czy u pacjentów tych nie występuje taki allel. Jeśli wynik oznaczenia allelu HLA-B*1502 będzie dodatni u pacjentów o takim pochodzeniu etnicznym, stosowanie octanu eslikarbazepiny można wziąć pod uwagę, jeśli spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Z powodu częstości występowania tego allelu w innych populacjach azjatyckich (np. powyżej 15% na Filipinach i w Malesji) można rozważyć testy genetyczne w populacjach ryzyka na obecność HLA-B*1502.

Allel HLA-A*3101 - w populacjach pochodzenia europejskiego i Japończyków

Niektóre dane wskazują na związek między obecnością allelu HLA-A*3101 ze zwiększonym ryzykiem skórnych działań niepożądanych wywołanych karbamazepiną, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN), osutki polekowej z eozynofilią

(DRESS) lub mniej ciężkiej ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) i wysypki plamisto-grudkowej u osób pochodzenia europejskiego i japońskiego.

Częstość allelu HLA-A*3101 zmienia się znacznie między populacjami etnicznymi. Allel HLA-A*3101 w populacjach europejskich występuje z częstością 2-5% i około 10% w populacji japońskiej. Obecność allelu HLA-A*3101 może zwiększać ryzyko reakcji skórnych wywołanych karbamazepiną (przeważnie mniej ciężkich) z 5,0% w populacji ogólnej do 26,0% u pacjentów pochodzenia europejskiego, przy czym jego brak może zmniejszać ryzyko z 5,0% do 3,8%.

Brak wystarczających danych potwierdzających zalecenie badań przesiewowych w kierunku HLA-A*3101 przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub związkami o podobnej budowie chemicznej. Jeśli u pacjentów pochodzenia europejskiego lub japońskiego wynik oznaczenia allelu HLA-A*3101 był dodatni, stosowanie karbamazepiny lub związków o podobnej budowie chemicznej, można wziąć pod uwagę, jeśli spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Hiponatremia

Hiponatremię jako działanie niepożądane zgłaszano u 1,5% pacjentów leczonych produktem Zebinix. Hiponatremia jest najczęściej bezobjawowa, jednak mogą występować równocześnie takie objawy, jak nasilenie napadów padaczkowych, stany splątania, ograniczenie świadomości. Częstość występowania hiponatremii wzrastała wraz ze zwiększaniem dawki octanu eslikarbazepiny. U pacjentów z występującą wcześniej chorobą nerek prowadzącą do hiponatremii lub u pacjentów równocześnie leczonych lekami, które mogą powodować hiponatremię (np. leki moczopędne, desmopresyna, karbamazepina), należy badać stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem i podczas leczenia octanem eslikarbazepiny. Ponadto należy oznaczać stężenie sodu w surowicy, jeśli występują objawy kliniczne hiponatremii. Niezależnie od tego, należy oznaczać stężenie sodu podczas rutynowych badań laboratoryjnych. Jeśli wystąpi klinicznie istotna hiponatremia, octan eslikarbazepiny należy odstawić.

Odstęp PR

Podczas badań klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu PR u pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami, w przebiegu których może dojść do wydłużenia odstępu PR (np. małe stężenie tyroksyny, zaburzenia przewodnictwa serca) lub u pacjentów stosujących równocześnie leki, o których wiadomo, że ich stosowanie wiąże się z wydłużeniem odstępu PR.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dostosować dawkę leku w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). W związku z niewystarczającą liczbą danych nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z $CL_{CR} < 30$ ml/min.

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ dane kliniczne dotyczące stosowania leku u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami wątroby są ograniczone i brak danych dotyczących farmakokinetyki i stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, octan eslikarbazepiny należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Octan eslikarbazepiny jest w dużym stopniu przekształcany w eslikarbazepinę, która jest eliminowana głównie w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym. W badaniach *in vitro* eslikarbazepina jest słabym induktorem CYP3A4 i UDP-glukuronylo-transferazy. W warunkach *in vivo* eslikarbazepina pobudza metabolizm leków, które są usuwane głównie w procesach metabolizmu zachodzących z

udziałem CYP3A4 (np. symwastatyna). Dlatego, stosując je w połączeniu z octanem eslikarbazepiny, może być wymagane zwiększenie dawki produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie z udziałem CYP3A4. W warunkach *in vivo* eslikarbazepina może indukować metabolizm produktów leczniczych, które są usuwane głównie przez sprzęganie za pośrednictwem UDP-glukuronylo-transferaz. Podczas rozpoczynania lub przerywania stosowania produktu Zebinix lub zmiany jego dawki, może upłynąć 2 do 3 tygodni do osiągnięcia nowego poziomu aktywności enzymów. Taki okres opóźnienia należy brać pod uwagę, jeśli produkt leczniczy Zebinix stosuje się tuż przed lub równocześnie z innymi produktami leczniczymi, których dawki należy zmodyfikować podczas równoczesnego stosowania z produktem Zebinix. Eslikarbazepina działa hamująco na CYP2C19. W związku z tym mogą wystąpić interakcje podczas jednoczesnego podawania dużych dawek octanu eslikarbazepiny z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2C19 (np. fenytoina).

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Karbamazepina

W badaniach z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg raz na dobę oraz karbamazepiny w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowało zmniejszenie średnio o 32% narażenia na czynny metabolit eslikarbazepiny, najprawdopodobniej wskutek indukcji glukuronidacji. Nie stwierdzono zmiany narażenia na karbamazepinę lub jej metabolit epoksyd karbamazepiny. Na podstawie odpowiedzi osobniczej może być konieczne zwiększenie dawki octanu eslikarbazepiny stosowanego jednocześnie z karbamazepiną. Wyniki badań z udziałem pacjentów wykazały, że takie jednoczesne leczenie karbamazepiną i produktem Zebinix zwiększało ryzyko następujących działań niepożądanych: podwójnego widzenia, nieprawidłowej koordynacji i zawrotów głowy. Nie można wykluczyć ryzyka nasilenia innych swoistych działań niepożądanych powodowanych przez jednoczesne podawanie karbamazepiny i octanu eslikarbazepiny.

Fenytoina

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników równoczesne stosowanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i fenytoiny powodowało średnie zmniejszenie o 31-33% narażenia na czynny metabolit, najprawdopodobniej spowodowane indukcją sprzęgania z kwasem glukuronowym, i średnie zwiększenie o 31-35% narażenia na fenytoinę, najprawdopodobniej spowodowane hamowaniem CYP2C19. Na podstawie indywidualnej reakcji, może być konieczne zwiększenie dawki octanu eslikarbazepiny i zmniejszenie dawki fenytoiny.

Lamotrygina

Sprzęganie z kwasem glukuronowym jest głównym szlakiem metabolicznym zarówno eslikarbazepiny, jak i lamotryginy, i w związku z tym można spodziewać się interakcji. Badanie z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę, wykazało niewielkie średnie interakcje farmakokinetyczne (narażenie na lamotryginę zmniejszyło się o 15%) pomiędzy octanem eslikarbazepiny i lamotryginą i w związku z tym nie jest konieczna zmiana dawki. Niemniej jednak, w związku ze zróżnicowaniem międzyosobniczym, u niektórych pacjentów takie działanie może być klinicznie istotne.

Topiramata

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i topiramatu nie wykazało znaczących zmian narażenia na eslikarbazepinę, ale zmniejszenie o 18% narażenia na topiramata, najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem biodostępności topiramatu. Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Walproinian i lewetriacetam

Analiza farmakokinetyki w badaniach III fazy z udziałem dorosłych pacjentów z padaczką wskazała, że jednoczesne podawanie walproinianu lub lewetiracetamu nie zmieniało narażenia na eslikarbazepinę, ale nie sprawdzano tego w konwencjonalnych badaniach interakcji.

Okskarbazepina

Nie zaleca się równoczesnego stosowania octanu eslikarbazepiny z okskarbazepiną, ponieważ może to powodować nadmierne narażenie na czynne metabolity.

Inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne

Podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne powodowało średnie zmniejszenie odpowiednio o 37% i 42% ogólnego narażenia na lewonorgestrel i etynyloestradiol, najprawdopodobniej spowodowane indukcją CYP3A4. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne podczas leczenia produktem Zebinix i do końca bieżącego cyklu menstruacyjnego po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Symwastatyna

Badanie z udziałem zdrowych uczestników wykazało zmniejszenie średnio o 50% ogólnego narażenia na symwastatynę podczas jednoczesnego stosowania octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg raz na dobę, najprawdopodobniej z powodu indukcji CYP3A4. W przypadku jednoczesnego podawania octanu eslikarbazepiny może być wymagane zwiększenie dawki symwastatyny.

Rozuwastatyna

U zdrowych osób występowało zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej średnio wynoszące 36 - 39% w przypadku jednoczesnego podawania z octanem eslikarbazepiny w dawce 1 200 mg raz na dobę. Mechanizm takiego zmniejszenia jest nieznany, ale może wynikać z samego zakłócenia działania transportera rozuwastatyny lub w skojarzeniu z indukcją metabolizmu. Ponieważ związek między ekspozycją a aktywnością leku jest niejasny, zalecane się monitorowanie odpowiedzi na leczenie (np. poziomów cholesterolu).

Warfaryna

Jednoczesne podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i warfaryny wykazało małe (23%), ale statystycznie znamienne zmniejszenie narażenia na S-warfarynę. Nie ma to wpływu na farmakokinetykę R-warfaryny ani na krzepliwość. Niemniej jednak, w związku ze zróżnicowaniem międzypersonalnymi interakcji, podczas pierwszych tygodni po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia warfaryną i octanem eslikarbazepiny należy zwracać szczególną uwagę na monitorowanie INR.

Digoksyna

Badanie z udziałem zdrowych ochotników nie wykazało wpływu dawki 1 200 mg octanu eslikarbazepiny podawanej raz na dobę na farmakokinetykę digoksyny, co świadczy o tym, że octan eslikarbazepiny nie wywiera wpływu na transport P-glikoproteiny.

Inhibitory oksydazy monoaminowej (MAOI)

Z podobieństwa budowy octanu eslikarbazepiny do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wynika teoretyczna możliwość interakcji pomiędzy octanem eslikarbazepiny i inhibitorami oksydazy monoaminowej (MAOI).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne ryzyko związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi

Wykazano, że u potomstwa matek z padaczką stosujących leczenie przeciwpadaczkowe częstość występowania wad rozwojowych jest dwu lub trzykrotnie większa niż w ogólnej populacji, w której taki odsetek wynosi około 3%. Najczęściej zgłaszano rozszczep wargi, wady rozwojowe sercowo-naczyniowe i uszkodzenia cewy nerwowej. Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym przyjmującym leczenie przeciwpadaczkowe, a zwłaszcza kobietom planującym ciążę i kobietom w ciąży, należy udzielić specjalistycznej porady lekarskiej dotyczącej ryzyka dla płodu wynikającego zarówno z napadów drgawek, jak i leczenia przeciwpadaczkowego. Należy unikać nagłego przerywania

stosowania leku przeciwpadaczkowego, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia drgawek, co może mieć poważne konsekwencje zarówno dla kobiety, jak i dla nienarodzonego dziecka. W leczeniu padaczki w okresie ciąży preferowana jest monoterapia, gdy to możliwe, ponieważ terapia wieloma lekami przeciwpadaczkowymi może wiązać się z większym niż monoterapia ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych, w zależności od stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

Obserwowano zaburzenia rozwoju neurologicznego u dzieci matek z padaczką stosujących leczenie przeciwpadaczkowe. Brak dostępnych danych dotyczących tego ryzyka dla octanu eslikarbazepiny.

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia octanem eslikarbazepiny. Octan eslikarbazepiny niekorzystnie oddziałuje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Dlatego podczas stosowania leku i do końca bieżącego cyklu miesięczkowego po zakończeniu jego przyjmowania należy stosować alternatywną, skuteczną i bezpieczną metodę antykoncepcji. Kobietom w wieku rozrodczym należy udzielić porady dotyczącej innych skutecznych metod antykoncepcji. Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (taką jak wkładka wewnątrzmaciczna) lub dwie uzupełniające się formy antykoncepcji, w tym metodę barierową. Przy wyborze metody antykoncepcyjnej należy w każdym przypadku ocenić indywidualne okoliczności, włączając pacjentkę do dyskusji.

Ryzyko związane z octanem eslikarbazepiny

Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących stosowania octanu eslikarbazepiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz Płodność, punkt 5.3). Ryzyko u ludzi (w tym ryzyko poważnych wad wrodzonych, zaburzeń rozwoju neurologicznego i innego toksycznego wpływu na rozród) jest nieznane.

Nie należy stosować octanu eslikarbazepiny w okresie ciąży, chyba że po dokładnym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia uzna się, że korzyści przewyższają ryzyko.

Jeśli pacjentka leczona octanem eslikarbazepiny zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę, należy uważnie ponownie ocenić stosowanie produktu Zebinix. Zaleca się stosowanie minimalnej skutecznej dawki i monoterapii zawsze, jeśli jest to możliwe, przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży. Pacjentkę należy poinformować o możliwości zwiększonego ryzyka wad rozwojowych i możliwości przeprowadzenia prenatalnych badań przesiewowych.

Monitorowanie i zapobieganie

Leki przeciwpadaczkowe mogą przyczyniać się do niedoboru kwasu foliowego, co może sprzyjać nieprawidłowemu rozwojowi płodu. Przed zajściem w ciążę i podczas ciąży zaleca się podawanie kwasu foliowego. Ponieważ nie potwierdzono skuteczności takiego uzupełniania, można zaproponować specjalistyczną diagnostykę prenatalną również kobietom przyjmującym kwas foliowy.

Noworodki

U noworodków notowano zaburzenia krzepliwości, spowodowane stosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Jako środek ostrożności, należy profilaktycznie podawać witaminę K1 matce - podczas kilku ostatnich tygodni ciąży i noworodkowi - po urodzeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy octan eslikarbazepiny przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie eslikarbazepiny do mleka samic. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka zagrażającego dziecku karmionemu piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia octanem eslikarbazepiny.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu octanu eslikarbazepiny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie płodności po leczeniu octanem eslikarbazepiny (patrz punkt 5.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zebinix wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy, senność lub zaburzenia widzenia, szczególnie na początku leczenia. W związku z tym należy ostrzec pacjentów, że lek może powodować upośledzenie ich fizycznych i (lub) psychicznych zdolności koniecznych do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia pojazdów i nie powinni wykonywać takich czynności dopóki nie zostanie ustalone, że lek nie ma na nich takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych (terapia wspomagająca i monoterapia) 2434 pacjentów z napadami częściowymi leczono octanem eslikarbazepiny (1983 dorosłych pacjentów i 451 dzieci i młodzieży) i u 51% tych pacjentów występowały działania niepożądane.

Działania niepożądane były zwykle łagodne lub umiarkowane i występowały głównie w początkowych tygodniach leczenia octanem eslikarbazepiny.

Zagrożeniami zidentyfikowanymi dla produktu Zebinix są głównie działania niepożądane związane z klasą leku, zależne od dawki. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach terapii wspomagającej z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem dorosłych pacjentów z padaczką oraz w badaniu monoterapii z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, porównującym octan eslikarbazepiny z karbamazepiną o kontrolowanym uwalnianiu, były zawroty głowy, senność, ból głowy i nudności. Większość działań niepożądanych zgłaszano u <3% pacjentów w każdej z leczonych grup.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zebinix do obrotu zgłaszano występujące podczas leczenia ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARS), w tym zespół Stevensa Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS)/toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z octanem eslikarbazepiny, zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu po obrotu, są wymienione w tabeli poniżej.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1: Reakcje niepożądane ujawniające się podczas leczenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zebinix w badaniach klinicznych i programach nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	

Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia, zmniejszenie apetytu	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie, hipochloremia	Zespół przypominający zespół nieadekwatnego wydzielania ADH, z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak letarg, nudności, zawroty głowy, zmniejszenie osmolalności surowicy (krwi), wymioty, bóle głowy, stany splątania lub inne objawy neurologiczne .
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Zaburzenia psychotyczne, apatia, depresja, nerwowość, pobudzenie, drażliwość, brak możliwości skupienia uwagi lub nadmierna aktywność, stan splątania, wahania nastroju, płacz, opóźnienie psychomotoryczne, lęk	

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność	Ból głowy, zaburzenia uwagi, drżenie, ataksja, zaburzenia równowagi	Zaburzenia koordynacji, zaburzenia pamięci, zanik pamięci, nadmierna potrzeba snu, uspokojenie, afazja, nieprawidłowe odczucia, dystonia, letarg, omamy węchowe, zespół mózdkowy, napady padaczkowe, neuropatia obwodowa, oczopląs, zaburzenia mowy, upośledzenie wymowy, uczucie pieczenia, parestezje, migrena	
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	Zaburzenia widzenia, oscylopsja, zaburzenia ruchów obu gałek ocznych, przekrwienie oczu	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niedosłuch, szumy uszne	
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie (w tym przełom nadciśnieniowy), niedociśnienie, podciśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie twarzy, obwodowe uczucie zimna	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa, ból w klatce piersiowej	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, biegunka	Zaparcia, dyspepsja, zapalenie żołądka, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w obrębie brzucha, wzdęcie brzucha, zapalenie dziąseł, smoliste stolce, ból zęba	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynności wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Łysienie, suchość skóry, nadmierne pocenie się, rumień, zaburzenia skóry, świąd, alergiczne zapalenie skóry	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, zaburzenia metabolizmu kostnego, osłabienie mięśni, bóle kończyn	
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych			Zakażenie dróg moczowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, zaburzenia chodu, astenia,	Złe samopoczucie, dreszcze, obrzęk obwodowy	

Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Obniżenie ciśnienia krwi, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi, obniżenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia chlorków we krwi, zwiększenie stężenia osteokalcyny, zmniejszenie hematokrytu, obniżenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Toksyczność leku, upadki, oparzenie termiczne	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia oka i układu nerwowego

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów równocześnie leczonych karbamazepiną i octanem eslikarbazepiny obserwowano następujące działania niepożądane: podwójne widzenie (11,4% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 2,4% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny), nieprawidłową koordynację (6,7% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 2,7% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny) i zawroty głowy (30,0% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 11,5% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny), patrz punkt 4.5.

Odstęp PR

Stosowanie octanu eslikarbazepiny wiąże się ze zwiększeniem odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z wydłużeniem odstępu PR (np. blok AV, omdlenia, bradykardia).

Działania niepożądane związane z klasą leków

Rzadko występujące działania niepożądane, takie jak zahamowanie czynności szpiku kostnego, reakcje anafilaktyczne, tocząc rumieniowaty układowy lub poważne zaburzenia rytmu serca, nie wystąpiły podczas badań oceniających leczenie padaczki octanem eslikarbazepiny, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Niemniej jednak takie działania notowano podczas stosowania oksykarmazepiny i dlatego nie można wykluczyć ich wystąpienia po leczeniu octanem eslikarbazepiny.

Odnotowano przypadki zmniejszonej gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozy i złamań u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu strukturalnie podobnymi lekami przeciwpadaczkowymi — karbamazepiną i oksarbazepiną. Nie zidentyfikowano mechanizmu wpływu tych leków na metabolizm tkanki kostnej.

Dzieci i młodzież

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z napadami częściowymi (238 pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny i 189 pacjentów otrzymujących placebo), u 35,7% pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny i 19% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły działania niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny były: podwójne widzenie (5,0%), senność (8,0%) i wymioty (4,6%).

Profil zdarzeń niepożądanych octanu eslikarbazepiny jest na ogół podobny w różnych grupach wiekowych. W grupie wiekowej 6–11 lat najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi u ponad dwóch pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny były: podwójne widzenie (9,5%), senność (7,4%), zawroty głowy (6,3%), drgawki (6,3%) i nudności (3,2%); w grupie wiekowej 12–18 lat — senność (7,4%), wymioty (4,2%), podwójne widzenie (3,2%) i zmęczenie (3,2%). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zebinix u dzieci w wieku do 6 lat.

Profil bezpieczeństwa octanu eslikarbazepiny był na ogół podobny u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, z wyjątkiem pobudzenia (częste 1,3%) i bólu brzucha (częste 2,1%), które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych. Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, astenia, zaburzenia chodu, drżenie, ataksja, zaburzenia równowagi, niewyraźne widzenie, biegunka, wysypka i hiponatriemia występowały rzadziej u dzieci niż u dorosłych. Alergiczne zapalenie skóry (niezbyt częste 0,8%) zgłaszano tylko u dzieci i młodzieży.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w populacji dzieci i młodzieży, uzyskane z prowadzonych metodą otwartej próby rozszerzeń badania fazy III, były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu i nie zawierały nowych niepokojących informacji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem poprzez krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy obserwowane po przedawkowaniu octanu eslikarbazepiny głównie dotyczą ośrodkowego układu nerwowego (np. napady padaczkowe wszystkich rodzajów, stan padaczkowy) i zaburzeń serca (np. zaburzenia rytmu serca). Brak znanego swoistego antidotum. Należy stosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie konieczności metabolity octanu eslikarbazepiny można skutecznie usunąć za pomocą hemodializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne karboksamidu, kod ATC: N03AF04.

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania octanu eslikarbazepiny nie jest znany. Niemniej jednak badania elektrofizjologiczne *in vitro* wskazują, że zarówno octan eslikarbazepiny, jak i jego metabolity stabilizują nieaktywny stan kanałów sodowych zależnych od potencjału, uniemożliwiając ich powrót do stanu czynnego i tym samym zapobiegając seryjnym wyładowaniom neuronów.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Octan eslikarbazepiny i jego czynne metabolity zapobiegają występowaniu napadów padaczkowych w modelach nieklinicznych, co wskazuje na skuteczność działania przeciwdrgawkowego u ludzi. Octan eslikarbazepiny u ludzi działa farmakologicznie głównie za pośrednictwem czynnego metabolitu eslikarbazepiny.

