

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 200 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 200 mg eslikarbazepín acetátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele, podlhovasté tablety s označením „ESL 200“ na jednej strane a ryhou na druhej strane, s dĺžkou 11 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zebinix je indikovaný ako:

- monoterapia pri liečbe parciálnych epileptických záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých s novodiagnostikovanou epilepsiou,
- prídavná liečba dospelým, dospievajúcim a deťom starším ako 6 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Zebinix sa môže užívať ako monoterapia alebo sa môže pridať k existujúcej antikonvulzívnej liečbe. Odporúčaná začiatková dávka je 400 mg raz denne. Po jednom alebo dvoch týždňoch treba dávku zvýšiť na 800 mg raz denne. Dávku možno zvýšiť až na 1 200 mg jedenkrát denne podľa individuálnej odpovede na liečbu. U niektorých pacientov užívajúcich režim monoterapie môže byť prínosná dávka 1 600 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (viac ako 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u starších pacientov pod podmienkou, že nemajú poruchu funkcie obličiek. Z dôvodu veľmi obmedzených údajov týkajúcich sa režimu monoterapie s 1 600 mg u starších pacientov sa táto dávka u tejto populácie neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov a detí starších ako 6 rokov s poruchou funkcie obličiek je nutné podávať lieky opatrne a ich dávka sa musí upraviť podľa klírensu kreatinínu (CL_{CR}) nasledovným spôsobom:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: dávku nie je potrebné upraviť
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: začiatková dávka je 200 mg (alebo 5 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) raz denne alebo 400 mg (alebo 10 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) každý druhý deň počas 2 týždňov

- a následne pokračovať dávkou 400 mg (alebo 10 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) jedenkrát denne. Podľa individuálnej odpovede môže byť dávka zvýšená.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: kvôli nedostatočným údajom sa liek neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku.

U pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie pečene sa nerealizovalo vyhodnotenie farmakokinetiky eslikarbazepín acetátu (pozri časti 4.4 a 5.2) a preto sa používanie u týchto pacientov neodporúča.

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 6 rokov

Odporúčaná začiatková dávka je 10 mg/kg raz denne. Dávka sa má zvyšovať v týždňových alebo dvojtýždňových intervaloch o 10 mg/kg/deň až do 30 mg/kg/deň, na základe individuálnej odpovede. Maximálna dávka je 1 200 mg raz denne (pozri časť 5.1).

Deti s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg

Deťom s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac sa má podávať rovnaká dávka ako dospelým.

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepín acetátu u detí vo veku 6 rokov a mladších neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Zebinix sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celú tabletu, sa tablety môžu tesne pred použitím rozdrviť a zmiešať s vodou alebo mäkkým jedlom, ako je jablkové pyré, a podať perorálne.

Prechod na inú liekovú formu

Na základe údajov porovnávajúcich biologickú dostupnosť tabliet a suspenzie je možný prechod pacientov z jednej formy na druhú.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, iné deriváty karboxamidu (napr. karbamazepín, oxkarbazepín) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Atrioventrikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné myšlienky

U pacientov s rôznymi indikáciami, ktorí sa liečili antiepileptikami, boli hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaní s antiepileptickými liekmi poukázala na malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri použití eslikarbazepín acetátu. Preto je vhodné sledovať pacientov, či sa u nich nevyskytujú príznaky suicidálnych myšlienok a správania, pričom sa musí posúdiť vhodná liečba. Ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok a správania, pacienti (a ich ošetrojúci personál) majú vyhľadať lekársku pomoc.

Poruchy nervového systému

Použitie eslikarbazepín acetátu môže byť spojené s niektorými nežiaducimi účinkami na centrálny nervový systém, ako napríklad závrat a ospalosť, ktoré sa môžu zhoršovať náhodným poranením.

Iné upozornenia a opatrenia

Odporúča sa vysadiť liečbu Zebinix postupne, aby sa minimalizovala možnosť zvýšenia frekvencie epileptických záchvatov.