Skuteczność kliniczna

Dorośli

Skuteczność octanu eslikarbazepiny stosowanego w terapii wspomagającej wykazano w czterech badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W badaniu poddano randomizacji 1703 dorosłych pacjentów z padaczką z napadami częściowymi, oporną na leczenie jednym do trzech leków przeciwpadaczkowych. W badaniach tych nie stosowano w skojarzeniu okskarbazepiny ani felbamatu. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 400 mg (tylko w badaniach -301 i -302), 800 mg i 1 200 mg, raz na dobę. Dawki octanu eslikarbazepiny 800 mg raz na dobę i 1 200 mg raz na dobę były znamienne bardziej skuteczne niż placebo w zmniejszaniu częstości napadów w 12-tygodniowym okresie leczenia podtrzymującego. Odsetek pacjentów ze zmniejszoną o $\geq 50\%$ (1581 analizowanych) częstością napadów padaczkowych w badaniach III fazy wynosił 19,3% po zastosowaniu placebo, 20,8% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 400 mg, 30,5% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 800 mg i 35,3% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 1 200 mg na dobę.

Skuteczność octanu eslikarbazepiny w monoterapii wykazano w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu), z udziałem 815 poddanych randomizacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanymi częściowymi napadami padaczkowymi. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 800 mg, 1200 mg i 1600 mg, podawanych raz na dobę. Dawki porównawczej substancji czynnej, karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu, to 200 mg, 400 mg i 600 mg, podawane dwa razy na dobę. Wszystkich pacjentów przydzielono losowo do najniższego poziomu dawki i dopiero gdy u pacjenta wystąpiły drgawki, zwiększano dawkę do wartości z następnego poziomu. Spośród 815 pacjentów poddanych randomizacji 401 pacjentów było leczonych octanem eslikarbazepiny raz na dobę [271 pacjentów (67,6%) pozostało przy dawce 800 mg, 70 pacjentów (17,5%) pozostało przy dawce 1200 mg, a 60 pacjentów (15,0%) było leczonych dawką 1600 mg]. W pierwszorzędowej analizie skuteczności, w której osoby rezygnujące uznawano za osoby niereagujące, za osoby wolne od napadów padaczkowych uznano 71,1% pacjentów w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny i 75,6% pacjentów w grupie otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu podczas 26-tygodniowego okresu oceny (średnia różnica ryzyka -4,28%, 95% przedział ufności: [-10,30; 1,74]. Efekt leczenia, obserwowany podczas 26-tygodniowego okresu oceny, utrzymywał się przez 1 rok leczenia, u 64,7% pacjentów w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny i 70,3% pacjentów w grupie otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu sklasyfikowanych jako wolne od napadów padaczkowych (średnia różnica ryzyka -5,46%, 95% przedział ufności: [-11,88; 0,97]. W analizie niepowodzenia leczenia (ryzyko wystąpienia napadów) w oparciu o analizę czasu do wystąpienia zdarzenia (analiza Kaplana-Meiera i regresja Coxa) estymator Kaplana-Meiera ryzyka wystąpienia napadów na koniec okresu oceny wynosił 0,06 dla karbamazepiny i 0,12 dla octanu eslikarbazepiny, a na koniec roku 1 z dodatkowym zwiększonym ryzykiem do 0,11 dla karbamazepiny i 0,19 dla octanu eslikarbazepiny ($p=0,0002$).

Po 1 roku prawdopodobieństwo wycofania się pacjentów z leczenia z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności wynosiło 0,26 dla octanu eslikarbazepiny i 0,21 dla karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu.

Skuteczność octanu eslikarbazepiny po zmianie na monoterapię oceniano w 2 prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach z randomizowaną grupą kontrolną, z udziałem 365 dorosłych pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 1200 mg i 1600 mg, podawanych raz na dobę. Częstości występowania napadów padaczkowych podczas całego 10-tygodniowego okresu monoterapii wynosiły odpowiednio 7,6% (1600 mg) i 8,3% (1200 mg) w jednym badaniu i 10,0% (1600 mg) i 7,4% (1200 mg) w drugim badaniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu eslikarbazepiny, jako leczenia wspomagającego w częściowych napadach padaczkowych u pacjentów w podeszłym wieku, oceniano w jednym badaniu bez grupy kontrolnej, trwającym 26 tygodni, u 72 pacjentów (w wieku ≥ 65 lat). Dane wykazują, że częstość występowania działań niepożądanych u tych pacjentów (65,3%) jest podobna, jak w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badań padaczki prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (66,8%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (12,5% pacjentów), senność (9,7%), zmęczenie, drgawki i hiponatriemia (po 8,3%), zapalenie nosogardzieli (6,9%) i infekcja górnego odcinka dróg oddechowych (5,6%). W sumie 50 z 72 pacjentów rozpoczynających badanie ukończyło 26 tygodniowy okres leczenia, co odpowiada wskaźnikowi retencji 69,4% (informacje dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, patrz punkt 4.2). Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące schematu monoterapii w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Tylko niewielu pacjentów (N=27) w wieku powyżej 65 lat leczono octanem eslikarbazepiny w badaniu monoterapii.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu eslikarbazepiny, jako leczenia wspomagającego w częściowych napadach padaczkowych u dzieci oceniano w jednym badaniu fazy II z udziałem dzieci w wieku 6–16 lat (N=123) oraz jednym badaniu fazy III u dzieci w wieku 2–18 lat (N=304). Obydwa badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z leczeniem podtrzymującym trwającym, odpowiednio, 8 tygodni (badanie 208) i 12 tygodni (badanie 305). Badanie 208 obejmowało 2 dodatkowe, kolejne, długoterminowe rozszerzenia badania prowadzone metodą otwartej próby (1 rok w części II i 2 lata w części III), a badanie 305 obejmowało 4 kolejne długoterminowe okresy rozszerzenia prowadzone metodą otwartej próby (1 rok w częściach II, III i IV oraz 2 lata w części V). Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 20 i 30 mg/kg/dobę, do maksymalnie 1200 mg/dobę. Dawka docelowa wynosiła 30 mg/kg/dobę w badaniu 208 oraz 20 mg/kg/dobę w badaniu 305. Dawki można było dostosowywać na podstawie tolerancji i odpowiedzi na leczenie.

W podwójnie zaślepionym okresie badania fazy II ocena skuteczności stanowiła drugorzędowy cel badania. Średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych od punktu wyjściowego do okresu leczenia podtrzymującego było znamienne ($p < 0,001$) wyższe gdy stosowano octan eslikarbazepiny (-34,8%) niż podczas stosowania placebo (-13,8%). Na leczenie odpowiedziało (zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów padaczkowych o $\geq 50\%$) 42 pacjentów (50,6%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny wobec 10 pacjentów (25%) w grupie otrzymującej placebo, co dało znamienne różnicę ($p = 0,009$).

W podwójnie zaślepionym okresie badania fazy III średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych było inne gdy stosowano octan eslikarbazepiny (-18,1% od wartości wyjściowej) niż podczas stosowania placebo (-8,6% od wartości wyjściowej), ale nie było to statystycznie znaczne ($p = 0,2490$). Na leczenie odpowiedziało (zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów padaczkowych o $\geq 50\%$) 41 pacjentów (30,6%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny wobec 40 pacjentów (31,0%) w grupie otrzymującej placebo, co dało nieznamienną różnicę ($p = 0,9017$). Przeprowadzono analizę podgrup *post-hoc* ze stratyfikacją według wieku i dla wieku powyżej 6 lat oraz według dawki. Wśród dzieci w wieku powyżej 6 lat, 36 pacjentów (35,0%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny odpowiedziało na leczenie wobec 29 pacjentów (30,2%) w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,4759$), a średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych było wyższe w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny niż w przypadku

stosowania placebo (-24,4% wobec -10,5%); jednak różnica wynosząca 13,9% nie była znamienna statystycznie ($p=0,1040$). W badaniu 305 dawkę zwiększono do maksymalnej (30 mg/kg/dobę) u ogółem 39% pacjentów. Wśród nich, po wykluczeniu pacjentów w wieku do 6 lat, na leczenie odpowiedziało 14 (48,3%) i 11 (30,6%) pacjentów w grupie otrzymującej, odpowiednio, octan eslikarbazepiny i placebo ($p=0,1514$). Chociaż moc tej analizy podgrup *post-hoc* jest ograniczona, dane sugerują zależne od wieku i dawki zwiększenie nasilenia działania.

W kolejnym 1-rocznym rozszerzeniu prowadzonym metodą otwartej próby (część II) badania fazy III (populacja ITT $N = 225$) całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 46,7% (ze stałym zwiększeniem od 44,9% (tygodnie 1-4) do 57,5% (tygodnie >40)). Całkowita mediana standaryzowanej częstości napadów padaczkowych wynosiła 6,1 (zmniejszenie z 7,0 (tygodnie 1-4) do 4,0 (tygodnie >40)), co prowadziło do mediany względnej zmiany w porównaniu z okresem wyjściowym wynoszącej -46,7%). Mediana względnej zmiany była większa w poprzedniej grupie placebo (-51,4%) niż w poprzedniej grupie ESL (-40,4%). Odsetek pacjentów z zaostrzeniem (zwiększenie o $\geq 25\%$) w porównaniu z okresem wyjściowym wynosił 14,2%.

W kolejnych trzech rozszerzeniach badania, prowadzonych metodą otwartej próby (populacja ITT $N = 148$) całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 26,6% w porównaniu do wyjściowych części III-V (tzn. ostatnich 4 tygodni w części II). Całkowita mediana standaryzowanej częstości napadów padaczkowych wynosiła 2,4 (co prowadziło do mediany względnej zmiany w stosunku do wyjściowej części III-V wynoszącej -22,9%). Ogólna mediana względnego zmniejszenia w części I była większa u pacjentów leczonych ESL (-25,8%) niż u pacjentów leczonych placebo (-16,4%). Ogólny odsetek pacjentów z zaostrzeniem (zwiększenie $\geq 25\%$) w porównaniu z wyjściowymi częściami III-V wynosił 25,7%.

Spośród 183 pacjentów, którzy ukończyli części I i II badania, do części III włączono 152 pacjentów. Spośród nich 65 pacjentów otrzymywało ESL, a 87 pacjentów otrzymywało placebo podczas podwójnie zaślepionej części badania. Prowadzone metodą otwartej próby leczenie ESL ukończyło w części V 14 pacjentów (9,2%). Najczęstszą przyczyną wycofania się z badania w dowolnej części badania była prośba sponsora (30 pacjentów w części III [19,7% pacjentów, którzy byli włączeni do części III], 9 w części IV [9,6% pacjentów, którzy byli włączeni do części IV] oraz 43 w części V [64,2% pacjentów, którzy byli włączeni do części V]).

Biorąc pod uwagę ograniczenia danych uzyskanych z niekontrolowanych badań prowadzonych metodą otwartej próby, w prowadzonych metodą otwartej próby częściach badania utrzymano ogólnie długoterminową odpowiedź na octan eslikarbazepiny.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zebinix w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu padaczki z częściowymi napadami padaczkowymi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Octan eslikarbazepiny jest w dużym stopniu przekształcany w eslikarbazepinę. Stężenia octanu eslikarbazepiny w osoczu zwykle pozostają poniżej progu oznaczalności po podaniu doustnym. Wartość C_{max} eslikarbazepiny jest osiągana 2 do 3 godziny po podaniu dawki (t_{max}). Można zakładać dużą biodostępność, ponieważ ilość metabolitów odzyskanych w moczu odpowiada ponad 90% dawki octanu eslikarbazepiny.

Biodostępność (AUC i C_{max}) dla eslikarbazepiny podawanej doustnie w postaci rozkruszonej tabletki wymieszanej z musem jabłkowym i podawanej z wodą oraz podawanej jako cała tabletka jest porównywalna.

Dystrybucja

Wiązanie eslikarbazepiny z białkami osocza jest względnie małe (<40%) i nie zależy od stężenia leku. Badania *in vitro* wykazały, że warfaryna, diazepam, digoksyna, fenytoina ani tolbutamid nie wpływały istotnie na wiązanie z białkami osocza. Eslikarbazepina nie miała istotnego wpływu na wiązanie warfaryny, diazepamu, digoksyny, fenytoiny i tolbutamidu.

Metabolizm

Octan eslikarbazepiny jest szybko i w dużym stopniu metabolizowany do głównego czynnego metabolitu, eslikarbazepiny, w procesie hydrolizy podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Stężenie stacjonarne w osoczu występuje po 4-5 dniach podawania raz na dobę, zgodnie z efektywnym okresem półtrwania, wynoszącym 20-24 h. W badaniach u zdrowych ochotników i dorosłych pacjentów z padaczką wyznaczony okres półtrwania wynosił odpowiednio 10-20 h i 13-20 h. Mniej ważne, występujące w osoczu metabolity o wykazanej aktywności, to R-likarbazepina i okskarbazepina oraz sprzężone z kwasem glukuronowym: octan eslikarbazepiny, eslikarbazepina R-likarbazepina i okskarbazepina.

Octan eslikarbazepiny nie wpływa na metabolizm ani klirens eslikarbazepiny.

Eslikarbazepina jest słabym induktorem CYP3A4 i wykazuje właściwości hamujące względem CYP2C19 (jak podano w punkcie 4.5).

Podczas badań eslikarbazepiny, przeprowadzonych na świeżych hepatocytach ludzkich, obserwowano umiarkowaną indukcję sprzęgania z kwasem glukuronowym, zachodzącą za pośrednictwem UGT1A1.

Eliminacja

Metabolity octanu eslikarbazepiny są eliminowane z krążenia ogólnego głównie w procesie wydalania przez nerki w postaci niezmienionej i sprzężonej z kwasem glukuronowym. Łącznie eslikarbazepina i jej glukuronid stanowią ponad 90% wszystkich metabolitów wydalanych w moczu, około dwie trzecie w postaci niezmienionej i jedna trzecia w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym.

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka octanu eslikarbazepiny ma u zdrowych ochotników i u pacjentów przebieg liniowy i wprost proporcjonalny do dawki w zakresie 400-1 200 mg.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Profil farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny jest niezmieniony u pacjentów w podeszłym wieku z klirensem kreatyniny >60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Metabolity octanu eslikarbazepiny są eliminowane z krążenia ogólnego głównie w procesie wydalania przez nerki. Badanie z udziałem dorosłych pacjentów z łagodnym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek wykazało, że klirens leku zależy od czynności nerek. Podczas leczenia produktem Zebinix zaleca się zmianę dawki u pacjentów, dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat) z klirensem kreatyniny <60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Nie zaleca się stosowania octanu eslikarbazepiny u dzieci w wieku 2–6 lat. W tym wieku swoista aktywność procesu eliminacji nie osiąga jeszcze dojrzałości.

Hemodializa usuwa z osocza metabolity octanu eslikarbazepiny.

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetykę i metabolizm octanu eslikarbazepiny oceniano u zdrowych ochotników i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby po wielokrotnym podaniu dawki doustnej.

Umiarkowane zaburzenie czynności wątroby nie wpływa na farmakokinetykę octanu eslikarbazepiny. Nie zaleca się zmiany dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Nie oceniano farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Płeć

Badania na zdrowych ochotnikach wykazały, że farmakokinetyka octanu eslikarbazepiny nie zależy od płci.

Dzieci i młodzież

Podobnie jak w przypadku dorosłych, octan eslikarbazepiny jest intensywnie przekształcany do eslikarbazepiny. Po podaniu doustnym stężenia octanu eslikarbazepiny w osoczu zazwyczaj utrzymują się poniżej granicy oznaczania. C_{max} eslikarbazepiny jest osiągane w ciągu 2–3 godzin po podaniu dawki leku (t_{max}). Wykazano, że masa ciała wpływa na objętość dystrybucji i klirens. Oprócz tego nie można wykluczyć roli wieku, niezależnie od masy ciała, w odniesieniu do klirensu octanu eslikarbazepiny, zwłaszcza w grupie dzieci najmłodszych (2–6 lat).

Dzieci w wieku 6 lat i poniżej

Farmakokinetyka populacyjna wskazuje, że w podgrupie dzieci w wieku 2–6 lat do uzyskania ekspozycji odpowiadających dawkom leczniczym wynoszącym 20 i 30 mg/kg/dobę u dzieci w wieku powyżej 6 lat trzeba zastosować dawki wynoszące, odpowiednio, 27,5 mg/kg/dobę oraz 40 mg/kg/dobę.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Farmakokinetyka populacyjna wskazuje, że porównywalną ekspozycję na eslikarbazepiny uzyskuje się w zakresie dawek, odpowiednio, 20-30 mg/kg/dobę u dzieci w wieku powyżej 6 lat i dorosłych w zakresie dawek 800-1200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowane podczas badań reakcje niepożądane występowały u zwierząt po narażeniu na stężenia znacznie mniejsze niż występujące po podaniu dawek leczniczych eslikarbazepiny (głównego i farmakologicznie czynnego metabolitu octanu eslikarbazepiny). W związku z tym nie ustalono marginesów bezpieczeństwa na podstawie porównania narażenia.

Potwierdzono nefrotoksyczność w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów, ale nie obserwowano jej w badaniach na myszach lub psach i wyniki te są zgodne z zaostreniem samoistnej przewlekłej postępującej nefropatii u tego gatunku.

Hipertrofię środkowej części zrazików wątroby obserwowano w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy i szczurów oraz obserwowano zwiększoną częstość guzów wątroby w badaniu działania rakotwórczego na myszach. Takie odkrycia są zgodne z indukcją wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działania takiego nie obserwowano u pacjentów stosujących octan eslikarbazepiny.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniach obejmujących wielokrotne podawanie leku u młodych psów profil toksyczności był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt. W trwającym 10 miesięcy badaniu obejmującym podawanie wysokich dawek leku samicom przy poziomach ekspozycji niższych niż kliniczne poziomy ekspozycji na eslikarbazepiny u dzieci obserwowano zmniejszenie zawartości składników mineralnych w kościach i (lub) gęstości mineralnej kości kręgow łędźwiowych i (lub) kości udowej.

Badania genotoksyczności octanu eslikarbazepiny nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U samic szczurów obserwowano zmniejszenie płodności; zmniejszenie wskaźników implantacji i liczby żywych zarodków w badaniu płodności myszy może również wskazywać na możliwość wpływu na płodność kobiet, jednak nie oceniano liczby ciałek żółtych. Octan eslikarbazepiny nie

wykazywał działania teratogenne u szczurów ani królików, ale powodował wady szkieletu u myszy. W badaniach obejmujących podawanie dawek toksycznych samicom myszy, szczurów i królików obserwowano opóźnienie kostnienia, zmniejszenie masy płodów oraz wzrost liczby drobnych wad szkieletu i trzewi. W badaniach około-/poporodowych u myszy i szczurów obserwowano opóźnienie rozwoju płciowego w pokoleniu F1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K 29/32
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium – Aluminium lub blistry PVC/Aluminium umieszczane w tekturowych pudełkach zawierających 20, 30, 60 lub 90 tabletek oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 180 (2 opakowania po 90) tabletek.

Butelki HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, umieszczane w tekturowych pudełkach zawierających 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 styczeń 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 50 mg/ml zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiesiny doustnej zawiera 50 mg octanu eslikarbazepiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 2,0 mg metylu parahydroksybenzoesu (E218) i około 0,00001 mg siarczynów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Zawiesina o barwie białawej do białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zebinix jest wskazany jako:

- monoterapia w leczeniu częściowych napadów padaczkowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką;
- lek uzupełniający u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt leczniczy Zebinix można przyjmować w monoterapii lub dodany do istniejącego leczenia przeciwdrgawkowego. Zalecaną dawkę początkową 400 mg raz na dobę należy zwiększyć do 800 mg raz na dobę po jednym lub dwóch tygodniach leczenia. Na podstawie indywidualnej reakcji, dawkę można zwiększyć do 1 200 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów, stosujących ten produkt leczniczy w monoterapii, korzystne może być przyjmowanie dawki 1600 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, jeśli nie występuje u nich zaburzenie czynności nerek. Ze względu na bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania w monoterapii 1600 mg u osób w podeszłym wieku dawka ta nie jest zalecana dla tej populacji.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat, z zaburzeniami czynności nerek i dostosować dawkę w zależności od klirensu kreatyniny (CL_{CR}) w następujący sposób:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: nie jest konieczna modyfikacja dawki;
- $CL_{CR} 30$ - 60 ml/min: dawkę początkową 200 mg (lub 5 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat) raz na dobę lub 400 mg (lub 10 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat) podaje się co drugi dzień przez

- 2 tygodnie, a następnie dawkę 400 mg raz na dobę (lub 10 mg/kg u dzieci w wieku powyżej 6 lat). Jednak na podstawie indywidualnej reakcji dawkę można zwiększyć;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: w związku z niewystarczającą liczbą danych nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Nie oceniano farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2) i dlatego u tych pacjentów nie zaleca się stosowania tego leku.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/kg/dobę raz na dobę. Dawkę należy zwiększać co tydzień lub co dwa tygodnie o 10 mg/kg/dobę, do maksymalnie 30 mg/kg/dobę, na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Maksymalna dawka to 1200 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Dzieci o masie ciała wynoszącej ≥ 60 kg

Dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 60 kg powinny otrzymywać taką samą dawkę leku, jak dorośli.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zebinix u dzieci w wieku do 6 lat. Dostępne obecnie dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Zebinix można przyjmować z posiłkiem lub oddzielnie.

Zmiana preparatów

Na podstawie porównawczych danych dotyczących biodostępności dla produktów leczniczych w postaci tabletek i zawiesiny doustnej można dokonać zmiany leczenia pacjentów z jednej postaci produktu leczniczego na drugą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne karboksamidu (np. karbamazepina, okskarbazepina) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów, u których stosowano w kilku wskazaniach substancje czynne o działaniu przeciwpadaczkowym, zgłaszano myśli samobójcze lub zachowania samobójcze. Meta-analiza randomizowanych badań leków przeciwpadaczkowych prowadzonych z grupą kontrolną również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli lub zachowań samobójczych. Mechanizm takiego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka podczas stosowania octanu eslikarbazepiny. Dlatego należy obserwować, czy u pacjentów nie pojawiają się myśli i zachowania samobójcze i rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy poradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby zgłosili się do lekarza w razie pojawienia się myśli lub zachowań samobójczych.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas stosowania octanu eslikarbazepiny występują niektóre działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zawroty głowy i senność, mogące zwiększać częstość przypadkowych obrażeń.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli stosowanie produktu Zebinix ma być zakończone, zaleca się stopniowe odstawianie leku w celu zminimalizowania możliwości zwiększenia częstości napadów.

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych wysypka wystąpiła jako działanie niepożądane u 1,2% całej populacji pacjentów z padaczką, otrzymujących produkt leczniczy Zebinix. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zebinix zgłaszano przypadki pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Obrzęk naczynioruchowy w przebiegu nadwrażliwości/reakcji anafilaktycznej związanej z obrzękiem krtani może prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie octanu eslikarbazepiny i rozpocząć leczenie alternatywne.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zebinix do obrotu zgłaszano występujące podczas leczenia ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARS), w tym zespół Stevensa Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS)/toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu i prowadzić do zgonu. Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku reakcji skórnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na takie reakcje należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Zebinix i rozważyć leczenie alternatywne (stosownie do przypadku). Jeśli u pacjentów wystąpiły takie reakcje, w żadnym momencie nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zebinix u tych pacjentów.

Allel HLA-B*1502 - w populacjach Chińczyków Han, Tajów i innych populacjach azjatyckich

Wykazano, że HLA-B*1502 u pacjentów należących do grup etnicznych Chińczyków Han i Tajów ściśle wiąże się z ryzykiem rozwoju ciężkich reakcji skórnych, znanych jako zespół Stevensa-Johnsona (SJS), podczas leczenia karbamazepiną. Budowa chemiczna octanu eslikarbazepiny jest podobna do budowy karbamazepiny i możliwe jest, że pacjenci z wynikiem pozytywnym oznaczenia HLA-B*1502 mogą być również zagrożeni wystąpieniem SJS po leczeniu octanem eslikarbazepiny. Częstość nosicielstwa HLA-B*1502 wynosi około 10% w populacjach Chińczyków Han i Tajów. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub związkami czynnymi o podobnej budowie chemicznej, należy zbadać, czy u pacjentów tych nie występuje taki allel. Jeśli wynik oznaczenia allelu HLA-B*1502 będzie dodatni u pacjentów o takim pochodzeniu etnicznym, stosowanie octanu eslikarbazepiny można wziąć pod uwagę, jeśli spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Z powodu częstości występowania tego allelu w innych populacjach azjatyckich (np. powyżej 15% na Filipinach i w Malezji) można rozważyć testy genetyczne w populacjach ryzyka na obecność HLA-B*1502.

Allel HLA-A*3101 - w populacjach pochodzenia europejskiego i Japończyków

Niektóre dane wskazują na związek między obecnością allelu HLA-A*3101 ze zwiększonym ryzykiem skórnych działań niepożądanych wywołanych karbamazepiną, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN), osutki polekowej z eozynofilią (DRESS) lub mniej ciężkiej ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) i wysypki plamisto-grudkowej u osób pochodzenia europejskiego i japońskiego.

Częstość allelu HLA-A*3101 zmienia się znacznie między populacjami etnicznymi. Allel HLA-A*3101 w populacjach europejskich występuje z częstością 2-5% i około 10% w populacji japońskiej. Obecność allelu HLA-A*3101 może zwiększać ryzyko reakcji skórnych wywołanych karbamazepiną (przeważnie mniej ciężkich) z 5,0% w populacji ogólnej do 26,0% u pacjentów pochodzenia europejskiego, przy czym jego brak może zmniejszać ryzyko z 5,0% do 3,8%.

Brak wystarczających danych potwierdzających zalecenie badań przesiewowych w kierunku HLA-A*3101 przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub związkami o podobnej budowie chemicznej. Jeśli u pacjentów pochodzenia europejskiego lub japońskiego wynik oznaczenia allelu HLA-A*3101 był dodatni, stosowanie karbamazepiny lub związków o podobnej budowie chemicznej, można wziąć pod uwagę, jeśli spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Hiponatremia

Hiponatremię jako działanie niepożądane zgłaszano u 1,5% pacjentów leczonych produktem Zebinix. Hiponatremia jest najczęściej bezobjawowa, jednak mogą występować równocześnie takie objawy, jak nasilenie napadów padaczkowych, stany splątania, ograniczenie świadomości. Częstość występowania hiponatremii wzrastała wraz ze zwiększaniem dawki octanu eslikarbazepiny. U pacjentów z występującą wcześniej chorobą nerek prowadzącą do hiponatremii lub u pacjentów równocześnie leczonych lekami, które mogą powodować hiponatremię (np. leki moczopędne, desmopresyna, karbamazepina), należy badać stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem i podczas leczenia octanem eslikarbazepiny. Ponadto należy oznaczać stężenie sodu w surowicy, jeśli występują objawy kliniczne hiponatremii. Niezależnie od tego, należy oznaczać stężenie sodu podczas rutynowych badań laboratoryjnych. Jeśli wystąpi klinicznie istotna hiponatremia, octan eslikarbazepiny należy odstawić.

Odstęp PR

Podczas badań klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu PR u pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami, w przebiegu których może dojść do wydłużenia odstępu PR (np. małe stężenie tyroksyny, zaburzenia przewodnictwa serca) lub u pacjentów stosujących równocześnie leki, o których wiadomo, że ich stosowanie wiąże się z wydłużeniem odstępu PR.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dostosować dawkę leku w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). W związku z niewystarczającą liczbą danych nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z $CL_{CR} < 30$ ml/min.

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ dane kliniczne dotyczące stosowania leku u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami wątroby są ograniczone i brak danych dotyczących farmakokinetyki i stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, octan eslikarbazepiny należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby.

Zawiesina doustna Zebinix zawiera parahydroksybensoesan metylowy (E218) i siarczyny, które mogą powodować reakcje alergiczne (również opóźnione) i w rzadkich przypadkach mogą powodować, odpowiednio, ciężkie reakcje nadwrażliwości oraz skurcz oskrzeli.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Octan eslikarbazepiny jest w dużym stopniu przekształcany w eslikarbazepinę, która jest eliminowana głównie w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym. W badaniach *in vitro* eslikarbazepina jest

słabym induktorem CYP3A4 i UDP-glukuronylo-transferazy. W warunkach *in vivo* eslikarbazepina pobudza metabolizm leków, które są usuwane głównie w procesach metabolizmu zachodzących z udziałem CYP3A4 (np. symwastatyna). Dlatego, stosując je w połączeniu z octanem eslikarbazepiny, może być wymagane zwiększenie dawki produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie z udziałem CYP3A4. W warunkach *in vivo* eslikarbazepina może indukować metabolizm produktów leczniczych, które są usuwane głównie przez sprzęganie za pośrednictwem UDP-glukuronylo-transferaz. Podczas rozpoczynania lub przerywania stosowania produktu Zebinix lub zmiany jego dawki, może upłynąć 2 do 3 tygodni do osiągnięcia nowego poziomu aktywności enzymów. Taki okres opóźnienia należy brać pod uwagę, jeśli produkt leczniczy Zebinix stosuje się tuż przed lub równocześnie z innymi produktami leczniczymi, których dawki należy zmodyfikować podczas równoczesnego stosowania z produktem Zebinix. Eslikarbazepina działa hamująco na CYP2C19. W związku z tym mogą wystąpić interakcje podczas jednoczesnego podawania dużych dawek octanu eslikarbazepiny z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2C19 (np. fenytoina).

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Karbamazepina

W badaniach z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg raz na dobę oraz karbamazepiny w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowało zmniejszenie średnio o 32% narażenia na czynny metabolit eslikarbazepiny, najprawdopodobniej wskutek indukcji glukuronidacji. Nie stwierdzono zmiany narażenia na karbamazepinę lub jej metabolit epoksyd karbamazepiny. Na podstawie odpowiedzi osobniczej może być konieczne zwiększenie dawki octanu eslikarbazepiny stosowanego jednocześnie z karbamazepiną. Wyniki badań z udziałem pacjentów wykazały, że takie jednoczesne leczenie karbamazepiną i produktem Zebinix zwiększało ryzyko następujących działań niepożądanych: podwójnego widzenia, nieprawidłowej koordynacji i zawrotów głowy. Nie można wykluczyć ryzyka nasilenia innych swoistych działań niepożądanych powodowanych przez jednoczesne podawanie karbamazepiny i octanu eslikarbazepiny.

Fenytoina

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników równoczesne stosowanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i fenytoiny powodowało średnie zmniejszenie o 31-33% narażenia na czynny metabolit, najprawdopodobniej spowodowane indukcją sprzęgania z kwasem glukuronowym, i średnie zwiększenie o 31-35% narażenia na fenytoinę, najprawdopodobniej spowodowane hamowaniem CYP2C19. Na podstawie indywidualnej reakcji, może być konieczne zwiększenie dawki octanu eslikarbazepiny i zmniejszenie dawki fenytoiny.

Lamotrygina

Sprzęganie z kwasem glukuronowym jest głównym szlakiem metabolicznym zarówno eslikarbazepiny, jak i lamotryginy, i w związku z tym można spodziewać się interakcji. Badanie z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę, wykazało niewielkie średnie interakcje farmakokinetyczne (narażenie na lamotryginę zmniejszyło się o 15%) pomiędzy octanem eslikarbazepiny i lamotryginą i w związku z tym nie jest konieczna zmiana dawki. Niemniej jednak, w związku ze zróżnicowaniem międzyosobniczym, u niektórych pacjentów takie działanie może być klinicznie istotne.

Topiramata

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i topiramatu nie wykazało znaczących zmian narażenia na eslikarbazepinę, ale zmniejszenie o 18% narażenia na topiramata, najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem biodostępności topiramatu. Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Walproinian i lewetiracetam

Analiza farmakokinetyki w badaniach III fazy z udziałem dorosłych pacjentów z padaczką wskazała, że jednoczesne podawanie walproinianu lub lewetiracetamu nie zmieniało narażenia na eslikarbazepinę, ale nie sprawdzano tego w konwencjonalnych badaniach interakcji.

Okskarbazepina

Nie zaleca się równoczesnego stosowania octanu eslikarbazepiny z okskarbazepiną, ponieważ może to powodować nadmierne narażenie na czynne metabolity.

Inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne

Podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne powodowało średnie zmniejszenie odpowiednio o 37% i 42% ogólnego narażenia na lewonorgestrel i etynyloestradiol, najprawdopodobniej spowodowane indukcją CYP3A4. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne podczas leczenia produktem Zebinix i do końca bieżącego cyklu menstruacyjnego po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Symwastatyna

Badanie z udziałem zdrowych uczestników wykazało zmniejszenie średnio o 50% ogólnego narażenia na symwastatynę podczas jednoczesnego stosowania octanu eslikarbazepiny w dawce 800 mg raz na dobę, najprawdopodobniej z powodu indukcji CYP3A4. W przypadku jednoczesnego podawania octanu eslikarbazepiny może być wymagane zwiększenie dawki symwastatyny.

Rozuwastatyna

U zdrowych osób występowało zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej średnio wynoszące 36 - 39% w przypadku jednoczesnego podawania z octanem eslikarbazepiny w dawce 1 200 mg raz na dobę. Mechanizm takiego zmniejszenia jest nieznany, ale może wynikać z samego zakłócenia działania transportera rozuwastatyny lub w skojarzeniu z indukcją metabolizmu. Ponieważ związek między ekspozycją a aktywnością leku jest niejasny, zalecane się monitorowanie odpowiedzi na leczenie (np. poziomów cholesterolu).

Warfaryna

Jednoczesne podawanie 1 200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę i warfaryny wykazało małe (23%), ale statystycznie znamienne zmniejszenie narażenia na S-warfarynę. Nie ma to wpływu na farmakokinetykę R-warfaryny ani na krzepliwość. Niemniej jednak, w związku ze zróżnicowaniem międzyosobniczym interakcji, podczas pierwszych tygodni po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia warfaryną i octanem eslikarbazepiny należy zwracać szczególną uwagę na monitorowanie INR.

Digoksyna

Badanie z udziałem zdrowych ochotników nie wykazało wpływu dawki 1 200 mg octanu eslikarbazepiny podawanej raz na dobę na farmakokinetykę digoksyny, co świadczy o tym, że octan eslikarbazepiny nie wywiera wpływu na transport P-glikoproteiny.

Inhibitory oksydazy monoaminowej (MAOI)

Z podobieństwa budowy octanu eslikarbazepiny do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wynika teoretyczna możliwość interakcji pomiędzy octanem eslikarbazepiny i inhibitorami oksydazy monoaminowej (MAOI).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne ryzyko związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi

Wykazano, że u potomstwa matek z padaczką stosujących leczenie przeciwpadaczkowe częstość występowania wad rozwojowych jest dwu lub trzykrotnie większa niż w ogólnej populacji, w której taki odsetek wynosi około 3%. Najczęściej zgłaszano rozszczep wargi, wady rozwojowe sercowo-naczyniowe i uszkodzenia cewy nerwowej. Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym przyjmującym leczenie przeciwpadaczkowe, a zwłaszcza kobietom planującym ciążę i kobietom w ciąży, należy udzielić specjalistycznej porady lekarskiej dotyczącej ryzyka dla płodu wynikającego zarówno z

napadów drgawek, jak i leczenia przeciwpadaczkowego. Należy unikać nagłego przerywania stosowania leku przeciwpadaczkowego, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia drgawek, co może mieć poważne konsekwencje zarówno dla kobiety, jak i dla nienarodzonego dziecka. W leczeniu padaczki w okresie ciąży preferowana jest monoterapia, gdy to możliwe, ponieważ terapia wieloma lekami przeciwpadaczkowymi może wiązać się z większym niż monoterapia ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych, w zależności od stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

Obserwowano zaburzenia rozwoju neurologicznego u dzieci matek z padaczką stosujących leczenie przeciwpadaczkowe. Brak dostępnych danych dotyczących tego ryzyka dla octanu eslikarbazepiny.

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia octanem eslikarbazepiny. Octan eslikarbazepiny niekorzystnie oddziałuje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Dlatego podczas stosowania leku i do końca bieżącego cyklu miesięczkowego po zakończeniu jego przyjmowania należy stosować alternatywną, skuteczną i bezpieczną metodę antykoncepcji. Kobietom w wieku rozrodczym należy udzielić porady dotyczącej innych skutecznych metod antykoncepcji. Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (taką jak wkładka wewnątrzmaciczna) lub dwie uzupełniające się formy antykoncepcji, w tym metodę barierową. Przy wyborze metody antykoncepcyjnej należy w każdym przypadku ocenić indywidualne okoliczności, włączając pacjentkę do dyskusji.

Ryzyko związane z octanem eslikarbazepiny

Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących stosowania octanu eslikarbazepiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz Płodność, punkt 5.3). Ryzyko u ludzi (w tym ryzyko poważnych wad wrodzonych, zaburzeń rozwoju neurologicznego i innego toksycznego wpływu na rozród) jest nieznane. Nie należy stosować octanu eslikarbazepiny w okresie ciąży, chyba że po dokładnym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia uzna się, że korzyści przewyższają ryzyko.

Jeśli pacjentka leczona octanem eslikarbazepiny zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę, należy uważnie ponownie ocenić stosowanie produktu Zebinix. Zaleca się stosowanie minimalnej skutecznej dawki i monoterapii zawsze, jeśli jest to możliwe, przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży. Pacjentkę należy poinformować o możliwości zwiększonego ryzyka wad rozwojowych i możliwości przeprowadzenia prenatalnych badań przesiewowych.

Monitorowanie i zapobieganie

Leki przeciwpadaczkowe mogą przyczyniać się do niedoboru kwasu foliowego, co może sprzyjać nieprawidłowemu rozwojowi płodu. Przed zajściem w ciążę i podczas ciąży zaleca się podawanie kwasu foliowego. Ponieważ nie potwierdzono skuteczności takiego uzupełniania, można zaproponować specjalistyczną diagnostykę prenatalną również kobietom przyjmującym kwas foliowy.

Noworodki

U noworodków notowano zaburzenia krzepliwości, spowodowane stosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Jako środek ostrożności, należy profilaktycznie podawać witaminę K1 matce - podczas kilku ostatnich tygodni ciąży i noworodkowi - po urodzeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy octan eslikarbazepiny przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie eslikarbazepiny do mleka samic. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka zagrażającego dziecku karmionemu piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia octanem eslikarbazepiny.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu octanu eslikarbazepiny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie płodności po leczeniu octanem eslikarbazepiny (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zebinix wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy, senność lub zaburzenia widzenia, szczególnie na początku leczenia. W związku z tym należy ostrzec pacjentów, że lek może powodować upośledzenie ich fizycznych i (lub) psychicznych zdolności koniecznych do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia pojazdów i nie powinni wykonywać takich czynności dopóki nie zostanie ustalone, że lek nie ma na nich takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych (terapia wspomagająca i monoterapia) 2434 pacjentów z napadami częściowymi leczono octanem eslikarbazepiny (1983 dorosłych pacjentów i 451 dzieci i młodzieży) i u 51% tych pacjentów występowały działania niepożądane.

Działania niepożądane były zwykle łagodne lub umiarkowane i występowały głównie w początkowych tygodniach leczenia octanem eslikarbazepiny.

Zagrożeniami zidentyfikowanymi dla produktu Zebinix są głównie działania niepożądane związane z klasą leku, zależne od dawki. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach terapii wspomagającej z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem dorosłych pacjentów z padaczką, oraz w badaniu monoterapii z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, porównującym octan eslikarbazepiny z karbamazepiną o kontrolowanym uwalnianiu, , były zawroty głowy, senność, ból głowy i nudności. Większość działań niepożądanych zgłaszano u <3% pacjentów w każdej z leczonych grup.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zebinix do obrotu zgłaszano występujące podczas leczenia ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARS), w tym zespół Stevensa Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS)/toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z octanem eslikarbazepiny, zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu po obrotu, są wymienione w tabeli poniżej.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1: Reakcje niepożądane ujawniające się podczas leczenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zebinix w badaniach klinicznych i programach nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy	

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia, zmniejszenie apetytu	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie, hipochloremia	Zespół przypominający zespół nieadekwatnego wydzielania ADH, z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak letarg, nudności, zawroty głowy, zmniejszenie osmolalności surowicy (krwi), wymioty, bóle głowy, stany splątania lub inne objawy neurologiczne .
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Zaburzenia psychotyczne, apatia, depresja, nerwowość, pobudzenie, drażliwość, brak możliwości skupienia uwagi lub nadmierna aktywność, stan splątania, wahania nastroju, płacz, opóźnienie psychomotoryczne, lęk	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność	Ból głowy, zaburzenia uwagi, drżenie, ataksja, zaburzenia równowagi	Zaburzenia koordynacji, zaburzenia pamięci, zanik pamięci, nadmierna potrzeba snu, uspokojenie, afazja, nieprawidłowe odczucia, dystonia, letarg, omamy węchowe, zespół mózdkowy, napady padaczkowe, neuropatia obwodowa, oczopląs, zaburzenia mowy, upośledzenie wymowy, uczucie pieczenia, parestezje, migrena	
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	Zaburzenia widzenia, oscylopsja, zaburzenia ruchów obu gałek ocznych, przekrwienie oczu	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niedosłuch, szumy uszne	

Zaburzenia serca			Kołatanie serca, bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie (w tym przełom nadciśnieniowy), niedociśnienie, podciśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie twarzy, obwodowe uczucie zimna	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa, ból w klatce piersiowej	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, biegunka	Zaparcia, dyspepsja, zapalenie żołądka, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w obrębie brzucha, wzdęcie brzucha, zapalenie dziąseł, smoliste stolce, ból zęba	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynności wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Łysienie, suchość skóry, nadmierne pocenie się, rumień, zaburzenia skóry, świąd, alergiczne zapalenie skóry	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, zaburzenia metabolizmu kostnego, osłabienie mięśni, bóle kończyn	
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych			Zakażenie dróg moczowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, zaburzenia chodu, astenia,	Złe samopoczucie, dreszcze, obrzęk obwodowy	

Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Obniżenie ciśnienia krwi, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi, obniżenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia chlorków we krwi, zwiększenie stężenia osteokalcyny, zmniejszenie hematokrytu, obniżenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Toksyczność leku, upadki, oparzenie termiczne	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia oka i układu nerwowego

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów równocześnie leczonych karbamazepiną i octanem eslikarbazepiny obserwowano następujące działania niepożądane: podwójne widzenie (11,4% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 2,4% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny), nieprawidłową koordynację (6,7% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 2,7% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny) i zawroty głowy (30,0% osób z jednocześnie podawaną karbamazepiną, 11,5% osób bez jednocześnie podawanej karbamazepiny), patrz punkt 4.5.

Odstęp PR

Stosowanie octanu eslikarbazepiny wiąże się ze zwiększeniem odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z wydłużeniem odstępu PR (np. blok AV, omdlenia, bradykardia).

Działania niepożądane związane z klasą leków

Rzadko występujące działania niepożądane, takie jak zahamowanie czynności szpiku kostnego, reakcje anafilaktyczne, tocień rumieniowaty układowy lub poważne zaburzenia rytmu serca, nie wystąpiły podczas badań oceniających leczenie padaczki octanem eslikarbazepiny, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Niemniej jednak takie działania notowano podczas stosowania oksykabazepiny i dlatego nie można wykluczyć ich wystąpienia po leczeniu octanem eslikarbazepiny.

Odnotowano przypadki zmniejszonej gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozy i złamań u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu strukturalnie podobnymi lekami przeciwpadaczkowymi — karbamazepiną i oksarbazepiną. Nie zidentyfikowano mechanizmu wpływu tych leków na metabolizm tkanki kostnej.

Dzieci i młodzież

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z napadami częściowymi (238 pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny i 189 pacjentów otrzymujących placebo), u 35,7% pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny i 19% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły działania niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny były: podwójne widzenie (5,0%), senność (8,0%) i wymioty (4,6%).

Profil zdarzeń niepożądanych octanu eslikarbazepiny jest na ogół podobny w różnych grupach wiekowych. W grupie wiekowej 6–11 lat najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi u ponad dwóch pacjentów leczonych octanem eslikarbazepiny były: podwójne widzenie (9,5%),

senność (7,4%), zawroty głowy (6,3%), drgawki (6,3%) i nudności (3,2%); w grupie wiekowej 12–18 lat — senność (7,4%), wymioty (4,2%), podwójne widzenie (3,2%) i zmęczenie (3,2%). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zebinix u dzieci w wieku do 6 lat.