Kožné reakcie

Počas klinických skúšaní sa vyskytli kožné vyrážky u 1,2 % z celkového počtu pacientov s epilepsiou, ktorí boli liečení Zebinixom. U pacientov užívajúcich Zebinix sa hlásili prípady urtikárie a angioedému. Angioedém v súvislosti s precitlivosťou/anafylaktickou reakciou spojenou s edémom hrtana môže byť smrteľný. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky precitlivenosti, musí sa liečba eslikarbazepín acetátom okamžite ukončiť a má sa začať alternatívna liečba.

V rámci skúseností s liečbou Zebinixom po uvedení lieku na trh sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARS) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní je potrebné pacientov poučiť o prejavoch a príznakoch a dôkladnom sledovaní kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky naznačujúce takéto reakcie, liečba Zebinixom sa musí okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby). Ak sa u pacientov vyvinú takéto reakcie, liečba Zebinixom sa u týchto pacientov už nikdy nesmie opätovne začať.

Alela HLA-B* 1502 - u thajskej a čínskej (Han) populácie a iných pacientoch ázijského pôvodu

Bolo preukázané, že HLA-B* 1502 u pacientov thajského a čínskeho (Han) pôvodu úzko súvisí s rizikom výskytu závažných kožných reakcií pri liečbe karbamazepínom známych ako Stevens-Johnsonov syndróm (SJS). Chemická štruktúra eslikarbazepín acetátu je podobná štruktúre karbamazepínu a je možné, že pacienti, ktorí sú HLA-B*1502-pozitívni, môžu byť po liečbe eslikarbazepín acetátom tiež vystavení riziku SJS. Prevalencia nosičov HLA-B*1502 je u čínskej populácie Han a u thajskej populácie okolo 10 %. Z tohto dôvodu vždy, ak to je možné, je nutné podrobiť týchto jedincov ešte pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými liečivami skríningu na výskyt tejto alely. U pacientov tohto etnického pôvodu, u ktorých je test na alelu HLA-B*1502 pozitívny, treba zvážiť, či použitie eslikarbazepín acetátu prinesie väčší úžitok ako riziká.

Vzhľadom na prevalenciu tejto alely u iných ázijských populácií (napr. u Filipíncov a Malajzijčanov je to vyše 15 %) je nutné uvážiť genetické testovanie rizikovej populácie na prítomnosť HLA-B*1502.

Alela HLA-A*3101- u populácie európskeho a japonského pôvodu

Existujú niektoré údaje, ktoré poukazujú na možnosť, že HLA-A*3101 je spojená so zvýšeným rizikom karbamazepínom vyvolaného nežiaduceho kožného účinku vrátane Stevens-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej vyrážky s eozinofiliou (DRESS) alebo menej závažnej akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) a makulopapulárnej vyrážky u ľudí európskeho pôvodu a u Japoncov.

Výskyt alely HLA-A*3101 ďalekosiahlo variuje medzi etnickými populáciami. Alela HLA-A*3101 má v európskej populácii prevalenciu 2-5 % a v japonskej populácii okolo 10 %.

Prítomnosť alely HLA-A*3101 môže zvýšiť riziko karbamazepínom vyvolaných kožných reakcií (väčšinou menej závažných) u počínajúc 5 % všeobecnej populácie až po 26 % subjektov európskeho pôvodu, hoci jej absencia môže toto riziko zredukovať z 5,0 % na 3,8 %.

Zatiaľ nie je dostatok údajov, ktoré by podporili odporúčanie skríningu na HLA-A*3101 pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými zlúčeninami.

Ak sa u pacientov s európskymi predkami alebo japonského pôvodu zistí pozitívny výsledok testu na alelu HLA-A*3101, je nutné uvážiť, či použitie karbamazepínu alebo chemicky príbuzných zlúčenín prinesie väčší úžitok ako riziká.