Profil bezpieczeństwa octanu eslikarbazepiny był na ogół podobny u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, z wyjątkiem pobudzenia (częste 1,3%) i bólu brzucha (częste 2,1%), które występowały częściej u dzieci niż u dorosłych. Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, astenia, zaburzenia chodu, drżenie, ataksja, zaburzenia równowagi, niewyraźne widzenie, biegunka, wysypka i hiponatriemia występowały rzadziej u dzieci niż u dorosłych. Alergiczne zapalenie skóry (niezbyt częste 0,8%) zgłaszano tylko u dzieci i młodzieży.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w populacji dzieci i młodzieży, uzyskane z prowadzonych metodą otwartej próby rozszerzeń badania fazy III, były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu i nie zawierały nowych niepokojących informacji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem poprzez krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy obserwowane po przedawkowaniu octanu eslikarbazepiny głównie dotyczą ośrodkowego układu nerwowego (np. napady padaczkowe wszystkich rodzajów, stan padaczkowy) i zaburzeń serca (np. zaburzenia rytmu serca). Brak znanego swoistego antidotum. Należy stosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie konieczności metabolity octanu eslikarbazepiny można skutecznie usunąć za pomocą hemodializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne karboksamidu, kod ATC: N03AF04.

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania octanu eslikarbazepiny nie jest znany. Niemniej jednak badania elektrofizjologiczne *in vitro* wskazują, że zarówno octan eslikarbazepiny, jak i jego metabolity stabilizują nieaktywny stan kanałów sodowych zależnych od potencjału, uniemożliwiając ich powrót do stanu czynnego i tym samym zapobiegając seryjnym wyładowaniom neuronów.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Octan eslikarbazepiny i jego czynne metabolity zapobiegają występowaniu napadów padaczkowych w modelach nieklinicznych, co wskazuje na skuteczność działania przeciwdrgawkowego u ludzi. Octan eslikarbazepiny u ludzi działa farmakologicznie głównie za pośrednictwem czynnego metabolitu eslikarbazepiny.

Skuteczność kliniczna

Dorośli

Skuteczność octanu eslikarbazepiny stosowanego w terapii wspomagającej wykazano w czterech badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W badaniu poddano randomizacji 1703 dorosłych pacjentów z padaczką z napadami częściowymi, oporną na leczenie jednym do trzech leków przeciwpadaczkowych. W badaniach tych nie stosowano w skojarzeniu okskarbazepiny ani felbamatu. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 400 mg (tylko w badaniach -301 i -302), 800 mg i 1 200 mg, raz na dobę. Dawki octanu eslikarbazepiny 800 mg raz na dobę i 1 200 mg raz na dobę były znamienne bardziej skuteczne niż placebo w zmniejszaniu częstości napadów w 12-tygodniowym okresie leczenia podtrzymującego. Odsetek pacjentów ze zmniejszoną o $\geq 50\%$ (1581 analizowanych) częstością napadów padaczkowych w badaniach III fazy wynosił 19,3% po zastosowaniu placebo, 20,8% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 400 mg, 30,5% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 800 mg i 35,3% po zastosowaniu octanu eslikarbazepiny 1 200 mg na dobę.

Skuteczność octanu eslikarbazepiny w monoterapii wykazano w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu), z udziałem 815 poddanych randomizacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanymi częściowymi napadami padaczkowymi. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 800 mg, 1200 mg i 1600 mg, podawanych raz na dobę. Dawki porównawczej substancji czynnej, karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu, to 200 mg, 400 mg i 600 mg, podawane dwa razy na dobę. Wszystkich pacjentów przydzielono losowo do najniższego poziomu dawki i dopiero gdy u pacjenta wystąpiły drgawki, zwiększano dawkę do wartości z następnego poziomu. Spośród 815 pacjentów poddanych randomizacji 401 pacjentów było leczonych octanem eslikarbazepiny raz na dobę [271 pacjentów (67,6%) pozostało przy dawce 800 mg, 70 pacjentów (17,5%) pozostało przy dawce 1200 mg, a 60 pacjentów (15,0%) było leczonych dawką 1600 mg]. W pierwszorzędowej analizie skuteczności, w której osoby rezygnujące uznawano za osoby niereagujące, za osoby wolne od napadów padaczkowych uznano 71,1% pacjentów w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny i 75,6% pacjentów w grupie otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu podczas 26-tygodniowego okresu oceny (średnia różnica ryzyka -4,28%, 95% przedział ufności: [-10,30; 1,74]). Efekt leczenia, obserwowany podczas 26-tygodniowego okresu oceny, utrzymywał się przez 1 rok leczenia, u 64,7% pacjentów w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny i 70,3% pacjentów w grupie otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym uwalnianiu sklasyfikowanych jako wolne od napadów padaczkowych (średnia różnica ryzyka -5,46%, 95% przedział ufności: [-11,88; 0,97]). W analizie niepowodzenia leczenia (ryzyko wystąpienia napadów) w oparciu o analizę czasu do wystąpienia zdarzenia (analiza Kaplana-Meiera i regresja Coxa) estymator Kaplana-Meiera ryzyka wystąpienia napadów na koniec okresu oceny wynosił 0,06 dla karbamazepiny i 0,12 dla octanu eslikarbazepiny, a na koniec roku 1 z dodatkowym zwiększonym ryzykiem do 0,11 dla karbamazepiny i 0,19 dla octanu eslikarbazepiny ($p=0,0002$).

Po 1 roku prawdopodobieństwo wycofania się pacjentów z leczenia z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności wynosiło 0,26 dla octanu eslikarbazepiny i 0,21 dla karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu.

Skuteczność octanu eslikarbazepiny po zmianie na monoterapię oceniano w 2 prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach z randomizowaną grupą kontrolną, z udziałem 365 dorosłych pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi. Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 1200 mg i 1600 mg, podawanych raz na dobę. Częstości występowania napadów padaczkowych podczas całego 10-tygodniowego okresu monoterapii wynosiły odpowiednio 7,6% (1600 mg) i 8,3% (1200 mg) w jednym badaniu i 10,0% (1600 mg) i 7,4% (1200 mg) w drugim badaniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu eslikarbazepiny, jako leczenia wspomagającego w częściowych napadach padaczkowych u pacjentów w podeszłym wieku, oceniano w jednym badaniu bez grupy kontrolnej, trwającym 26 tygodni, u 72 pacjentów (w wieku ≥ 65 lat). Dane wykazują, że częstość występowania działań niepożądanych u tych pacjentów (65,3%) jest podobna, jak w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badań padaczki prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (66,8%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (12,5% pacjentów), senność

(9,7%), zmęczenie, drgawki i hiponatremia (po 8,3%), zapalenie nosogardzieli (6,9%) i infekcja górnego odcinka dróg oddechowych (5,6%). W sumie 50 z 72 pacjentów rozpoczynających badanie ukończyło 26 tygodniowy okres leczenia, co odpowiada wskaźnikowi retencji 69,4% (informacje dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, patrz punkt 4.2). Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące schematu monoterapii w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Tylko niewielu pacjentów (N=27) w wieku powyżej 65 lat leczono octanem eslikarbazepiny w badaniu monoterapii.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność octanu eslikarbazepiny, jako leczenia wspomagającego w częściowych napadach padaczkowych u dzieci oceniano w jednym badaniu fazy II z udziałem dzieci w wieku 6–16 lat (N=123) oraz jednym badaniu fazy III u dzieci w wieku 2–18 lat (N=304). Obydwa badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z leczeniem podtrzymującym trwającym, odpowiednio, 8 tygodni (badanie 208) i 12 tygodni (badanie 305). Badanie 208 obejmowało 2 dodatkowe, kolejne, długoterminowe rozszerzenia badania prowadzone metodą otwartej próby (1 rok w części II i 2 lata w części III), a badanie 305 obejmowało 4 kolejne długoterminowe okresy rozszerzenia prowadzone metodą otwartej próby (1 rok w częściach II, III i IV oraz 2 lata w części V). Octan eslikarbazepiny badano w dawkach 20 i 30 mg/kg/dobę, do maksymalnie 1200 mg/dobę. Dawka docelowa wynosiła 30 mg/kg/dobę w badaniu 208 oraz 20 mg/kg/dobę w badaniu 305. Dawki można było dostosowywać na podstawie tolerancji i odpowiedzi na leczenie.

W podwójnie zaślepionym okresie badania fazy II ocena skuteczności stanowiła drugorzędowy cel badania. Średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych od punktu wyjściowego do okresu leczenia podtrzymującego było znamienne ($p<0,001$) wyższe gdy stosowano octan eslikarbazepiny (-34,8%) niż podczas stosowania placebo (-13,8%). Na leczenie odpowiedziało (zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów padaczkowych o $\geq 50\%$) 42 pacjentów (50,6%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny wobec 10 pacjentów (25%) w grupie otrzymującej placebo, co dało znamienne różnicę ($p=0,009$).

W podwójnie zaślepionym okresie badania fazy III średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych było inne gdy stosowano octan eslikarbazepiny (-18,1% od wartości wyjściowej) niż podczas stosowania placebo (-8,6% od wartości wyjściowej), ale nie było to statystycznie znaczne ($p=0,2490$). Na leczenie odpowiedziało (zmniejszenie standaryzowanej częstości napadów padaczkowych o $\geq 50\%$) 41 pacjentów (30,6%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny wobec 40 pacjentów (31,0%) w grupie otrzymującej placebo, co dało nieznamienną różnicę ($p=0,9017$). Przeprowadzono analizę podgrup *post-hoc* ze stratyfikacją według wieku i dla wieku powyżej 6 lat oraz według dawki. Wśród dzieci w wieku powyżej 6 lat, 36 pacjentów (35,0%) w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny odpowiedziało na leczenie wobec 29 pacjentów (30,2%) w grupie otrzymującej placebo ($p=0,4759$), a średnie zmniejszenie (obliczone metodą najmniejszych kwadratów) standaryzowanej częstości napadów padaczkowych było wyższe w grupie otrzymującej octan eslikarbazepiny niż w przypadku stosowania placebo (-24,4% wobec -10,5%); jednak różnica wynosząca 13,9% nie była znaczna statystycznie ($p=0,1040$). W badaniu 305 dawkę zwiększono do maksymalnej (30 mg/kg/dobę) u ogółem 39% pacjentów. Wśród nich, po wykluczeniu pacjentów w wieku do 6 lat, na leczenie odpowiedziało 14 (48,3%) i 11 (30,6%) pacjentów w grupie otrzymującej, odpowiednio, octan eslikarbazepiny i placebo ($p=0,1514$). Chociaż moc tej analizy podgrup *post-hoc* jest ograniczona, dane sugerują zależne od wieku i dawki zwiększenie nasilenia działania.

W kolejnym 1-rocznym rozszerzeniu prowadzonym metodą otwartej próby (część II) badania fazy III (populacja ITT N = 225) całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 46,7% (ze stałym zwiększeniem od 44,9% (tygodnie 1-4) do 57,5% (tygodnie >40)). Całkowita mediana standaryzowanej częstości napadów padaczkowych wynosiła 6,1 (zmniejszenie z 7,0 (tygodnie 1-4) do 4,0 (tygodnie >40)), co prowadziło do mediany względnej zmiany w porównaniu z okresem wyjściowym wynoszącej -46,7%). Mediana względnej zmiany była większa w poprzedniej grupie placebo (-51,4%) niż

w poprzedniej grupie ESL (-40,4%). Odsetek pacjentów z zaostrzeniem (zwiększenie o $\geq 25\%$) w porównaniu z okresem wyjściowym wynosił 14,2%.

W kolejnych trzech rozszerzeniach badania, prowadzonych metodą otwartej próby (populacja ITT N = 148) całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 26,6% w porównaniu do wyjściowych części III-V (tzn. ostatnich 4 tygodni w części II). Całkowita mediana standaryzowanej częstości napadów padaczkowych wynosiła 2,4 (co prowadziło do mediany względnej zmiany w stosunku do wyjściowej części III-V wynoszącej -22,9%). Ogólna mediana względnego zmniejszenia w części I była większa u pacjentów leczonych ESL (-25,8%) niż u pacjentów leczonych placebo (-16,4%). Ogólny odsetek pacjentów z zaostrzeniem (zwiększenie $\geq 25\%$) w porównaniu z wyjściowymi częściami III-V wynosił 25,7%.

Spośród 183 pacjentów, którzy ukończyli części I i II badania, do części III włączono 152 pacjentów. Spośród nich 65 pacjentów otrzymywało ESL, a 87 pacjentów otrzymywało placebo podczas podwójnie zaślepionej części badania. Prowadzone metodą otwartej próby leczenie ESL ukończyło w części V 14 pacjentów (9,2%). Najczęstszą przyczyną wycofania się z badania w dowolnej części badania była prośba sponsora (30 pacjentów w części III [19,7% pacjentów, którzy byli włączeni do części III], 9 w części IV [9,6% pacjentów, którzy byli włączeni do części IV] oraz 43 w części V [64,2% pacjentów, którzy byli włączeni do części V]).

Biorąc pod uwagę ograniczenia danych uzyskanych z niekontrolowanych badań prowadzonych metodą otwartej próby, w prowadzonych metodą otwartej próby częściach badania utrzymano ogólnie długoterminową odpowiedź na octan eslikarbazepiny.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zebinix w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu padaczki z częściowymi napadami padaczkowymi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Octan eslikarbazepiny jest w dużym stopniu przekształcany w eslikarbazepinę. Stężenia octanu eslikarbazepiny w osoczu zwykle pozostają poniżej progu oznaczalności po podaniu doustnym. Wartość C_{max} eslikarbazepiny jest osiągana 2 do 3 godziny po podaniu dawki (t_{max}). Można zakładać dużą biodostępność, ponieważ ilość metabolitów odzyskanych w moczu odpowiada ponad 90% dawki octanu eslikarbazepiny.

Dystrybucja

Wiązanie eslikarbazepiny z białkami osocza jest względnie małe (<40%) i nie zależy od stężenia leku. Badania *in vitro* wykazały, że warfaryna, diazepam, digoksyna, fenytoina ani tolbutamid nie wpływały istotnie na wiązanie z białkami osocza. Eslikarbazepina nie miała istotnego wpływu na wiązanie warfaryny, diazepamu, digoksyny, fenytoiny i tolbutamidu.

Metabolizm

Octan eslikarbazepiny jest szybko i w dużym stopniu metabolizowany do głównego czynnego metabolitu, eslikarbazepiny, w procesie hydrolizy podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Stężenie stacjonarne w osoczu występuje po 4-5 dniach podawania raz na dobę, zgodnie z efektywnym okresem półtrwania, wynoszącym 20-24 h. W badaniach u zdrowych ochotników i dorosłych pacjentów z padaczką wyznaczony okres półtrwania wynosił odpowiednio 10-20 h i 13-20 h.. Mniej ważne występujące w osoczu metabolity o wykazanej aktywności, to R-likarbazepina i okskarbazepina oraz sprzężone z kwasem glukuronowym: octan eslikarbazepiny, eslikarbazepina, R-likarbazepina i okskarbazepina.

Octan eslikarbazepiny nie wpływa na metabolizm ani klirens eslikarbazepiny.

Eslikarbazepina jest słabym induktorem CYP3A4 i wykazuje właściwości hamujące względem CYP2C19 (jak podano w punkcie 4.5).

Podczas badań eslikarbazepiny, przeprowadzonych na świeżych hepatocytach ludzkich, obserwowano umiarkowaną indukcję sprzęgania z kwasem glukuronowym, zachodzącą za pośrednictwem UGT1A1.

Eliminacja

Metabolity octanu eslikarbazepiny są eliminowane z krążenia ogólnego głównie w procesie wydalania przez nerki w postaci niezmienionej i sprzężonej z kwasem glukuronowym. Łącznie eslikarbazepina i jej glukuronid stanowią ponad 90% wszystkich metabolitów wydalanych w moczu, około dwie trzecie w postaci niezmienionej i jedna trzecia w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka octanu eslikarbazepiny ma u zdrowych ochotników i u pacjentów przebieg liniowy i wprost proporcjonalny do dawki w zakresie 400-1 200 mg.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Profil farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny jest niezmieniony u pacjentów w podeszłym wieku z klirensiem kreatyniny >60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Metabolity octanu eslikarbazepiny są eliminowane z krążenia ogólnego głównie w procesie wydalania przez nerki. Badanie z udziałem dorosłych pacjentów z łagodnym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek wykazało, że klirens leku zależy od czynności nerek. Podczas leczenia produktem Zebinix zaleca się zmianę dawki u pacjentów, dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat) z klirensiem kreatyniny <60 ml/min (patrz punkt 4.2).

Nie zaleca się stosowania octanu eslikarbazepiny u dzieci w wieku 2–6 lat. W tym wieku swoista aktywność procesu eliminacji nie osiąga jeszcze dojrzałości.

Hemodializa usuwa z osocza metabolity octanu eslikarbazepiny.

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetykę i metabolizm octanu eslikarbazepiny oceniano u zdrowych ochotników i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby po wielokrotnym podaniu dawki doustnej. Umiarkowane zaburzenie czynności wątroby nie wpływa na farmakokinetykę octanu eslikarbazepiny. Nie zaleca się zmiany dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Nie oceniano farmakokinetyki octanu eslikarbazepiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Płeć

Badania na zdrowych ochotnikach wykazały, że farmakokinetyka octanu eslikarbazepiny nie zależy od płci.

Dzieci i młodzież

Podobnie jak w przypadku dorosłych, octan eslikarbazepiny jest intensywnie przekształcany do eslikarbazepiny. Po podaniu doustnym stężenia octanu eslikarbazepiny w osoczu zazwyczaj utrzymują się poniżej granicy oznaczania. C_{max} eslikarbazepiny jest osiągane w ciągu 2–3 godzin po podaniu dawki leku (t_{max}). Wykazano, że masa ciała wpływa na objętość dystrybucji i klirens. Oprócz tego nie można wykluczyć roli wieku, niezależnie od masy ciała, w odniesieniu do klirensu octanu eslikarbazepiny, zwłaszcza w grupie dzieci najmłodszych (2–6 lat).

Dzieci w wieku 6 lat i poniżej

Farmakokinetyka populacyjna wskazuje, że w podgrupie dzieci w wieku 2–6 lat do uzyskania ekspozycji odpowiadających dawkom leczniczym wynoszącym 20 i 30 mg/kg/dobę u dzieci w wieku powyżej 6 lat trzeba zastosować dawki wynoszące, odpowiednio, 27,5 mg/kg/dobę oraz 40 mg/kg/dobę.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat

Farmakokinetyka populacyjna wskazuje, że porównywalną ekspozycję na eslikarbazepiny uzyskuje się w zakresie dawek, odpowiednio, 20-30 mg/kg/dobę u dzieci w wieku powyżej 6 lat i dorosłych w zakresie dawek 800-1200 mg octanu eslikarbazepiny raz na dobę (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowane podczas badań reakcje niepożądane występowały u zwierząt po narażeniu na stężenia znacznie mniejsze niż występujące po podaniu dawek leczniczych eslikarbazepiny (głównego i farmakologicznie czynnego metabolitu octanu eslikarbazepiny). W związku z tym nie ustalono marginesów bezpieczeństwa na podstawie porównania narażenia.

Potwierdzono nefrotoksyczność w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów, ale nie obserwowano jej w badaniach na myszach lub psach i wyniki te są zgodne z zaostreniem samoistnej przewlekłej postępującej nefropatii u tego gatunku.

Hipertrofię środkowej części zrazików wątroby obserwowano w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy i szczurów oraz obserwowano zwiększoną częstość guzów wątroby w badaniu działania rakotwórczego na myszach. Takie odkrycia są zgodne z indukcją wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działania takiego nie obserwowano u pacjentów stosujących octan eslikarbazepiny.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniach obejmujących wielokrotne podawanie leku u młodych psów profil toksyczności był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt. W trwającym 10 miesięcy badaniu obejmującym podawanie wysokich dawek leku samicom przy poziomach ekspozycji niższych niż kliniczne poziomy ekspozycji na eslikarbazepiny u dzieci obserwowano zmniejszenie zawartości składników mineralnych w kościach i (lub) gęstości mineralnej kości kręgow łędźwiowych i (lub) kości udowej.

Badania genotoksyczności octanu eslikarbazepiny nie wykazują szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U samic szczurów obserwowano zmniejszenie płodności; zmniejszenie wskaźników implantacji i liczby żywych zarodków obserwowane w badaniu płodności myszy może również wskazywać na możliwość wpływu na płodność kobiet, jednak nie oceniano liczby ciałek żółtych. Octan eslikarbazepiny nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani królików, ale powodował wady szkieletu u myszy. W badaniach obejmujących podawanie dawek toksycznych samicom myszy, szczurów i królików obserwowano opóźnienie kostnienia, zmniejszenie masy płodów oraz wzrost liczby drobnych wad szkieletu i trzewi. W badaniach około-/poporodowych u myszy i szczurów obserwowano opóźnienie rozwoju płciowego w pokoleniu F1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Guma ksantanowa (E415)
Makrogołu stearynian 100
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Sodu sacharynian (EE954)

Sztuczny zapach owocowy (zawiera maltodekstrynę, glikol propylenowy, naturalne i sztuczne zapachy oraz gumę akacjową (E414))
Zapach maskujący (zawiera glikol propylenowy, wodę oraz naturalne i sztuczne zapachy)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu: 2 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z pomarańczowego szkła z zamknięciem z HDPE zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 200 ml zawiesiny doustnej, umieszczane w tekturowych pudełkach. Każde pudełko tekturowe zawiera skalowaną strzykawkę z polipropyleniu o pojemności 10 ml, oraz wciskany adapter do butelki wykonany z kopolimeru.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/514/024

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 styczeń 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe zawierające 20 lub 60 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 200 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 200 mg octanu eslikarbazepiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

20 tabletek
60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

zebinix 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN: (dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**Blister PVC/Al.****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zebinix 200 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BIAL

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Pudełko tekturowe zawierające butelkę HPDE i butelka HPDE zawierająca 60 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 200 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 200 mg octanu eslikarbazepiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/514/023

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

zebinix 200 mg

(tylko opakowanie zewnętrzne)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN: (dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe zawierające 7, 14 lub 28 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 400 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 400 mg octanu eslikarbazepiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek
14 tabletek
28 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

zebinix 400 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

Blister Al/Al
Blister PVC/Al.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 400 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BIAL

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe zawierające 30 lub 60 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 600 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 600 mg octanu eslikarbazepiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek
60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

zebinix 600 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

Blister Al/Al
Blister PVC/Al.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 600 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BIAL

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Pudełko tekturowe zawierające butelkę HPDE i butelka HPDE zawierająca 90 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 600 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 600 mg octanu eslikarbazepiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/514/011

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

zebinix 600 mg

(tylko opakowanie zewnętrzne)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe zawierające 20, 30, 60 lub 90 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 800 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 800 mg octanu eslikarbazepiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

20 tabletek
30 tabletek
60 tabletek
90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

zebinix 800 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

Blister Al/Al
Blister PVC/Al.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 800 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BIAL

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Pudełko tekturowe zawierające butelkę HPDE i butelka HPDE zawierająca 90 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 800 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 800 mg octanu eslikarbazepiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/514/020

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

zebinix 800 mg

(tylko opakowanie zewnętrzne)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Zewnętrzne pudełko kartonowe dla opakowań zbiorczych (zawierające blue box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zebinix 800 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 800 mg octanu eslikarbazepiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 180 (2 opakowania po 90) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/514/025-026

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

zebinix 800 mg

19. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

20. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Kartonowe pudełko pośrednie dla opakowań zbiorczych (bez blue box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zebinix 800 mg tabletki
Octan eslikarbazepiny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 800 mg octanu eslikarbazepiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

90 tabletek. Część opakowania zbiorczego. Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/514/025-026

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

zebinix 800 mg

21. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

22. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Pudełko tekturowe i butelka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zebinix 50 mg/ml zawiesina
Octan eslikarbazepiny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden ml zawiera 50 mg octanu eslikarbazepiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218) i siarczyny, Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna

Butelka 200 ml

Strzykawka doustna (10 ml) (tylko opakowanie zewnętrzne)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Wstrząsnąć przed użyciem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu zawiesinę doustną można stosować przez maksymalnie 2 miesiące

Data otwarcia ---/---/---

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/514/024

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

zebinix 50 mg/ml

(tylko opakowanie zewnętrzne)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.
(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

(dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego)

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zebinix 200 mg tabletki

Octan eslikarbazepiny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem lub podaniem dziecku leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zebinix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zebinix
3. Jak przyjmować lek Zebinix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zebinix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zebinix i w jakim celu się go stosuje

Zebinix zawiera substancję czynną octan eslikarbazepiny.

Zebinix należy do grupy leków nazywanych lekami przeciwpadaczkowymi i stosowanych w leczeniu padaczki, stanu w którym u pacjenta powtarzają się napady padaczkowe (drgawki).

Lek Zebinix jest stosowany:

- jako jeden lek (monoterapia) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką
- z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (leczenie wspomagające), u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których występują napady padaczkowe obejmujące część mózgu (częściowe napady padaczkowe). Napady te mogą, ale nie muszą, rozwijać się w napady obejmujące cały mózg (wtórne uogólnienie).

Lekarz przepisał pacjentowi lek Zebinix w celu zmniejszenia liczby napadów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zebinix

Kiedy nie stosować leku Zebinix

- jeśli pacjent ma uczulenie na octan eslikarbazepiny, na inne pochodne karboksamidu (np. karbamazepina lub okskarbazepina – leki stosowane w leczeniu padaczki) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występują określone zaburzenia rytmu serca (blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania Zebinix należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Niezwłocznie poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta wystąpiły pęcherze lub łuszczenie się skóry i (lub) błon śluzowych, wysypka, problemy z przełykaniem lub oddychaniem, obrzęk warg, twarzy, powiek, gardła lub języka; mogą to być objawy reakcji uczuleniowej;

- jeśli u pacjenta wystąpiły stany splątania, nasilają się napady padaczkowe lub nastąpiło ograniczenie świadomości, mogące wskazywać na małe stężenie soli we krwi.

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta wystąpiły zaburzenia czynności nerek; lekarz może zdecydować o zmianie dawki leku; nie zaleca się stosowania leku Zebinix u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby; nie zaleca się stosowania leku Zebinix u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- jeśli pacjent stosuje jakikolwiek lek, który może powodować nieprawidłowości w zapisie EKG (elektrokardiogram), określane jako zwiększenie odstępu PR; jeśli pacjent nie jest pewien, czy stosowany przez niego lek może wywierać takie działanie, powinien zapytać o to lekarza;
- jeśli u pacjenta występuje choroba serca, np. niewydolność krążenia lub atak serca, lub jakiejkolwiek zaburzenia rytmu serca;
- jeśli u pacjenta występują napady padaczkowe, które rozpoczynają się od rozległego wyładowania elektrycznego obejmującego obie strony mózgu.

U niewielkiej liczby osób leczonych lekami przeciwpadaczkowymi występują myśli o samookaleczeniu lub samobójcze. Jeśli u pacjenta pojawiają się takie myśli podczas stosowania leku Zebinix, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Zebinix może powodować zawroty głowy i (lub) senność, szczególnie na początku leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Zebinix, aby uniknąć przypadkowych obrażeń, spowodowanych np. upadkiem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Zebinix:

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lekiem Zebinix zgłaszano poważne i potencjalnie zagrażające życiu reakcje skórne, w tym zespół Stevensa Johnsona/toksyczną nekrolizę naskórka, wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka lub inne objawy skórne (patrz punkt 4), należy przerwać przyjmowanie leku Zebinix i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zwrócić się o pomoc medyczną.

U pacjentów z populacji Chińczyków Han lub Tajów można przewidzieć ryzyko poważnych reakcji skórnych związanych ze stosowaniem karbamazepiny lub związków o podobnej budowie chemicznej, badając próbkę krwi takich pacjentów. Lekarz powinien doradzić pacjentowi, czy badanie krwi jest konieczne przed przyjęciem leku Zebinix.

Dzieci

Nie podawać leku Zebinix dzieciom w wieku poniżej 6 lat.

Zebinix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Mogą one bowiem zakłócać działanie leku Zebinix lub lek Zebinix może zakłócać działania tych leków. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli stosuje:

- fenytoinę (lek stosowany w leczeniu padaczki), ponieważ może być konieczna zmiana dawki leku.
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki), ponieważ może to wymagać dostosowania dawki i następujące działania niepożądane powodowane przez Zebinix mogą występować częściej: podwójne widzenie, nieprawidłowa koordynacja i zawroty głowy.
- hormonalne środki antykoncepcyjne (takie jak tabletki antykoncepcyjne), ponieważ lek Zebinix może zmniejszać ich skuteczność.
- symwastatynę (lek obniżający stężenie cholesterolu), ponieważ może to wymagać dostosowania dawki.
- rozuwastatynę, lek stosowany do obniżania poziomu cholesterolu.

- warfarynę - lek zmniejszający krzepliwość krwi.
- leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI);.
- nie stosować okskarbazepiny (leku stosowanego w leczeniu padaczki) wraz z lekiem Zebinix, ponieważ nie wiadomo, czy równoczesne stosowanie tych leków jest bezpieczne.

Wskazówki dotyczące stosowania środków antykoncepcyjnych podano w punkcie „Ciąża i karmienie piersią”.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Zebinix u kobiet w ciąży, ponieważ nie jest znany wpływ leku Zebinix na ciążę i nienarodzone dziecko.

Jeśli pacjentka planuje ciążę, należy porozmawiać z lekarzem przed przerwaniem stosowania antykoncepcji i przed zajściem w ciążę. Lekarz może zdecydować o zmianie leczenia.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania octanu eslikarbazepiny u kobiet w okresie ciąży. Badania wykazały zwiększone ryzyko wad wrodzonych i problemów z rozwojem neurologicznym (rozwojem mózgu) u dzieci matek stosujących leki przeciwpadaczkowe, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania więcej niż jednego leku przeciwpadaczkowego.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży. Nie należy przerywać przyjmowania leku przed omówieniem tego z lekarzem. Przerwanie stosowania leku bez konsultacji z lekarzem może spowodować wystąpienie drgawek, które mogą być niebezpieczne dla pacjentki i jej nienarodzonego dziecka. Lekarz może podjąć decyzję o zmianie leczenia.

Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym i nie planuje ciąży, powinna stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Zebinix. Lek Zebinix może wpływać na działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne, i sprawiać, że będą one mniej skuteczne w zapobieganiu ciąży. W związku z tym podczas leczenia lekiem Zebinix zaleca się stosowanie przez pacjentkę innej bezpiecznej i skutecznej metody antykoncepcyjnej. Należy omówić z lekarzem najbardziej odpowiedni rodzaj antykoncepcji, który należy stosować podczas przyjmowania leku Zebinix. Po przerwaniu leczenia lekiem Zebinix pacjentka powinna kontynuować stosowanie skutecznej antykoncepcji do końca bieżącego cyklu menstruacyjnego.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Zebinix w okresie ciąży, jej dziecko jest również narażone na ryzyko wystąpienia zaraz po urodzeniu problemów z krwawieniem. Lekarz może podać pacjentce i dziecku lek, który temu zapobiegnie.

Podczas przyjmowania leku Zebinix nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zebinix może powodować zawroty głowy, senność i wpływać na wzrok, szczególnie na początku leczenia. Jeśli takie objawy wystąpiły u pacjenta, nie powinien on prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Zebinix

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli

Dawka na początku leczenia

400 mg raz na dobę przez tydzień lub dwa tygodnie, przed zwiększeniem do dawki podtrzymującej. Lekarz zdecyduje, czy taka dawka będzie stosowana przez tydzień czy dwa tygodnie.

Dawka podtrzymująca

Zwykle dawka podtrzymująca wynosi 800 mg raz na dobę.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na Zebinix, dawka może być zwiększona do 1 200 mg raz na dobę. Jeśli pacjent przyjmuje lek Zebinix jako jedyny lek, lekarz może uznać, że korzystna będzie dla chorego dawka 1600 mg raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek zwykle będą otrzymywać mniejszą dawkę leku Zebinix. Lekarz dobierze dawkę odpowiednią dla pacjenta. Nie zaleca się stosowania leku Zebinix, jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i przyjmuje Zebinix jako jedyny lek, dawka 1600 mg nie jest dla pacjenta odpowiednia.

Dzieci w wieku >6 lat

Dawka na początku leczenia

Dawka początkowa leku wynosi 10 mg na kg masy ciała przyjmowane raz na dobę przez jeden lub dwa tygodnie, przed zwiększeniem dawki do dawki podtrzymującej.

Dawka podtrzymująca

W zależności od odpowiedzi na lek Zebinix, dawkę można zwiększać o 10 mg na kg masy ciała co jeden lub dwa tygodnie, do maksymalnie 30 mg na kg masy ciała. Maksymalna dawka to 1200 mg raz na dobę.

Dzieci o masie ciała ≥ 60 kg

Dzieci o masie ciała wynoszącej 60 kg lub powyżej powinny przyjmować taką samą dawkę, jak dorośli.

Dla dzieci mogą być odpowiednie inne postaci leku, jak zawiesina doustna. Lekarz lub farmaceuta mogą pomóc dobrać właściwą postać leku.

Sposób i droga podania

Lek Zebinix jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki połykać, popijając szklanką wody. Tabletki Zebinix można przyjmować wraz z posiłkiem lub oddzielnie.

Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem całej tabletki, można ją rozkruszyć, dodać do małej ilości wody lub musu jabłkowego i niezwłocznie przyjąć całość dawki.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zebinix

Jeśli pacjent przypadkowo zastosuje większą niż zalecana dawkę leku, narażony jest na ryzyko wystąpienia większej liczby napadów padaczkowych lub może odczuwać nieregularne albo szybsze bicie serca. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z powyższych objawów. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Pozwoli to lekarzowi ocenić, co pacjent zażył.

Pominięcie zastosowania leku Zebinix

Jeśli pacjent zapomniał o zastosowaniu tabletki, należy to zrobić jak najszybciej i kontynuować zalecane dawkowanie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zebinix

Nie przerywać nagle stosowania leku. Jeśli pacjent nagle przerwie stosowanie leku, istnieje ryzyko zwiększenia liczby napadów padaczkowych. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować

lek Zebinix. Jeśli lekarz zdecyduje o przerwaniu stosowania leku Zebinix, zwykle dawka leku będzie stopniowo zmniejszana. Ważne jest ukończenie leczenia zgodnie z zaleceniem lekarza, w przeciwnym razie może dojść do nasilenia objawów.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Następujące działania niepożądane mogą być bardzo ciężkie. Jeśli wystąpią u pacjenta, należy przerwać stosowanie leku Zebinix i niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub udać się do szpitala na izbę przyjęć, ponieważ może być konieczne niezwłoczne zastosowanie leczenia u pacjenta.

- Pęcherze lub łuszczenie się skóry i (lub) błon śluzowych, wysypka, problemy z przełykaniem lub oddychaniem, obrzęk warg, twarzy, powiek, gardła lub języka. Mogą to być objawy reakcji uczuleniowej

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- zawroty głowy lub senność

Często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie braku równowagi, wirowania lub płynięcia
- nudności lub wymioty
- ból głowy
- biegunka
- podwójne lub niewyraźne widzenie
- trudności w koncentracji
- uczucie braku energii lub zmęczenia
- drżenie
- wysypka skórna
- badania krwi wskazujące niskie stężenia sodu we krwi
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu
- trudności z koordynacją ruchów (ataksja)
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób):

- niezdarność
- alergia
- zaparcia
- napady padaczkowe
- niedoczynność tarczycy; objawy obejmują zmniejszenie stężenia hormonu tarczycy (stwierdzone w badaniach krwi), nietolerancję zimna, powiększenie języka, cienkie i łamliwe paznokcie lub włosy i niską temperaturę ciała
- zaburzenia wątroby (takie jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych)
- wysokie ciśnienie krwi lub poważny wzrost ciśnienia krwi
- niskie ciśnienie krwi lub spadek ciśnienia krwi podczas wstawania
- badania krwi wskazujące niskie stężenia soli (w tym chlorków) we krwi lub zmniejszenie liczby krwinek
- odwodnienie
- zmiany ruchów oczu, niewyraźne widzenie lub zaczerwienienie oczu
- upadki
- oparzenie termiczne

- zaburzenia pamięci lub zapomnianie
- płacz, uczucie depresji, nerwowość lub splątanie, brak zainteresowania lub emocji
- niemożność mówienia lub pisanie lub rozumienia mowy lub pisma
- pobudzenie
- zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)
- drażliwość
- zmiany nastrojów lub omamy
- zaburzenia mowy
- krwawienie z nosa
- ból w klatce piersiowej
- mrowienie i/lub drętwienie dowolnej części ciała
- migrena
- uczucie pieczenia
- nieprawidłowa wrażliwość na dotyk
- zaburzenia powonienia
- szumy uszne
- kłopoty ze słuchem
- obrzęk nóg lub rąk
- zgaga, rozstrój żołądka, ból brzucha, wzdęcie brzucha i dyskomfort lub suchość w jamie ustnej
- ciemny stolec
- zapalenie dziąseł lub ból zęba
- pocenie się lub suchość skóry
- swędzenie
- zmiany skórne (np. zaczerwienienie skóry)
- wypadanie włosów
- zakażenie dróg moczowych
- ogólne osłabienie, złe samopoczucie lub dreszcze
- zmniejszenie masy ciała
- ból mięśni, ból kończyn, osłabienie mięśni
- zaburzenia metabolizmu kostnego
- zwiększenie stężenia białka kostnego (osteokalcyny)
- nagłe zaczerwienienie twarzy, zimne kończyny
- wolniejsze lub nieregularne bicie serca
- uczucie niepohamowanej senności
- sedacja
- neurologiczne zaburzenia ruchowe, objawiające się skurczami mięśni powodującymi ruchy skrętne lub powtarzane ruchy, albo nieprawidłową postawę; objawy obejmują drżenie, ból, skurcze
- toksyczne działanie leku,
- lęk.

Działania niepożądane występujące z **częstością nieznaną** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększające ryzyko krwawień lub łatwego siniaczenia
- silny ból pleców i żołądka (spowodowany zapaleniem trzustki)
- zmniejszenie liczby białych krwinek, sprzyjające występowaniu zakażeń
- czerwone plamki przypominające tarczę strzelniczą lub okrągłe wykwity na tułowi, często z pęcherzami pośrodku, łuszcząca się skóra, owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu, zaczerwienienie i obrzęk oczu. Mogą one być poprzedzone występowaniem gorączki i (lub) objawów grypopodobnych (zespół Stevensa Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka);
- początkowo objawy grypopodobne, wysypka na twarzy, a następnie rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowości krwi (eozynofilia), powiększone węzły chłonne i zajęcie innych narządów (wysypka polekowa

z eozynofilią i objawami układowymi, znana również jako DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek);

- ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy, gardła, rąk, stóp, kostek lub podudzi;
- pokrzywka (wysypka skórna ze świądem);
- letarg, splątanie, drgawki mięśniowe lub znaczne nasilenie drgawek (możliwe objawy niskiego poziomu sodu we krwi z powodu niewłaściwego wydzielania ADH)

Stosowanie leku Zebinix jest związane z nieprawidłowym zapisem w EKG (elektrokardiogramie), określanym jako wydłużenie odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z takim nieprawidłowym zapisem EKG (np. omdlenia lub wolniejsza praca serca).

Odnotowano przypadki zaburzeń tkanki kostnej w tym osteopenii i osteoporozy (zmniejszenia masy kostnej) i złamań związane z przyjmowaniem podobnych leków przeciwpadaczkowych, takich jak karbamazepina i okskarbazepina. Jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwpadaczkowe długotrwale, ma osteoporozę w wywiadzie lub przyjmuje leki steroidowe, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zebinix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze, butelce i pudełku tekturowym po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Zebinix

- Substancją czynną leku jest octan eslikarbazepiny. Każda tabletkę zawiera 200 mg octanu eslikarbazepiny.
- Pozostałe składniki to: powidon K29/32, kroscarmeloza sodowa i magnezu stearynian.

Jak wygląda Zebinix i co zawiera opakowanie

Tabletki Zebinix 200 mg są białe i owalne. Tabletki o długości 11 mm mają wytłoczony napis „ESL 200” po jednej stronie i linię podział po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki są pakowane w blistry i pudełka tekturowe zawierające 20 lub 60 tabletek i butelki HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i pudełka tekturowe zawierające 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zebinix 400 mg tabletki

Octan eslikarbazepiny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem lub podaniem dziecku leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zebinix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zebinix
3. Jak przyjmować lek Zebinix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zebinix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zebinix i w jakim celu się go stosuje

Zebinix zawiera substancję czynną octan eslikarbazepiny.

Zebinix należy do grupy leków nazywanych lekami przeciwpadaczkowymi i stosowanych w leczeniu padaczki, stanu w którym u pacjenta powtarzają się napady padaczkowe (drgawki).

Lek Zebinix jest stosowany:

- jako jeden lek (monoterapia) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką
- z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (leczenie wspomagające), u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których występują napady padaczkowe obejmujące część mózgu (częściowe napady padaczkowe). Napady te mogą, ale nie muszą, rozwijać się w napady obejmujące cały mózg (wtórne uogólnienie).

Lekarz przepisał pacjentowi lek Zebinix w celu zmniejszenia liczby napadów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zebinix

Kiedy nie stosować leku Zebinix

- jeśli pacjent ma uczulenie na octan eslikarbazepiny, na inne pochodne karboksamidu (np. karbamazepina lub okskarbazepina – leki stosowane w leczeniu padaczki) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występują określone zaburzenia rytmu serca (blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania Zebinix należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Niezwłocznie poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta wystąpiły pęcherze lub łuszczenie się skóry i (lub) błon śluzowych, wysypka, problemy z przełykaniem lub oddychaniem, obrzęk warg, twarzy, powiek, gardła lub języka; mogą to być objawy reakcji uczuleniowej;

- jeśli u pacjenta wystąpiły stany splątania, nasilają się napady padaczkowe lub nastąpiło ograniczenie świadomości, mogące wskazywać na małe stężenie soli we krwi.

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta wystąpiły zaburzenia czynności nerek; lekarz może zdecydować o zmianie dawki leku; nie zaleca się stosowania leku Zebinix u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby; nie zaleca się stosowania leku Zebinix u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- jeśli pacjent stosuje jakiegokolwiek lek, który może powodować nieprawidłowości w zapisie EKG (elektrokardiogram), określane jako zwiększenie odstępu PR; jeśli pacjent nie jest pewien, czy stosowany przez niego lek może wywierać takie działanie, powinien zapytać o to lekarza;
- jeśli u pacjenta występuje choroba serca, np. niewydolność krążenia lub atak serca, lub jakiegokolwiek zaburzenia rytmu serca;
- jeśli u pacjenta występują napady padaczkowe, które rozpoczynają się od rozległego wyładowania elektrycznego obejmującego obie strony mózgu.

U niewielkiej liczby osób leczonych lekami przeciwpadaczkowymi występują myśli o samookaleczeniu lub samobójcze. Jeśli u pacjenta pojawiają się takie myśli podczas stosowania leku Zebinix, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Zebinix może powodować zawroty głowy i (lub) senność, szczególnie na początku leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Zebinix, aby uniknąć przypadkowych obrażeń, spowodowanych np. upadkiem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Zebinix:

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lekiem Zebinix zgłaszano poważne i potencjalnie zagrażające życiu reakcje skórne, w tym zespół Stevensa Johnsona/toksyczną nekrolizę naskórka, wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka lub inne objawy skórne (patrz punkt 4), należy przerwać przyjmowanie leku Zebinix i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zwrócić się o pomoc medyczną.

U pacjentów z populacji Chińczyków Han lub Tajów można przewidzieć ryzyko poważnych reakcji skórnych związanych ze stosowaniem karbamazepiny lub związków o podobnej budowie chemicznej, badając próbkę krwi takich pacjentów. Lekarz powinien doradzić pacjentowi, czy badanie krwi jest konieczne przed przyjęciem leku Zebinix.