Hyponatriémia

1,5 % pacientov liečených Zebinixom hlásilo ako nežiaduci účinok hyponatriémiu. Hyponatriémia je vo väčšine prípadov asymptomatická, môžu ju však sprevádzať klinické príznaky, ako je zhoršenie záchvatov, zmätenosť, oslabenie vedomia. Frekvencia hyponatriémie sa zvyšovala so zvyšovaním dávky eslikarbazepín acetátu. Pacienti trpiaci ochorením obličiek vedúcim k hyponatriémii už pred liečbou alebo u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré samotné môžu spôsobovať hyponatriémiu (napr. diuretiká, dezmpresín, karbamazepín) sa musia vyšetriť na hladiny sodíka v sére pred a počas terapie eslikarbazepín acetátom. Hladiny sodíka v sére je takisto potrebné určovať pri výskyte klinických príznakov hyponatriémie. Okrem toho treba hladiny sodíka stanovovať aj pri bežných laboratórnych vyšetreniach. Ak sa rozvinie klinicky závažná hyponatriémia, musí sa ukončiť užívanie eslikarbazepín acetátu.

Interval PR

V klinických skúšaní s eslikarbazepín acetátom boli pozorované predĺženia intervalu PR. Opatrnosť je potrebná u pacientov s rôznymi zdravotnými stavmi (napr. nízke hladiny tyroxínu, abnormality prenosu nervových impulzov cez srdce) alebo pri súbežnom užívaní liekov, o ktorých je známe, že súvisia s predĺžením PR.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je nutné podávať liek opatrne a jeho dávka sa musí upraviť podľa klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2). U pacientov s $CL_{CR} < 30$ ml/min sa užívanie neodporúča s ohľadom na nedostatočné údaje.

Porucha funkcie pečene

S ohľadom na obmedzené klinické údaje u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a chýbajúce farmakokinetické a klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je pri užívaní eslikarbazepín acetátu potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a užívanie eslikarbazepín acetátu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Eslikarbazepín acetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín, ktorý sa eliminuje predovšetkým glukuronidáciou. *In vitro* eslikarbazepín je slabý induktor CYP3A4 a UDP-glukuronyl transferáz. Eslikarbazepín *in vivo* preukázal indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú hlavne metabolizmom prostredníctvom CYP3A4 (napr. Simvastatín). Preto je v prípade súbežného podávania liekov metabolizovaných najmä prostredníctvom CYP3A4 s eslikarbazepín acetátom nutné zvýšiť ich dávkovanie. *In vivo* eslikarbazepín môže mať indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú konjugáciou prostredníctvom UDP-glukuronyltransferázy. Na začiatku liečby alebo pri ukončovaní liečby Zebinixom alebo pri zmene dávky môže trvať 2 až 3 týždne, kým sa dosiahne nová hladina enzýmovej aktivity. Toto časové zdržanie sa musí zohľadňovať pri používaní Zebinixu tesne pred alebo v kombinácii s inými liekmi, ktoré si vyžadujú úpravu dávky pri súbežom podávaní so Zebinixom. Eslikarbazepín má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19. Preto môže dochádzať

k interakciám pri súbežnom podávaní vysokých dávok eslikarbazepín acetátu s liekmi, ktoré sa metabolizujú predovšetkým prostredníctvom CYP2C19 (napr. Fenytoín).

Interakcie s inými antiepileptikami

Karbamazepín

V štúdiách na zdravých jedincoch malo súbežné podávanie 800 mg eslikarbazepín acetátu raz denne a 400 mg karbamazepínu dva razy denne za následok priemerné zníženie expozície aktívnemu metabolitu eslikarbazepínu o 32 %, ktoré s veľkou pravdepodobnosťou spôsobila indukcia glukuronidácie. V expozícii karbamazepínu alebo jeho metabolitu karbamazepín-epoxidu neboli zaznamenané žiadne zmeny. Pri súbežnom podávaní eslikarbazepín acetátu s karbamazepínom môže byť nutné v závislosti od individuálnej reakcie zvýšiť dávkovanie eslikarbazepín acetátu. Výsledky skúšaní na pacientoch ukázali, že súbežná liečba zvyšuje riziko nasledujúcich nežiaducich reakcií: diplopia, abnormálna koordinácia, a závrat. Nemožno vylúčiť ani riziko ďalších špecifických nežiaducich reakcií, spôsobených súbežným podávaním karbamazepínu a eslikarbazepín acetátu.