Dzieci

Nie podawać leku Zebinix dzieciom w wieku poniżej 6 lat

Zebinix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Mogą one bowiem zakłócać działanie leku Zebinix lub lek Zebinix może zakłócać działania tych leków. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli stosuje:

- fenytoinę (lek stosowany w leczeniu padaczki), ponieważ może być konieczna zmiana dawki leku.
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki), ponieważ może to wymagać dostosowania dawki i następujące działania niepożądane powodowane przez Zebinix mogą występować częściej: podwójne widzenie, nieprawidłowa koordynacja i zawroty głowy.
- hormonalne środki antykoncepcyjne (takie jak tabletki antykoncepcyjne), ponieważ lek Zebinix może zmniejszać ich skuteczność.
- symwastatynę (lek obniżający stężenie cholesterolu), ponieważ może to wymagać dostosowania dawki.
- rozuwastatynę, lek stosowany do obniżania poziomu cholesterolu.
- warfarynę - lek zmniejszający krzepliwość krwi.

- leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI);.
- nie stosować okskarbazepiny (leku stosowanego w leczeniu padaczki) wraz z lekiem Zebinix, ponieważ nie wiadomo, czy równoczesne stosowanie tych leków jest bezpieczne.

Wskazówki dotyczące stosowania środków antykoncepcyjnych podano w punkcie „Ciąża i karmienie piersią”.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Zebinix u kobiet w ciąży, ponieważ nie jest znany wpływ leku Zebinix na ciążę i nienarodzone dziecko.

Jeśli pacjentka planuje ciążę, należy porozmawiać z lekarzem przed przerwaniem stosowania antykoncepcji i przed zejściem w ciążę. Lekarz może zdecydować o zmianie leczenia.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania octanu eslikarbazepiny u kobiet w okresie ciąży. Badania wykazały zwiększone ryzyko wad wrodzonych i problemów z rozwojem neurologicznym (rozwojem mózgu) u dzieci matek stosujących leki przeciwpadaczkowe, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania więcej niż jednego leku przeciwpadaczkowego.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży. Nie należy przerywać przyjmowania leku przed omówieniem tego z lekarzem. Przerwanie stosowania leku bez konsultacji z lekarzem może spowodować wystąpienie drgawek, które mogą być niebezpieczne dla pacjentki i jej nienarodzonego dziecka. Lekarz może podjąć decyzję o zmianie leczenia.

Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym i nie planuje ciąży, powinna stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Zebinix. Lek Zebinix może wpływać na działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne, i sprawiać, że będą one mniej skuteczne w zapobieganiu ciąży. W związku z tym podczas leczenia lekiem Zebinix zaleca się stosowanie przez pacjentkę innej bezpiecznej i skutecznej metody antykoncepcyjnej. Należy omówić z lekarzem najbardziej odpowiedni rodzaj antykoncepcji, który należy stosować podczas przyjmowania leku Zebinix. Po przerwaniu leczenia lekiem Zebinix pacjentka powinna kontynuować stosowanie skutecznej antykoncepcji do końca bieżącego cyklu menstruacyjnego.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Zebinix w okresie ciąży, jej dziecko jest również narażone na ryzyko wystąpienia zaraz po urodzeniu problemów z krwawieniem. Lekarz może podać pacjentce i dziecku lek, który temu zapobiegnie.

Podczas przyjmowania leku Zebinix nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zebinix może powodować zawroty głowy, senność i wpływać na wzrok, szczególnie na początku leczenia. Jeśli takie objawy wystąpiły u pacjenta, nie powinien on prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Zebinix

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli

Dawka na początku leczenia

400 mg raz na dobę przez tydzień lub dwa tygodnie, przed zwiększeniem do dawki podtrzymującej. Lekarz decyduje, czy taka dawka będzie stosowana przez tydzień czy dwa tygodnie.

Dawka podtrzymująca

Zwykle dawka podtrzymująca wynosi 800 mg raz na dobę.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na Zebinix, dawka może być zwiększona do 1 200 mg raz na dobę. Jeśli pacjent przyjmuje lek Zebinix jako jedyny lek, lekarz może uznać, że korzystna będzie dla chorego dawka 1600 mg raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek zwykle będą otrzymywać mniejszą dawkę leku Zebinix. Lekarz dobierze dawkę odpowiednią dla pacjenta. Nie zaleca się stosowania leku Zebinix, jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i przyjmuje Zebinix jako jedyny lek, dawka 1600 mg nie jest dla pacjenta odpowiednia.

Dzieci w wieku >6 lat

Dawka na początku leczenia

Dawka początkowa leku wynosi 10 mg na kg masy ciała przyjmowane raz na dobę przez jeden lub dwa tygodnie, przed zwiększeniem dawki do dawki podtrzymującej.

Dawka podtrzymująca

W zależności od odpowiedzi na lek Zebinix, dawkę można zwiększać o 10 mg na kg masy ciała co jeden lub dwa tygodnie, do maksymalnie 30 mg na kg masy ciała. Maksymalna dawka to 1200 mg raz na dobę.

Dzieci o masie ciała ≥ 60 kg

Dzieci o masie ciała wynoszącej 60 kg lub powyżej powinny przyjmować taką samą dawkę jak dorośli.

Dla dzieci mogą być odpowiednie inne postaci leku, jak zawiesina doustna. Lekarz lub farmaceuta mogą pomóc dobrać właściwą postać leku.

Sposób i droga podania

Lek Zebinix jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki połykać, popijając szklanką wody. Tabletki Zebinix można przyjmować wraz z posiłkiem lub oddzielnie.

Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem całej tabletki, można ją rozkruszyć, dodać do małej ilości wody lub musu jabłkowego i niezwłocznie przyjąć całość dawki.

Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zebinix

Jeśli pacjent przypadkowo zastosuje większą niż zalecana dawkę leku, narażony jest na ryzyko wystąpienia większej liczby napadów padaczkowych lub może odczuwać nieregularne albo szybsze bicie serca. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z powyższych objawów. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Pozwoli to lekarzowi ocenić, co pacjent zażył.

Pominięcie zastosowania leku Zebinix

Jeśli pacjent zapomniał o zastosowaniu tabletki, należy to zrobić jak najszybciej i kontynuować zalecane dawkowanie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zebinix

Nie przerywać nagle stosowania leku. Jeśli pacjent nagle przerwie stosowanie leku, istnieje ryzyko zwiększenia liczby napadów padaczkowych. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek Zebinix. Jeśli lekarz zdecyduje o przerwaniu stosowania leku Zebinix, zwykle dawka leku będzie

stopniowo zmniejszana. Ważne jest ukończenie leczenia zgodnie z zaleceniem lekarza, w przeciwnym razie może dojść do nasilenia objawów.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Następujące działania niepożądane mogą być bardzo ciężkie. Jeśli wystąpią u pacjenta, należy przerwać stosowanie leku Zebinix i niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub udać się do szpitala na izbę przyjęć, ponieważ może być konieczne niezwłoczne zastosowanie leczenia u pacjenta.

- Pęcherze lub łuszczenie się skóry i (lub) błon śluzowych, wysypka, problemy z przełykaniem lub oddychaniem, obrzęk warg, twarzy, powiek, gardła lub języka. Mogą to być objawy reakcji uczuleniowej

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- zawroty głowy lub senność

Często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie braku równowagi, wirowania lub płynięcia
- nudności lub wymioty
- ból głowy
- biegunka
- podwójne lub niewyraźne widzenie
- trudności w koncentracji
- uczucie braku energii lub zmęczenia
- drżenie
- wysypka skórna
- badania krwi wskazujące niskie stężenia sodu we krwi
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu
- trudności z koordynacją ruchów (ataksja)
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób):

- niezdarność
- alergia
- zaparcia
- napady padaczkowe
- niedoczynność tarczycy; objawy obejmują zmniejszenie stężenia hormonu tarczycy (stwierdzone w badaniach krwi), nietolerancję zimna, powiększenie języka, cienkie i łamliwe paznokcie lub włosy i niską temperaturę ciała
- zaburzenia wątroby (takie jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych)
- wysokie ciśnienie krwi lub poważny wzrost ciśnienia krwi
- niskie ciśnienie krwi lub spadek ciśnienia krwi podczas wstawania
- badania krwi wskazujące niskie stężenia soli (w tym chlorków) we krwi lub zmniejszenie liczby krwinek
- odwodnienie
- zmiany ruchów oczu, niewyraźne widzenie lub zaczerwienienie oczu
- upadki
- oparzenie termiczne
- zaburzenia pamięci lub zapomnianie

- płacz, uczucie depresji, nerwowość lub splątanie, brak zainteresowania lub emocji
- niemożność mówienia lub pisanie lub rozumienia mowy lub pisma
- pobudzenie
- zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)
- drażliwość
- zmiany nastrojów lub omamy
- zaburzenia mowy
- krwawienie z nosa
- ból w klatce piersiowej
- mrowienie i/lub drętwienie dowolnej części ciała
- migrena
- uczucie pieczenia
- nieprawidłowa wrażliwość na dotyk
- zaburzenia powonienia
- szumy uszne
- kłopoty ze słuchem
- obrzęk nóg lub rąk
- zgaga, rozstrój żołądka, ból brzucha, wzdęcie brzucha i dyskomfort lub suchość w jamie ustnej
- ciemny stolec
- zapalenie dziąseł lub ból zęba
- pocenie się lub suchość skóry
- swędzenie
- zmiany skórne (np. zaczerwienienie skóry)
- wypadanie włosów
- zakażenie dróg moczowych
- ogólne osłabienie, złe samopoczucie lub dreszcze
- zmniejszenie masy ciała
- ból mięśni, ból kończyn, osłabienie mięśni
- zaburzenia metabolizmu kostnego
- zwiększenie stężenia białka kostnego (osteokalcyny)
- nagłe zaczerwienienie twarzy, zimne kończyny
- wolniejsze lub nieregularne bicie serca
- uczucie niepohamowanej senności
- sedacja
- neurologiczne zaburzenia ruchowe, objawiające się skurczami mięśni powodującymi ruchy skrętne lub powtarzane ruchy, albo nieprawidłową postawę; objawy obejmują drżenie, ból, skurcze
- toksyczne działanie leku,
- lęk.

Działania niepożądane występujące z **częstością nieznaną** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększające ryzyko krwawień lub łatwego siniaczenia
- silny ból pleców i żołądka (spowodowany zapaleniem trzustki)
- zmniejszenie liczby białych krwinek, sprzyjające występowaniu zakażeń
- czerwone plamki przypominające tarczę strzelniczą lub okrągłe wykwit na tułowi, często z pęcherzami pośrodku, łuszcząca się skóra, owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu, zaczerwienienie i obrzęk oczu. Mogą one być poprzedzone występowaniem gorączki i (lub) objawów grypopodobnych (zespół Stevensa Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka);
- początkowo objawy grypopodobne, wysypka na twarzy, a następnie rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowości krwi (eozynofilia), powiększone węzły chłonne i zajęcie innych narządów (wysypka polekowa

z eozynofilią i objawami układowymi, znana również jako DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek);

- ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy, gardła, rąk, stóp, kostek lub podudzi;
- pokrzywka (wysypka skórna ze świądem);
- letarg, splątanie, drgawki mięśniowe lub znaczne nasilenie drgawek (możliwe objawy niskiego poziomu sodu we krwi z powodu niewłaściwego wydzielania ADH)

Stosowanie leku Zebinix jest związane z nieprawidłowym zapisem w EKG (elektrokardiogramie), określanym jako wydłużenie odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z takim nieprawidłowym zapisem EKG (np. omdlenia lub wolniejsza praca serca).

Odnotowano przypadki zaburzeń tkanki kostnej w tym osteopenii i osteoporozy (zmniejszenia masy kostnej) i złamań związane z przyjmowaniem podobnych leków przeciwpadaczkowych, takich jak karbamazepina i okskarbazepina. Jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwpadaczkowe długotrwale, ma osteoporozę w wywiadzie lub przyjmuje leki steroidowe, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zebinix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Zebinix

- Substancją czynną leku jest octan eslikarbazepiny. Każda tabletki zawiera 400 mg octanu eslikarbazepiny.
- Pozostałe składniki to: powidon K29/32, kroscarmeloza sodowa i magnezu stearynian.

Jak wygląda Zebinix i co zawiera opakowanie

Tabletki Zebinix 400 mg są białe, okrągłe i obustronnie wypukłe. Tabletki o średnicy 11 mm mają wytłoczony napis „ESL 400” po jednej stronie i linię podziału po drugiej stronie.

Tabletki są pakowane w blistry i pudełka tekturowe zawierające 7, 14 lub 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalia
tel,: +351 22 986 61 00
faks: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zebinix 600 mg tabletki

Octan eslikarbazepiny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem lub podaniem dziecku leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zebinix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zebinix
3. Jak przyjmować lek Zebinix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zebinix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zebinix i w jakim celu się go stosuje

Zebinix zawiera substancję czynną octan eslikarbazepiny.

Zebinix należy do grupy leków nazywanych lekami przeciwpadaczkowymi i stosowanych w leczeniu padaczki, stanu w którym u pacjenta powtarzają się napady padaczkowe (drgawki).

Lek Zebinix jest stosowany:

- jako jeden lek (monoterapia) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką
- z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (leczenie wspomagające), u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których występują napady padaczkowe obejmujące część mózgu (częściowe napady padaczkowe). Napady te mogą, ale nie muszą, rozwijać się w napady obejmujące cały mózg (wtórne uogólnienie).

Lekarz przepisał pacjentowi lek Zebinix w celu zmniejszenia liczby napadów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zebinix

Kiedy nie stosować leku Zebinix

- jeśli pacjent ma uczulenie na octan eslikarbazepiny, na inne pochodne karboksamidu (np. karbamazepina lub okskarbazepina – leki stosowane w leczeniu padaczki) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występują określone zaburzenia rytmu serca (blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania Zebinix należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Niezwłocznie poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta wystąpiły pęcherze lub łuszczenie się skóry i (lub) błon śluzowych, wysypka, problemy z przełykaniem lub oddychaniem, obrzęk warg, twarzy, powiek, gardła lub języka; mogą to być objawy reakcji uczuleniowej;

- jeśli u pacjenta wystąpiły stany splątania, nasilają się napady padaczkowe lub nastąpiło ograniczenie świadomości, mogące wskazywać na małe stężenie soli we krwi.

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta wystąpiły zaburzenia czynności nerek; lekarz może zdecydować o zmianie dawki leku; nie zaleca się stosowania leku Zebinix u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby; nie zaleca się stosowania leku Zebinix u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- jeśli pacjent stosuje jakikolwiek lek, który może powodować nieprawidłowości w zapisie EKG (elektrokardiogram), określane jako zwiększenie odstępu PR; jeśli pacjent nie jest pewien, czy stosowany przez niego lek może wywierać takie działanie, powinien zapytać o to lekarza;
- jeśli u pacjenta występuje choroba serca, np. niewydolność krążenia lub atak serca, lub jakiejkolwiek zaburzenia rytmu serca;
- jeśli u pacjenta występują napady padaczkowe, które rozpoczynają się od rozległego wyładowania elektrycznego obejmującego obie strony mózgu.

U niewielkiej liczby osób leczonych lekami przeciwpadaczkowymi występują myśli o samookaleczeniu lub samobójcze. Jeśli u pacjenta pojawiają się takie myśli podczas stosowania leku Zebinix, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Zebinix może powodować zawroty głowy i (lub) senność, szczególnie na początku leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Zebinix, aby uniknąć przypadkowych obrażeń, spowodowanych np. upadkiem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Zebinix:

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lekiem Zebinix zgłaszano poważne i potencjalnie zagrażające życiu reakcje skórne, w tym zespół Stevensa Johnsona/toksyczną nekrolizę naskórka, wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka lub inne objawy skórne (patrz punkt 4), należy przerwać przyjmowanie leku Zebinix i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zwrócić się o pomoc medyczną.

U pacjentów z populacji Chińczyków Han lub Tajów można przewidzieć ryzyko poważnych reakcji skórnych związanych ze stosowaniem karbamazepiny lub związków o podobnej budowie chemicznej, badając próbkę krwi takich pacjentów. Lekarz powinien doradzić pacjentowi, czy badanie krwi jest konieczne przed przyjęciem leku Zebinix.

Dzieci

Nie podawać leku Zebinix dzieciom w wieku poniżej 6 lat.

Zebinix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Mogą one bowiem zakłócać działanie leku Zebinix lub lek Zebinix może zakłócać działania tych leków. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli stosuje:

- fenytoinę (lek stosowany w leczeniu padaczki), ponieważ może być konieczna zmiana dawki leku.
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki), ponieważ może to wymagać dostosowania dawki i następujące działania niepożądane powodowane przez Zebinix mogą występować częściej: podwójne widzenie, nieprawidłowa koordynacja i zawroty głowy.
- hormonalne środki antykoncepcyjne (takie jak tabletki antykoncepcyjne), ponieważ lek Zebinix może zmniejszać ich skuteczność.
- symwastatynę (lek obniżający stężenie cholesterolu), ponieważ może to wymagać dostosowania dawki.
- rozuwastatynę, lek stosowany do obniżania poziomu cholesterolu.
- warfarynę - lek zmniejszający krzepliwość krwi.

- leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI);.
- nie stosować okskarbazepiny (leku stosowanego w leczeniu padaczki) wraz z lekiem Zebinix, ponieważ nie wiadomo, czy równoczesne stosowanie tych leków jest bezpieczne.

Wskazówki dotyczące stosowania środków antykoncepcyjnych podano w punkcie „Ciąża i karmienie piersią”.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Zebinix u kobiet w ciąży, ponieważ nie jest znany wpływ leku Zebinix na ciążę i nienarodzone dziecko.

Jeśli pacjentka planuje ciążę, należy porozmawiać z lekarzem przed przerwaniem stosowania antykoncepcji i przed zejściem w ciążę. Lekarz może zdecydować o zmianie leczenia.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania octanu eslikarbazepiny u kobiet w okresie ciąży. Badania wykazały zwiększone ryzyko wad wrodzonych i problemów z rozwojem neurologicznym (rozwojem mózgu) u dzieci matek stosujących leki przeciwpadaczkowe, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania więcej niż jednego leku przeciwpadaczkowego.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży. Nie należy przerywać przyjmowania leku przed omówieniem tego z lekarzem. Przerwanie stosowania leku bez konsultacji z lekarzem może spowodować wystąpienie drgawek, które mogą być niebezpieczne dla pacjentki i jej nienarodzonego dziecka. Lekarz może podjąć decyzję o zmianie leczenia.

Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym i nie planuje ciąży, powinna stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Zebinix. Lek Zebinix może wpływać na działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne, i sprawiać, że będą one mniej skuteczne w zapobieganiu ciąży. W związku z tym podczas leczenia lekiem Zebinix zaleca się stosowanie przez pacjentkę innej bezpiecznej i skutecznej metody antykoncepcyjnej. Należy omówić z lekarzem najbardziej odpowiedni rodzaj antykoncepcji, który należy stosować podczas przyjmowania leku Zebinix. Po przerwaniu leczenia lekiem Zebinix pacjentka powinna kontynuować stosowanie skutecznej antykoncepcji do końca bieżącego cyklu menstruacyjnego.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Zebinix w okresie ciąży, jej dziecko jest również narażone na ryzyko wystąpienia zaraz po urodzeniu problemów z krwawieniem. Lekarz może podać pacjentce i dziecku lek, który temu zapobiegnie.

Podczas przyjmowania leku Zebinix nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zebinix może powodować zawroty głowy, senność i wpływać na wzrok, szczególnie na początku leczenia. Jeśli takie objawy wystąpiły u pacjenta, nie powinien on prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Zebinix

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli

Dawka na początku leczenia

400 mg raz na dobę przez tydzień lub dwa tygodnie, przed zwiększeniem do dawki podtrzymującej. Lekarz decyduje, czy taka dawka będzie stosowana przez tydzień czy dwa tygodnie.

Dawka podtrzymująca

Zwykle dawka podtrzymująca wynosi 800 mg raz na dobę.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na Zebinix, dawka może być zwiększona do 1 200 mg raz na dobę. Jeśli pacjent przyjmuje lek Zebinix jako jedyny lek, lekarz może uznać, że korzystna będzie dla chorego dawka 1600 mg raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek zwykle będą otrzymywać mniejszą dawkę leku Zebinix. Lekarz dobierze dawkę odpowiednią dla pacjenta. Nie zaleca się stosowania leku Zebinix, jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i przyjmuje Zebinix jako jedyny lek, dawka 1600 mg nie jest dla pacjenta odpowiednia.

Dzieci w wieku >6 lat

Dawka na początku leczenia

Dawka początkowa leku wynosi 10 mg na kg masy ciała przyjmowane raz na dobę przez jeden lub dwa tygodnie, przed zwiększeniem dawki do dawki podtrzymującej.

Dawka podtrzymująca

W zależności od odpowiedzi na lek Zebinix, dawkę można zwiększać o 10 mg na kg masy ciała co jeden lub dwa tygodnie, do maksymalnie 30 mg na kg masy ciała. Maksymalna dawka to 1200 mg raz na dobę.

Dzieci o masie ciała ≥ 60 kg

Dzieci o masie ciała wynoszącej 60 kg lub powyżej powinny przyjmować taką samą dawkę jak dorośli.

Dla dzieci mogą być odpowiednie inne postaci leku, jak zawiesina doustna. Lekarz lub farmaceuta mogą pomóc dobrać właściwą postać leku.

Sposób i droga podania

Lek Zebinix jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki połykać, popijając szklanką wody. Tabletki Zebinix można przyjmować wraz z posiłkiem lub oddzielnie.

Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem całej tabletki, można ją rozkruszyć, dodać do małej ilości wody lub musu jabłkowego i niezwłocznie przyjąć całość dawki.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zebinix

Jeśli pacjent przypadkowo zastosuje większą niż zalecana dawkę leku, narażony jest na ryzyko wystąpienia większej liczby napadów padaczkowych lub może odczuwać nieregularne albo szybsze bicie serca. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z powyższych objawów. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Pozwoli to lekarzowi ocenić, co pacjent zażył.

Pominięcie zastosowania leku Zebinix

Jeśli pacjent zapomniał o zastosowaniu tabletki, należy to zrobić jak najszybciej i kontynuować zalecane dawkowanie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zebinix

Nie przerywać nagle stosowania leku. Jeśli pacjent nagle przerwie stosowanie leku, istnieje ryzyko zwiększenia liczby napadów padaczkowych. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek Zebinix. Jeśli lekarz zdecyduje o przerwaniu stosowania leku Zebinix, zwykle dawka leku będzie

stopniowo zmniejszana. Ważne jest ukończenie leczenia zgodnie z zaleceniem lekarza, w przeciwnym razie może dojść do nasilenia objawów.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Następujące działania niepożądane mogą być bardzo ciężkie. Jeśli wystąpią u pacjenta, należy przerwać stosowanie leku Zebinix i niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub udać się do szpitala na izbę przyjęć, ponieważ może być konieczne niezwłoczne zastosowanie leczenia u pacjenta.