Fenytoín

Výsledky klinického skúšania na zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávaný eslikarbazepín acetát 1 200 mg jedenkrát denne a fenytoín, poukazujú na priemerné zníženie expozície aktívnemu metabolitu, eslikarbazepínu, o 31 – 33 %, ktoré je pravdepodobne spôsobené indukciou glukuronidácie a priemerné zvýšenie expozície fenytoínu o 31 – 35 %, ktoré je pravdepodobne spôsobené inhibíciou CYP2C19. V závislosti na individuálnej odpovedi bude možno potrebné dávku eslikarbazepín acetátu zvýšiť a dávku fenytoínu znížiť.

Lamotrigín

Hlavnou metabolickou dráhou pre eslikarbazepín a lamotrigín je glukuronidácia, a preto sa predpokladajú interakcie. Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch s eslikarbazepín acetátom 1 200 mg jedenkrát denne sa preukázala len minimálna priemerná farmakokinetická interakcia (expozícia lamotrigínu sa znížila o 15 %) medzi eslikarbazepín acetátom a lamotrigínom, a preto nie je potrebná úprava dávky. S ohľadom na interindividuálne rozdiely však tento účinok môže byť u niektorých jedincov klinicky významný.

Topiramát

Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávaný eslikarbazepín acetát 1 200 mg jedenkrát denne a topiramát, sa nezistila významná zmena expozície eslikarbazepínu, ale zistilo sa zníženie expozície topiramátu o 18 %, ktoré bola pravdepodobne spôsobené zníženou biologickou dostupnosťou topiramátu. Nie je potrebná zmena dávky.

Valproát a levetiracetam

Farmakokinetická analýza súboru pacientov v rámci štúdie III. fázy u epileptických dospelých pacientov naznačila, že súbežné podávanie s valproátom a levetiracetamom neovplyvnilo expozíciu eslikarbazepínu, ale toto pozorovanie nebolo verifikované konvenčnými interakčnými štúdiami.

Oxkarbazepín

Súbežné používanie eslikarbazepín acetátu s oxkarbazepínom sa neodporúča, pretože to môže spôsobiť nadmernú expozíciu aktívnych metabolitov.

Iné lieky

Perorálne antikoncepčné prípravky

Podávanie eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne ženám, ktoré zároveň používali kombinovanú perorálnu antikoncepciu poukázalo na zníženie systémovej expozície levonorgestrelu priemerne o 37 % a etinylestradiolu priemerne o 42 %, čo bolo pravdepodobne spôsobené indukciou CYP3A4. Preto musia ženy vo fertilnom veku počas liečby Zebinixom a ďalej až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby používať vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Simvastatín

Štúdia na zdravých jedincoch ukázala, že v prípade súbežného podávania simvastatínu a eslikarbazepín acetátu 800 mg raz denne došlo k priemernému poklesu systémovej expozície simvastatínu o 50 %, ktorá bola pravdepodobne spôsobená indukciou CYP3A4. V prípade súbežného užívania simvastatínu a eslikarbazepínu môže byť nutné zvýšiť dávkovanie simvastatínu.

Rosuvastatín

Pri súbežnom podávaní s eslikarbazepín acetátom raz denne došlo zníženiu systémovej expozície u zdravých jedincov priemerne o 36-39 %. Mechanizmus tohto zníženia nie je známy. Môže byť však dôsledkom rušenia transportnej aktivity rosuvastatínu, a to buď samotnej aktivity alebo v kombinácii s indukciou jeho metabolizmu. Keďže je vzťah medzi expozíciou a aktivitou liečiva nejasný, odporúča sa monitorovať odpoveď na liečbu (napr. hladinu cholesterolu).

Warfarín

Súbežné podávanie eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne a warfarínu poukázalo na malé (23 %), ale štatisticky významné zníženie expozície S-warfarínu. Nezistil sa žiaden vplyv na farmakokinetiku R-warfarínu ani na koaguláciu. S ohľadom na interindividuálne rozdiely v interakcii si však osobitnú pozornosť vyžaduje monitorovanie INR v prvých týždňoch po nasadení alebo ukončení súbežnej terapie s warfarínom a eslikarbazepín acetátom.

Digoxín

Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch nebol dokázaný efekt eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne na farmakokinetiku digoxínu, čo poukazuje na fakt, že eslikarbazepín acetát nemá vplyv na transportný P-glykoproteín.

Inhibitory monoamínooxidázy (IMAO)

Na základe štrukturálnej podobnosti eslikarbazepín acetátu s tricyklickými antidepresívami je interakcia medzi eslikarbazepín acetátom a IMAO teoreticky možná.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Riziko súvisiace s epilepsiou a antiepileptikami vo všeobecnosti

Zistilo sa, že u potomstva žien s epilepsiou používajúcich antiepileptickú terapiu je výskyt malformácií dvoj- až trojnásobne vyšší ako je približne 3 % výskyt v celkovej populácii. Najčastejšie je hlásený rásťštep pery, srdcovocievne malformácie a poruchy vývinu chrbtice. Všetky ženy vo fertilnom veku užívajúce antiepileptickú terapiu, hlavne ženy plánujúce tehotenstvo a tehotné ženy, majú byť poučené medicínskym špecialistom ohľadne možného rizika pre plod spôsobeného záchvatmi aj antiepileptickou terapiou. Treba sa vyhnúť náhlemu prerušeniu terapie antiepileptikom, pretože to môže spôsobiť záchvaty, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj pre nenarodené dieťa.

Pri liečbe epilepsie počas gravidity sa vždy, keď to je možné, uprednostňuje monoterapia, pretože použitie viacerých antiepileptík sa môže v závislosti od použitých antiepileptík spájať s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia.

U detí matiek s epilepsiou používajúcich antiepileptickú terapiu sa pozorovali neurologické vývojové poruchy. Pre eslikarbazepín acetát nie sú k dispozícii žiadne údaje o tomto riziku.

Ženy vo fertilnom veku a antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby eslikarbazepín acetátom. Eslikarbazepín acetát nepriaznivo ovplyvňuje pôsobenie perorálnej antikoncepcie. Preto je potrebné používať alternatívnu, efektívnu a bezpečnú metódu antikoncepcie počas liečby a až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby. Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené

ohľadne používania iných účinných antikoncepčných metód. Má sa používať aspoň jedna účinná antikoncepčná metóda (ako je vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplňujúce formy antikoncepcie, vrátane bariérovej metódy. Pri voľbe antikoncepčnej metódy sa majú v jednotlivých prípadoch vyhodnotiť individuálne okolnosti pacientky.

Riziko súvisiace s eslikarbazepín acetátom

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití eslikarbazepín acetátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri Fertilita, časť 5.3). Riziko pre ľudí (vrátane veľkých vrodených malformácií, neurologických vývojových porúch a iných toxických reprodukčných účinkov) nie je známe.

Eslikarbazepín acetát sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ sa po dôkladnom vyhodnotení vhodných alternatívnych možností liečby nepovažuje prínos za prevažujúci riziko.

Ak ženy dostávajúce eslikarbazepín acetát otehotnejú alebo plánujú otehotnieť, použitie Zebinixu treba starostlivo prehodnotiť. Treba podávať minimálne účinné dávky a vždy, ak je to možné, treba preferovať monoterapiu, aspoň počas prvých troch mesiacov gravidity. Pacientky treba poučiť o možnosti zvýšenia rizika malformácií a ponúknuť im možnosť predpôrodného skríningu.