- Pęcherze lub łuszczenie się skóry i (lub) błon śluzowych, wysypka, problemy z przełykaniem lub oddychaniem, obrzęk warg, twarzy, powiek, gardła lub języka. Mogą to być objawy reakcji uczuleniowej

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- zawroty głowy lub senność

Często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie braku równowagi, wirowania lub płynięcia
- nudności lub wymioty
- ból głowy
- biegunka
- podwójne lub niewyraźne widzenie
- trudności w koncentracji
- uczucie braku energii lub zmęczenia
- drżenie
- wysypka skórna
- badania krwi wskazujące niskie stężenia sodu we krwi
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu
- trudności z koordynacją ruchów (ataksja)
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób):

- niezdarność
- alergia
- zaparcia
- napady padaczkowe
- niedoczynność tarczycy; objawy obejmują zmniejszenie stężenia hormonu tarczycy (stwierdzone w badaniach krwi), nietolerancję zimna, powiększenie języka, cienkie i łamliwe paznokcie lub włosy i niską temperaturę ciała
- zaburzenia wątroby (takie jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych)
- wysokie ciśnienie krwi lub poważny wzrost ciśnienia krwi
- niskie ciśnienie krwi lub spadek ciśnienia krwi podczas wstawania
- badania krwi wskazujące niskie stężenia soli (w tym chlorków) we krwi lub zmniejszenie liczby krwinek
- odwodnienie
- zmiany ruchów oczu, niewyraźne widzenie lub zaczerwienienie oczu
- upadki
- oparzenie termiczne
- zaburzenia pamięci lub zapomnianie

- płacz, uczucie depresji, nerwowość lub splątanie, brak zainteresowania lub emocji
- niemożność mówienia lub pisanie lub rozumienia mowy lub pisma
- pobudzenie
- zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)
- drażliwość
- zmiany nastrojów lub omamy
- zaburzenia mowy
- krwawienie z nosa
- ból w klatce piersiowej
- mrowienie i/lub drętwienie dowolnej części ciała
- migrena
- uczucie pieczenia
- nieprawidłowa wrażliwość na dotyk
- zaburzenia powonienia
- szumy uszne
- kłopoty ze słuchem
- obrzęk nóg lub rąk
- zgaga, rozstrój żołądka, ból brzucha, wzdęcie brzucha i dyskomfort lub suchość w jamie ustnej
- ciemny stolec
- zapalenie dziąseł lub ból zęba
- pocenie się lub suchość skóry
- swędzenie
- zmiany skórne (np. zaczerwienienie skóry)
- wypadanie włosów
- zakażenie dróg moczowych
- ogólne osłabienie, złe samopoczucie lub dreszcze
- zmniejszenie masy ciała
- ból mięśni, ból kończyn, osłabienie mięśni
- zaburzenia metabolizmu kostnego
- zwiększenie stężenia białka kostnego (osteokalcyny)
- nagłe zaczerwienienie twarzy, zimne kończyny
- wolniejsze lub nieregularne bicie serca
- uczucie niepohamowanej senności
- sedacja
- neurologiczne zaburzenia ruchowe, objawiające się skurczami mięśni powodującymi ruchy skrętne lub powtarzane ruchy, albo nieprawidłową postawę; objawy obejmują drżenie, ból, skurcze
- toksyczne działanie leku,
- lęk.

Działania niepożądane występujące z **częstością nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększające ryzyko krwawień lub łatwego siniaczenia
- silny ból pleców i żołądka (spowodowany zapaleniem trzustki)
- zmniejszenie liczby białych krwinek, sprzyjające występowaniu zakażeń
- czerwone plamki przypominające tarczę strzelniczą lub okrągłe wykwit na tułowi, często z pęcherzami pośrodku, łuszcząca się skóra, owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu, zaczerwienienie i obrzęk oczu. Mogą one być poprzedzone występowaniem gorączki i (lub) objawów grypopodobnych (zespół Stevensa Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka);
- początkowo objawy grypopodobne, wysypka na twarzy, a następnie rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowości krwi (eozynofilia), powiększone węzły chłonne i zajęcie innych narządów (wysypka polekowa

z eozynofilią i objawami układowymi, znana również jako DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek);

- ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy, gardła, rąk, stóp, kostek lub podudzi;
- pokrzywka (wysypka skórna ze świądem);
- letarg, splątanie, drgawki mięśniowe lub znaczne nasilenie drgawek (możliwe objawy niskiego poziomu sodu we krwi z powodu niewłaściwego wydzielania ADH)

Stosowanie leku Zebinix jest związane z nieprawidłowym zapisem w EKG (elektrokardiogramie), określanym jako wydłużenie odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z takim nieprawidłowym zapisem EKG (np. omdlenia lub wolniejsza praca serca).

Odnotowano przypadki zaburzeń tkanki kostnej w tym osteopenii i osteoporozy (zmniejszenia masy kostnej) i złamań związane z przyjmowaniem podobnych leków przeciwpadaczkowych, takich jak karbamazepina i okskarbazepina. Jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwpadaczkowe długotrwale, ma osteoporozę w wywiadzie lub przyjmuje leki steroidowe, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zebinix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze, butelce i pudełku tekturowym po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Zebinix

- Substancją czynną leku jest octan eslikarbazepiny. Każda tabletkę zawiera 600 mg octanu eslikarbazepiny.
- Pozostałe składniki to: powidon K29/32, kroscarmeloza sodowa i magnezu stearynian.

Jak wygląda Zebinix i co zawiera opakowanie

Tabletki Zebinix 600 mg są białe i owalne. Tabletki o długości 17,3 mm mają wytłoczony napis „ESL 600” po jednej stronie i linię podział po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki są pakowane w blistry i pudełka tekturowe zawierające 30 lub 60 tabletek i butelki HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i pudełka tekturowe zawierające 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zebinix 800 mg tabletki

Octan eslikarbazepiny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem lub podaniem dziecku leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zebinix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zebinix
3. Jak przyjmować lek Zebinix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zebinix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zebinix i w jakim celu się go stosuje

Zebinix zawiera substancję czynną octan eslikarbazepiny.

Zebinix należy do grupy leków nazywanych lekami przeciwpadaczkowymi i stosowanych w leczeniu padaczki, stanu w którym u pacjenta powtarzają się napady padaczkowe (drgawki).

Lek Zebinix jest stosowany:

- jako jeden lek (monoterapia) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką
- z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (leczenie wspomagające), u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których występują napady padaczkowe obejmujące część mózgu (częściowe napady padaczkowe). Napady te mogą, ale nie muszą, rozwijać się w napady obejmujące cały mózg (wtórne uogólnienie).

Lekarz przepisał pacjentowi lek Zebinix w celu zmniejszenia liczby napadów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zebinix

Kiedy nie stosować leku Zebinix

- jeśli pacjent ma uczulenie na octan eslikarbazepiny, na inne pochodne karboksamidu (np. karbamazepina lub okskarbazepina – leki stosowane w leczeniu padaczki) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występują określone zaburzenia rytmu serca (blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania Zebinix należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Niezwłocznie poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta wystąpiły pęcherze lub łuszczenie się skóry i (lub) błon śluzowych, wysypka, problemy z przełykaniem lub oddychaniem, obrzęk warg, twarzy, powiek, gardła lub języka; mogą to być objawy reakcji uczuleniowej;

- jeśli u pacjenta wystąpiły stany splątania, nasilają się napady padaczkowe lub nastąpiło ograniczenie świadomości, mogące wskazywać na małe stężenie soli we krwi.

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta wystąpiły zaburzenia czynności nerek; lekarz może zdecydować o zmianie dawki leku; nie zaleca się stosowania leku Zebinix u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby; nie zaleca się stosowania leku Zebinix u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- jeśli pacjent stosuje jakikolwiek lek, który może powodować nieprawidłowości w zapisie EKG (elektrokardiogram), określane jako zwiększenie odstępu PR; jeśli pacjent nie jest pewien, czy stosowany przez niego lek może wywierać takie działanie, powinien zapytać o to lekarza;
- jeśli u pacjenta występuje choroba serca, np. niewydolność krążenia lub atak serca, lub jakiegokolwiek zaburzenia rytmu serca;
- jeśli u pacjenta występują napady padaczkowe, które rozpoczynają się od rozległego wyładowania elektrycznego obejmującego obie strony mózgu.

U niewielkiej liczby osób leczonych lekami przeciwpadaczkowymi występują myśli o samookaleczeniu lub samobójcze. Jeśli u pacjenta pojawiają się takie myśli podczas stosowania leku Zebinix, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Zebinix może powodować zawroty głowy i (lub) senność, szczególnie na początku leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Zebinix, aby uniknąć przypadkowych obrażeń, spowodowanych np. upadkiem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Zebinix:

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lekiem Zebinix zgłaszano poważne i potencjalnie zagrażające życiu reakcje skórne, w tym zespół Stevensa Johnsona/toksyczną nekrolizę naskórka, wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka lub inne objawy skórne (patrz punkt 4), należy przerwać przyjmowanie leku Zebinix i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zwrócić się o pomoc medyczną.

U pacjentów z populacji Chińczyków Han lub Tajów można przewidzieć ryzyko poważnych reakcji skórnych związanych ze stosowaniem karbamazepiny lub związków o podobnej budowie chemicznej, badając próbkę krwi takich pacjentów. Lekarz powinien doradzić pacjentowi, czy badanie krwi jest konieczne przed przyjęciem leku Zebinix.

Dzieci

Nie podawać leku Zebinix dzieciom w wieku poniżej 6 lat.

Zebinix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Mogą one bowiem zakłócać działanie leku Zebinix lub lek Zebinix może zakłócać działania tych leków. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli stosuje:

- fenytoinę (lek stosowany w leczeniu padaczki), ponieważ może być konieczna zmiana dawki leku.
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki), ponieważ może to wymagać dostosowania dawki i następujące działania niepożądane powodowane przez Zebinix mogą występować częściej: podwójne widzenie, nieprawidłowa koordynacja i zawroty głowy.
- hormonalne środki antykoncepcyjne (takie jak tabletki antykoncepcyjne), ponieważ lek Zebinix może zmniejszać ich skuteczność.
- symwastatynę (lek obniżający stężenie cholesterolu), ponieważ może to wymagać dostosowania dawki.
- rozuwastatynę, lek stosowany do obniżania poziomu cholesterolu.
- warfarynę - lek zmniejszający krzepliwość krwi.

- leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI);.
- nie stosować okskarbazepiny (leku stosowanego w leczeniu padaczki) wraz z lekiem Zebinix, ponieważ nie wiadomo, czy równoczesne stosowanie tych leków jest bezpieczne.

Wskazówki dotyczące stosowania środków antykoncepcyjnych podano w punkcie „Ciąża i karmienie piersią”.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Zebinix u kobiet w ciąży, ponieważ nie jest znany wpływ leku Zebinix na ciążę i nienarodzone dziecko.

Jeśli pacjentka planuje ciążę, należy porozmawiać z lekarzem przed przerwaniem stosowania antykoncepcji i przed zejściem w ciążę. Lekarz może zdecydować o zmianie leczenia.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania octanu eslikarbazepiny u kobiet w okresie ciąży. Badania wykazały zwiększone ryzyko wad wrodzonych i problemów z rozwojem neurologicznym (rozwojem mózgu) u dzieci matek stosujących leki przeciwpadaczkowe, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania więcej niż jednego leku przeciwpadaczkowego.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży. Nie należy przerywać przyjmowania leku przed omówieniem tego z lekarzem. Przerwanie stosowania leku bez konsultacji z lekarzem może spowodować wystąpienie drgawek, które mogą być niebezpieczne dla pacjentki i jej nienarodzonego dziecka. Lekarz może podjąć decyzję o zmianie leczenia.

Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym i nie planuje ciąży, powinna stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Zebinix. Lek Zebinix może wpływać na działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne, i sprawiać, że będą one mniej skuteczne w zapobieganiu ciąży. W związku z tym podczas leczenia lekiem Zebinix zaleca się stosowanie przez pacjentkę innej bezpiecznej i skutecznej metody antykoncepcyjnej. Należy omówić z lekarzem najbardziej odpowiedni rodzaj antykoncepcji, który należy stosować podczas przyjmowania leku Zebinix. Po przerwaniu leczenia lekiem Zebinix pacjentka powinna kontynuować stosowanie skutecznej antykoncepcji do końca bieżącego cyklu menstruacyjnego.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Zebinix w okresie ciąży, jej dziecko jest również narażone na ryzyko wystąpienia zaraz po urodzeniu problemów z krwawieniem. Lekarz może podać pacjentce i dziecku lek, który temu zapobiegnie.

Podczas przyjmowania leku Zebinix nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zebinix może powodować zawroty głowy, senność i wpływać na wzrok, szczególnie na początku leczenia. Jeśli takie objawy wystąpiły u pacjenta, nie powinien on prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Zebinix

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli

Dawka na początku leczenia

400 mg raz na dobę przez tydzień lub dwa tygodnie, przed zwiększeniem do dawki podtrzymującej. Lekarz decyduje, czy taka dawka będzie stosowana przez tydzień czy dwa tygodnie.

Dawka podtrzymująca

Zwykle dawka podtrzymująca wynosi 800 mg raz na dobę.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na Zebinix, dawka może być zwiększona do 1 200 mg raz na dobę. Jeśli pacjent przyjmuje lek Zebinix jako jedyny lek, lekarz może uznać, że korzystna będzie dla chorego dawka 1600 mg raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek zwykle będą otrzymywać mniejszą dawkę leku Zebinix. Lekarz dobierze dawkę odpowiednią dla pacjenta. Nie zaleca się stosowania leku Zebinix, jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i przyjmuje Zebinix jako jedyny lek, dawka 1600 mg nie jest dla pacjenta odpowiednia.

Dzieci w wieku >6 lat

Dawka na początku leczenia

Dawka początkowa leku wynosi 10 mg na kg masy ciała przyjmowane raz na dobę przez jeden lub dwa tygodnie, przed zwiększeniem dawki do dawki podtrzymującej.

Dawka podtrzymująca

W zależności od odpowiedzi na lek Zebinix, dawkę można zwiększać o 10 mg na kg masy ciała co jeden lub dwa tygodnie, do maksymalnie 30 mg na kg masy ciała. Maksymalna dawka to 1200 mg raz na dobę.

Dzieci o masie ciała ≥ 60 kg

Dzieci o masie ciała wynoszącej 60 kg lub powyżej powinny przyjmować taką samą dawkę jak dorośli.

Dla dzieci mogą być odpowiednie inne postaci leku, jak zawiesina doustna. Lekarz lub farmaceuta mogą pomóc dobrać właściwą postać leku.

Sposób i droga podania

Lek Zebinix jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki połykać, popijając szklanką wody. Tabletki Zebinix można przyjmować wraz z posiłkiem lub oddzielnie.

Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem całej tabletki, można ją rozkruszyć, dodać do małej ilości wody lub musu jabłkowego i niezwłocznie przyjąć całość dawki.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zebinix

Jeśli pacjent przypadkowo zastosuje większą niż zalecana dawkę leku, narażony jest na ryzyko wystąpienia większej liczby napadów padaczkowych lub może odczuwać nieregularne albo szybsze bicie serca. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z powyższych objawów. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Pozwoli to lekarzowi ocenić, co pacjent zażył.

Pominięcie zastosowania leku Zebinix

Jeśli pacjent zapomniał o zastosowaniu tabletki, należy to zrobić jak najszybciej i kontynuować zalecane dawkowanie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zebinix

Nie przerywać nagle stosowania leku. Jeśli pacjent nagle przerwie stosowanie leku, istnieje ryzyko zwiększenia liczby napadów padaczkowych. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek Zebinix. Jeśli lekarz zdecyduje o przerwaniu stosowania leku Zebinix, zwykle dawka leku będzie

stopniowo zmniejszana. Ważne jest ukończenie leczenia zgodnie z zaleceniem lekarza, w przeciwnym razie może dojść do nasilenia objawów.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Następujące działania niepożądane mogą być bardzo ciężkie. Jeśli wystąpią u pacjenta, należy przerwać stosowanie leku Zebinix i niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub udać się do szpitala na izbę przyjęć, ponieważ może być konieczne niezwłoczne zastosowanie leczenia u pacjenta.

- Pęcherze lub łuszczenie się skóry i (lub) błon śluzowych, wysypka, problemy z przełykaniem lub oddychaniem, obrzęk warg, twarzy, powiek, gardła lub języka. Mogą to być objawy reakcji uczuleniowej

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- zawroty głowy lub senność

Często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie braku równowagi, wirowania lub płynięcia
- nudności lub wymioty
- ból głowy
- biegunka
- podwójne lub niewyraźne widzenie
- trudności w koncentracji
- uczucie braku energii lub zmęczenia
- drżenie
- wysypka skórna
- badania krwi wskazujące niskie stężenia sodu we krwi
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu
- trudności z koordynacją ruchów (ataksja)
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób):

- niezdarność
- alergia
- zaparcia
- napady padaczkowe
- niedoczynność tarczycy; objawy obejmują zmniejszenie stężenia hormonu tarczycy (stwierdzone w badaniach krwi), nietolerancję zimna, powiększenie języka, cienkie i łamliwe paznokcie lub włosy i niską temperaturę ciała
- zaburzenia wątroby (takie jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych)
- wysokie ciśnienie krwi lub poważny wzrost ciśnienia krwi
- niskie ciśnienie krwi lub spadek ciśnienia krwi podczas wstawania
- badania krwi wskazujące niskie stężenia soli (w tym chlorków) we krwi lub zmniejszenie liczby krwinek
- odwodnienie
- zmiany ruchów oczu, niewyraźne widzenie lub zaczerwienienie oczu
- upadki
- oparzenie termiczne
- zaburzenia pamięci lub zapomnianie

- płacz, uczucie depresji, nerwowość lub splątanie, brak zainteresowania lub emocji
- niemożność mówienia lub pisanie lub rozumienia mowy lub pisma
- pobudzenie
- zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)
- drażliwość
- zmiany nastrojów lub omamy
- zaburzenia mowy
- krwawienie z nosa
- ból w klatce piersiowej
- mrowienie i/lub drętwienie dowolnej części ciała
- migrena
- uczucie pieczenia
- nieprawidłowa wrażliwość na dotyk
- zaburzenia powonienia
- szumy uszne
- kłopoty ze słuchem
- obrzęk nóg lub rąk
- zgaga, rozstrój żołądka, ból brzucha, wzdęcie brzucha i dyskomfort lub suchość w jamie ustnej
- ciemny stolec
- zapalenie dziąseł lub ból zęba
- pocenie się lub suchość skóry
- swędzenie
- zmiany skórne (np. zaczerwienienie skóry)
- wypadanie włosów
- zakażenie dróg moczowych
- ogólne osłabienie, złe samopoczucie lub dreszcze
- zmniejszenie masy ciała
- ból mięśni, ból kończyn, osłabienie mięśni
- zaburzenia metabolizmu kostnego
- zwiększenie stężenia białka kostnego (osteokalcyny)
- nagłe zaczerwienienie twarzy, zimne kończyny
- wolniejsze lub nieregularne bicie serca
- uczucie niepohamowanej senności
- sedacja
- neurologiczne zaburzenia ruchowe, objawiające się skurczami mięśni powodującymi ruchy skrętne lub powtarzane ruchy, albo nieprawidłową postawę; objawy obejmują drżenie, ból, skurcze
- toksyczne działanie leku,
- lęk.

Działania niepożądane występujące z **częstością nieznaną** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększające ryzyko krwawień lub łatwego siniaczenia
- silny ból pleców i żołądka (spowodowany zapaleniem trzustki)
- zmniejszenie liczby białych krwinek, sprzyjające występowaniu zakażeń
- czerwone plamki przypominające tarczę strzelniczą lub okrągłe wykwyty na tułowi, często z pęcherzami pośrodku, łuszcząca się skóra, owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu, zaczerwienienie i obrzęk oczu. Mogą one być poprzedzone występowaniem gorączki i (lub) objawów grypopodobnych (zespół Stevensa Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka);
- początkowo objawy grypopodobne, wysypka na twarzy, a następnie rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowości krwi (eozynofilia), powiększone węzły chłonne i zajęcie innych narządów (wysypka polekowa

z eozynofilią i objawami układowymi, znana również jako DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek);

- ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy, gardła, rąk, stóp, kostek lub podudzi;
- pokrzywka (wysypka skórna ze świądem);
- letarg, spłatanie, drgawki mięśniowe lub znaczne nasilenie drgawek (możliwe objawy niskiego poziomu sodu we krwi z powodu niewłaściwego wydzielania ADH)

Stosowanie leku Zebinix jest związane z nieprawidłowym zapisem w EKG (elektrokardiogramie), określanym jako wydłużenie odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z takim nieprawidłowym zapisem EKG (np. omdlenia lub wolniejsza praca serca).

Odnotowano przypadki zaburzeń tkanki kostnej w tym osteopenii i osteoporozy (zmniejszenia masy kostnej) i złamań związane z przyjmowaniem podobnych leków przeciwpadaczkowych, takich jak karbamazepina i okskarbazepina. Jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwpadaczkowe długotrwale, ma osteoporozę w wywiadzie lub przyjmuje leki steroidowe, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zebinix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze, butelce i pudełku tekturowym po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Zebinix

- Substancją czynną leku jest octan eslikarbazepiny. Każda tabletką zawiera 800 mg octanu eslikarbazepiny.
- Pozostałe składniki to: powidon K29/32, kroscarmeloza sodowa i magnezu stearynian.

Jak wygląda Zebinix i co zawiera opakowanie

Tabletki Zebinix 800 mg są białe i owalne. Tabletki o długości 19 mm mają wytłoczony napis „ESL 800” po jednej stronie i linię podział po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki są pakowane w blistry i pudełka tekturowe zawierające 20, 30, 60 lub 90 tabletek lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 180 (2x90) tabletek, i butelki HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i pudełka tekturowe zawierające 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zebinix 50 mg/ml zawiesina doustna

Octan eslikarbazepiny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem lub podaniem dziecku leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zebinix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zebinix
3. Jak przyjmować lek Zebinix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zebinix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zebinix i w jakim celu się go stosuje

Zebinix zawiera substancję czynną octan eslikarbazepiny.

Zebinix należy do grupy leków nazywanych lekami przeciwpadaczkowymi i stosowanych w leczeniu padaczki, stanu w którym u pacjenta powtarzają się napady padaczkowe (drgawki).

Lek Zebinix jest stosowany:

- jako jeden lek (monoterapia) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką
- z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (leczenie wspomagające), u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których występują napady padaczkowe obejmujące część mózgu (częściowe napady padaczkowe). Napady te mogą, ale nie muszą, rozwijać się w napady obejmujące cały mózg (wtórne uogólnienie).

Lekarz przepisał pacjentowi lek Zebinix w celu zmniejszenia liczby napadów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zebinix

Kiedy nie stosować leku Zebinix

- jeśli pacjent ma uczulenie na octan eslikarbazepiny, na inne pochodne karboksamidu (np. karbamazepina lub okskarbazepina – leki stosowane w leczeniu padaczki) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występują określone zaburzenia rytmu serca (blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania Zebinix należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Niezwłocznie poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta wystąpiły pęcherze lub łuszczenie się skóry i (lub) błon śluzowych, wysypka, problemy z przełykaniem lub oddychaniem, obrzęk warg, twarzy, powiek, gardła lub języka; mogą to być objawy reakcji uczuleniowej;

- jeśli u pacjenta wystąpiły stany splątania, nasilają się napady padaczkowe lub nastąpiło ograniczenie świadomości, mogące wskazywać na małe stężenie soli we krwi.

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta wystąpiły zaburzenia czynności nerek; lekarz może zdecydować o zmianie dawki leku; nie zaleca się stosowania leku Zebinix u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby; nie zaleca się stosowania leku Zebinix u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- jeśli pacjent stosuje jakiegokolwiek lek, który może powodować nieprawidłowości w zapisie EKG (elektrokardiogram), określane jako zwiększenie odstępu PR; jeśli pacjent nie jest pewien, czy stosowany przez niego lek może wywierać takie działanie, powinien zapytać o to lekarza;
- jeśli u pacjenta występuje choroba serca, np. niewydolność krążenia lub atak serca, lub jakiegokolwiek zaburzenia rytmu serca;
- jeśli u pacjenta występują napady padaczkowe, które rozpoczynają się od rozległego wyładowania elektrycznego obejmującego obie strony mózgu.

U niewielkiej liczby osób leczonych lekami przeciwpadaczkowymi występują myśli o samookaleczeniu lub samobójcze. Jeśli u pacjenta pojawiają się takie myśli podczas stosowania leku Zebinix, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Zebinix może powodować zawroty głowy i (lub) senność, szczególnie na początku leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Zebinix, aby uniknąć przypadkowych obrażeń, spowodowanych np. upadkiem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Zebinix:

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lekiem Zebinix zgłaszano poważne i potencjalnie zagrażające życiu reakcje skórne, w tym zespół Stevensa Johnsona/toksyczną nekrolizę naskórka, wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka lub inne objawy skórne (patrz punkt 4), należy przerwać przyjmowanie leku Zebinix i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zwrócić się o pomoc medyczną.

U pacjentów z populacji Chińczyków Han lub Tajów można przewidzieć ryzyko poważnych reakcji skórnych związanych ze stosowaniem karbamazepiny lub związków o podobnej budowie chemicznej, badając próbkę krwi takich pacjentów. Lekarz powinien doradzić pacjentowi, czy badanie krwi jest konieczne przed przyjęciem leku Zebinix.

Dzieci

Nie podawać leku Zebinix dzieciom w wieku poniżej 6 lat.

Zebinix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Mogą one bowiem zakłócać działanie leku Zebinix lub lek Zebinix może zakłócać działania tych leków. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli stosuje:

- fenytoinę (lek stosowany w leczeniu padaczki), ponieważ może być konieczna zmiana dawki leku.
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki), ponieważ może to wymagać dostosowania dawki i następujące działania niepożądane powodowane przez Zebinix mogą występować częściej: podwójne widzenie, nieprawidłowa koordynacja i zawroty głowy.
- hormonalne środki antykoncepcyjne (takie jak tabletki antykoncepcyjne), ponieważ lek Zebinix może zmniejszać ich skuteczność.
- symwastatynę (lek obniżający stężenie cholesterolu), ponieważ może to wymagać dostosowania dawki.
- rozuwastatynę, lek stosowany do obniżania poziomu cholesterolu.

- warfarynę - lek zmniejszający krzepliwość krwi.
- leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI);.
- nie stosować okskarbazepiny (leku stosowanego w leczeniu padaczki) wraz z lekiem Zebinix, ponieważ nie wiadomo, czy równoczesne stosowanie tych leków jest bezpieczne.

Wskazówki dotyczące stosowania środków antykoncepcyjnych podano w punkcie „Ciąża i karmienie piersią”.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Zebinix u kobiet w ciąży, ponieważ nie jest znany wpływ leku Zebinix na ciążę i nienarodzone dziecko.

Jeśli pacjentka planuje ciążę, należy porozmawiać z lekarzem przed przerwaniem stosowania antykoncepcji i przed zajściem w ciążę. Lekarz może zdecydować o zmianie leczenia.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania octanu eslikarbazepiny u kobiet w okresie ciąży. Badania wykazały zwiększone ryzyko wad wrodzonych i problemów z rozwojem neurologicznym (rozwojem mózgu) u dzieci matek stosujących leki przeciwpadaczkowe, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania więcej niż jednego leku przeciwpadaczkowego.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży. Nie należy przerywać przyjmowania leku przed omówieniem tego z lekarzem. Przerwanie stosowania leku bez konsultacji z lekarzem może spowodować wystąpienie drgawek, które mogą być niebezpieczne dla pacjentki i jej nienarodzonego dziecka. Lekarz może podjąć decyzję o zmianie leczenia.

Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym i nie planuje ciąży, powinna stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Zebinix. Lek Zebinix może wpływać na działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne, i sprawiać, że będą one mniej skuteczne w zapobieganiu ciąży. W związku z tym podczas leczenia lekiem Zebinix zaleca się stosowanie przez pacjentkę innej bezpiecznej i skutecznej metody antykoncepcyjnej. Należy omówić z lekarzem najbardziej odpowiedni rodzaj antykoncepcji, który należy stosować podczas przyjmowania leku Zebinix. Po przerwaniu leczenia lekiem Zebinix pacjentka powinna kontynuować stosowanie skutecznej antykoncepcji do końca bieżącego cyklu menstruacyjnego.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Zebinix w okresie ciąży, jej dziecko jest również narażone na ryzyko wystąpienia zaraz po urodzeniu problemów z krwawieniem. Lekarz może podać pacjentce i dziecku lek, który temu zapobiegnie.

Podczas przyjmowania leku Zebinix nie należy karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zebinix może powodować zawroty głowy, senność i wpływać na wzrok, szczególnie na początku leczenia. Jeśli takie objawy wystąpiły u pacjenta, nie powinien on prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn.

Zawiesina doustna Zebinix zawiera parahydroksybensoesan metylowy (E218), które mogą powodować reakcje alergiczne (również opóźnione), i siarczyny, które w rzadkich przypadkach mogą powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości oraz skurcz oskrzeli.

3. Jak stosować lek Zebinix

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli

Dawka na początku leczenia

400 mg raz na dobę przez tydzień lub dwa tygodnie, przed zwiększeniem do dawki podtrzymującej. Lekarz zdecyduje, czy taka dawka będzie stosowana przez tydzień czy dwa tygodnie.

Dawka podtrzymująca

Zwykle dawka podtrzymująca wynosi 800 mg raz na dobę.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na Zebinix, dawka może być zwiększona do 1 200 mg raz na dobę. Jeśli pacjent przyjmuje lek Zebinix jako jedyny lek, lekarz może uznać, że korzystna będzie dla chorego dawka 1600 mg raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek zwykle będą otrzymywać mniejszą dawkę leku Zebinix. Lekarz dobierze dawkę odpowiednią dla pacjenta. Nie zaleca się stosowania leku Zebinix, jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i przyjmuje Zebinix jako jedyny lek, dawka 1600 mg nie jest dla pacjenta odpowiednia.

Dzieci w wieku > 6 lat

Dawka na początku leczenia

Dawka początkowa leku wynosi 10 mg na kg masy ciała przyjmowane raz na dobę przez jeden lub dwa tygodnie, przed zwiększeniem dawki do dawki podtrzymującej.

Dawka podtrzymująca

W zależności od odpowiedzi na lek Zebinix, dawkę można zwiększać o 10 mg na kg masy ciała co jeden lub dwa tygodnie, do maksymalnie 30 mg na kg masy ciała. Maksymalna dawka to 1200 mg raz na dobę.

Dzieci o masie ciała ≥ 60 kg

Dzieci o masie ciała wynoszącej 60 kg lub powyżej powinny przyjmować taką samą dawkę, jak dorośli.

Dla dzieci mogą być odpowiednie inne postaci leku, jak zawiesina doustna. Lekarz lub farmaceuta mogą pomóc dobrać właściwą postać leku.

Sposób i droga podania

Lek Zebinix jest przeznaczony do podania doustnego.

Zawiesinę doustną Zebinix można przyjmować wraz z posiłkiem lub oddzielnie.

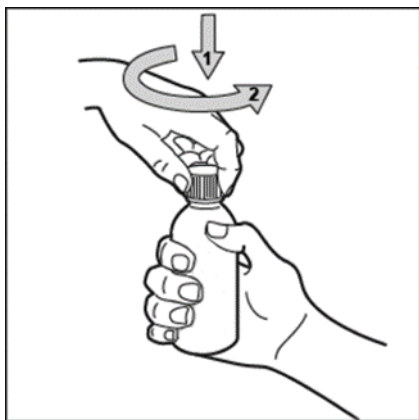
Przed użyciem butelkę z lekiem należy wstrząsnąć.

Do przyjmowania leku należy zawsze stosować strzykawkę doustną dołączoną do opakowania.

Instrukcja użycia:

Krok 1: Wyjąć z pudełka butelkę, strzykawkę doustną i adapter do butelki.

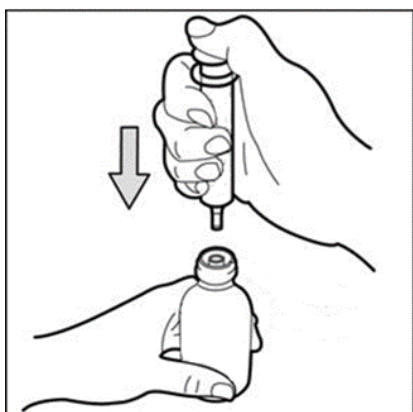
Krok 2. Potrząsać butelką przez co najmniej 10 sekund i zdjąć zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci, wciskając je do dołu i przekręcając przeciwnie do ruchu wskazówek zegara (w lewo).



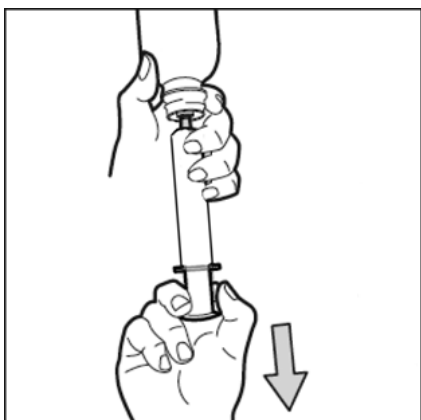
Krok 3: Włożyć adapter do otworu szyjki butelki. Użyć siły, wciskając adapter w szyjkę, aby ściśle umocować go w butelce. Po włożeniu adaptera nie wolno go wyjmować z butelki. Butelkę można będzie zamykać z zamocowanym w niej adapterem.



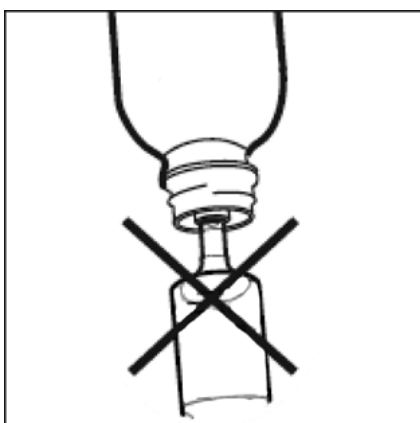
Krok 4. Aby ułatwić pobranie leku, zaznaczyć pożądaną objętość na strzykawce, przesuwając tłoczek. Włożyć końcówkę strzykawki doustnej do otworu adaptera, trzymając butelkę pionowo. Wcisnąć tłoczek do końca. Spowoduje to powstanie ciśnienia wewnątrz butelki, które pomoże w pobraniu odpowiedniej dawki zawiesiny, przepychając ją z butelki do strzykawki doustnej.



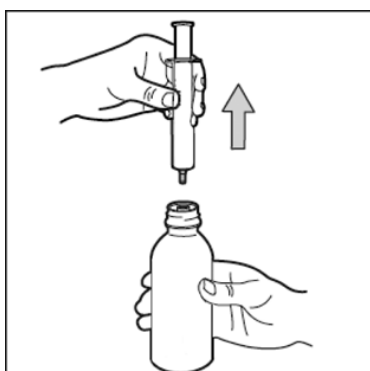
Krok 5: Trzymając strzykawkę doustną, obrócić butelkę do góry nogami.
Delikatnie pociągnąć za tłoczek strzykawki doustnej do potrzebnej objętości.



Krok 6: W razie zauważenia jakichkolwiek pęcherzyków powietrza w strzykawce, popchnąć tłoczek do góry na tyle, aby wypchnąć wszystkie duże pęcherzyki powietrza. Delikatnie pociągnąć tłoczek do dołu do dawki zalecanej przez lekarza.



Krok 7: Odwrócić butelkę do wyjściowej pozycji i wyjąć całą strzykawkę doustną z butelki. Należy uważać, aby nie wcisnąć tłoczka do dołu podczas wyjmowania strzykawki z butelki.



Krok 8. Założyć zamknięcie na butelkę, obracając je zgodnie z ruchem wskazówek zegara (w prawo).



Krok 9: Włożyć strzykawkę do ust, opierając ją o wnętrze policzka. Powoli wcisnąć tłoczek, aby uwolnić lek Zebinix do jamy ustnej.

Krok 10: Po każdym użyciu przepłukać pustą strzykawkę doustną czystą wodą. Powtórzyć ten proces czyszczenia 3 razy.

Do następnego użycia butelkę i strzykawkę doustną przechowywać razem, w pudełku tekturowym.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zebinix

Jeśli pacjent przypadkowo zastosuje większą niż zalecana dawkę leku, narażony jest na ryzyko wystąpienia większej liczby napadów padaczkowych lub może odczuwać nieregularne albo szybsze bicie serca. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala, jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z powyższych objawów. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Pozwoli to lekarzowi ocenić, co pacjent zażył.

Pominięcie zastosowania leku Zebinix

Jeśli pacjent zapomniał o zastosowaniu dawki, należy to zrobić jak najszybciej i kontynuować zalecane dawkowanie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zebinix

Nie przerywać nagle stosowania zawiesiny doustnej. Jeśli pacjent nagle przerwie stosowanie leku, istnieje ryzyko zwiększenia liczby napadów padaczkowych. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek Zebinix. Jeśli lekarz zdecyduje o przerwaniu stosowania leku Zebinix, zwykle dawka leku będzie stopniowo zmniejszana. Ważne jest ukończenie leczenia zgodnie z zaleceniem lekarza, w przeciwnym razie może dojść do nasilenia objawów.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Następujące działania niepożądane mogą być bardzo ciężkie. Jeśli wystąpią u pacjenta, należy przerwać stosowanie leku Zebinix i niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub udać się do szpitala na izbę przyjęć, ponieważ może być konieczne niezwłoczne zastosowanie leczenia u pacjenta.

- Pęcherze lub łuszczenie się skóry i (lub) błon śluzowych, wysypka, problemy z przełykaniem lub oddychaniem, obrzęk warg, twarzy, powiek, gardła lub języka. Mogą to być objawy reakcji uczuleniowej

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- zawroty głowy lub senność

Często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie braku równowagi, wirowania lub płynięcia
- nudności lub wymioty
- ból głowy
- biegunka
- podwójne lub niewyraźne widzenie
- trudności w koncentracji
- uczucie braku energii lub zmęczenia
- drżenie
- wysypka skórna
- badania krwi wskazujące niskie stężenia sodu we krwi
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu
- trudności z koordynacją ruchów (ataksja)
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób):

- niezdarność
- alergia
- zaparcia
- napady padaczkowe,
- niedoczynność tarczycy; objawy obejmują zmniejszenie stężenia hormonu tarczycy (stwierdzone w badaniach krwi), nietolerancję zimna, powiększenie języka, cienkie i łamliwe paznokcie lub włosy i niską temperaturę ciała
- zaburzenia wątroby (takie jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych)
- wysokie ciśnienie krwi lub poważny wzrost ciśnienia krwi
- niskie ciśnienie krwi lub spadek ciśnienia krwi podczas wstawania
- badania krwi wskazujące niskie stężenia soli (w tym chlorków) we krwi lub zmniejszenie liczby krwinek
- odwodnienie
- zmiany ruchów oczu, niewyraźne widzenie lub zaczerwienie oczu
- upadki
- oparzenie termiczne
- zaburzenia pamięci lub zapomnianie
- płacz, uczucie depresji, nerwowość lub splątanie, brak zainteresowania lub emocji
- niemożność mówienia lub pisanie lub rozumienia mowy lub pisma
- pobudzenie
- zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)
- drażliwość
- zmiany nastrojów lub omamy
- zaburzenia mowy
- krwawienie z nosa
- ból w klatce piersiowej
- mrowienie i/lub drętwienie dowolnej części ciała
- migrena
- uczucie pieczenia
- nieprawidłowa wrażliwość na dotyk
- zaburzenia powonienia
- szumy uszne
- kłopoty ze słuchem
- obrzęk nóg lub rąk
- zgaga, rozstrój żołądka, ból brzucha, wzdęcie brzucha i dyskomfort lub suchość w jamie ustnej

- ciemny stolec
- zapalenie dziąseł lub ból zęba
- pocenie się lub suchość skóry
- swędzenie
- zmiany skórne (np. zaczerwienienie skóry)
- wypadanie włosów
- zakażenie dróg moczowych
- ogólne osłabienie, złe samopoczucie lub dreszcze
- zmniejszenie masy ciała
- ból mięśni, ból kończyn, osłabienie mięśni
- zaburzenia metabolizmu kostnego
- zwiększenie stężenia białka kostnego (osteokalcyny)
- nagłe zaczerwienienie twarzy, zimne kończyny
- wolniejsze lub nieregularne bicie serca
- uczucie niepohamowanej senności
- sedacja
- neurologiczne zaburzenia ruchowe, objawiające się skurczami mięśni powodującymi ruchy skrętne lub powtarzane ruchy, albo nieprawidłową postawę; objawy obejmują drżenie, ból, skurcze
- toksyczne działanie leku lęk.

Działania niepożądane występujące z **częstością nieznaną** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększające ryzyko krwawień lub łatwego siniaczenia
- silny ból pleców i żołądka (spowodowany zapaleniem trzustki)
- zmniejszenie liczby białych krwinek, sprzyjające występowaniu zakażeń
- czerwone plamki przypominające tarczę strzelniczą lub okrągłe wykwity na tułowie, często z pęcherzami pośrodku, łuszcząca się skóra, owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu, zaczerwienienie i obrzęk oczu. Mogą one być poprzedzone występowaniem gorączki i (lub) objawów grypopodobnych (zespół Stevensa Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka);
- początkowo objawy grypopodobne, wysypka na twarzy, a następnie rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowości krwi (eozynofilia), powiększone węzły chłonne i zajęcie innych narządów (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, znana również jako DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek);
- ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy, gardła, rąk, stóp, kostek lub podudzi;
- pokrzywka (wysypka skórna ze świądem);
- letarg, splątanie, drgawki mięśniowe lub znaczne nasilenie drgawek (możliwe objawy niskiego poziomu sodu we krwi z powodu niewłaściwego wydzielania ADH)

Stosowanie leku Zebinix jest związane z nieprawidłowym zapisem w EKG (elektrokardiogramie), określanym jako wydłużenie odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z takim nieprawidłowym zapisem EKG (np. omdlenia lub wolniejsza praca serca).

Odnotowano przypadki zaburzeń tkanki kostnej w tym osteopenii i osteoporozy (zmniejszenia masy kostnej) i złamań związane z przyjmowaniem podobnych leków przeciwpadaczkowych, takich jak karbamazepina i oksarbazepina. Jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwpadaczkowe długotrwale, ma osteoporozę w wywiadzie lub przyjmuje leki steroidowe, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zebinix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku tekturowym po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Po otwarciu butelki leku nie należy używać dłużej niż przez 2 miesiące.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Zebinix

- Substancją czynną leku jest octan eslikarbazepiny. Jeden ml zawiesiny doustnej zawiera 50 mg octanu eslikarbazepiny.
- Pozostałe składniki to: guma ksantanowa (E415), makrogolu stearynian 100, metylu parahydroksybenzoesan (E218), ssodu acharynian (E954), sztuczny zapach owocowy (zawiera maltodekstrynę, glikol propylenowy, naturalne i sztuczne zapachy oraz gumę akacjową (E414), zapach maskujący (zawiera glikol propylenowy, wodę oraz naturalne i sztuczne zapachy) oraz woda oczyszczona.

Jak wygląda Zebinix i co zawiera opakowanie

Zebinix 50 mg/ml to zawiesina doustna o barwie białawej do białej.

Zawiesina doustna jest pakowana w butelki z pomarańczowego szkła z zamknięciem z HDPE zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 200 ml zawiesiny doustnej, umieszczane w tekturowych pudełkach. Każde pudełko tekturowe zawiera też skalowaną strzykawkę z polipropyleniu o pojemności 10 ml, oraz wciskany adapter do butelki wykonany z kopolimeru.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.