Monitorovanie a prevencia

Antiepileptiká môžu prispievať k nedostatku kyseliny listovej, jednej z možných príčin abnormalít plodu. Pred a počas gravidity sa odporúča prijímať výživové doplnky s kyselinou listovou. Pretože účinnosť takýchto výživových doplnkov nie je potvrdená, špecifickú predpôrodnú diagnostiku možno ponúknuť aj ženám prijímajúcim výživové doplnky s kyselinou listovou.

U novorodenca

U novorodencov boli hlásené poruchy krvácania spôsobené antiepileptikami. Ako preventívne opatrenie treba podávať vitamín K1 v posledných týždňoch gravidity a tiež novorodencovi.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eslikarbazepín acetát vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie eslikarbazepínu do materského mlieka. Pretože riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť, dojčenie sa má počas liečby eslikarbazepín acetátom prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch eslikarbazepín acetátu na ľudskú fertilitu. Štúdie na zvieratách ukázali poruchy fertility po podaní eslikarbazepín acetátu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zebinix má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektorí pacienti môžu mať príznaky ako závraty, ospalosť alebo poruchy zraku, najmä na začiatku liečby. Preto je potrebné upozorniť pacientov, že ich fyzické a/alebo psychické schopnosti, ktoré sú potrebné pri obsluhu strojov alebo vedení motorových vozidiel môžu byť ovplyvnené a odporučiť pacientom nevykonávať takéto činnosti, kým sa nedokáže, že ich schopnosť vykonávať tieto aktivity nie je obmedzená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách (prídavnej liečby a monoterapiou) sa eslikarbazepín acetátom liečilo 2 434 pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (1 983 dospelých pacientov a 451 pediatrických pacientov) a u 51 % z týchto pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie.

Nežiaduce účinky mali zvyčajne miernu až stredne závažnú intenzitu a vyskytovali sa najmä počas prvých týždňov liečby eslikarbazepín acetátom.

Riziká zistené u Zebinixu boli prevažne skupinovo špecifické a od dávky závislé nežiaduce účinky. Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovaných klinických štúdiách prídavnej liečby s dospelými epileptickými pacientmi a v aktívne kontrolovanej štúdii monoterapie porovnávajúcej eslikarbazepín acetát s karbamezepínom s riadeným uvoľňovaním, boli závraty, ospalosť, bolesť hlavy a nauzea. Väčšina nežiaducich reakcií bola zaznamenaná u < 3 % jedincov v každej liečebnej skupine.

V rámci skúseností s liečbou Zebinixom po uvedení lieku na trh sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARS) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie súvisiace s eslikarbazepín acetátom zistené v klinických štúdiách a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke nižšie.

Na zoradenie nežiaducich účinkov bola použitá nasledujúca konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa počas liečby a súvisiace so Zebinixom zaznamenané počas klinických štúdií a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	Trombocytopénia, leukopénia
Poruchy imunitného systému			Alergia	
Poruchy endokrinného systému			Hypotyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy		Hyponatriémia, znížená chuť do jedla	Nerovnováha elektrolytov, dehydratácia, hypochlorémia	Syndróm inadekvátnej sekrécie ADH s prejavmi a príznakmi letargie, nevoľnosti, závratu, zníženej osmolality v sére (krvi), vracania, bolesti hlavy, stavu zmätenosti alebo iných neurologických prejavov a príznakov

Psychické poruchy		Nespavosť	Psychotické poruchy, apatia, depresia, nervozita, nepokoj, podráždenosť, poruchy pozornosti/ hyperaktivita, zmätenosť, zmeny nálady, plač, psychomotorické spomalenie, úzkosť	
Poruchy nervového systému	Závrat, ospalivosť	Bolesti hlavy, poruchy pozornosti, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy	Zhoršenie koordinácie pohybov, poruchy pamäte, amnézia, hypersomnia, sedácia, afázia, dyzestézia, dystónia, letargia, poruchy čuchu, cerebelárny syndróm, kŕče, periférna neuropatia, nystagmus, poruchy reči, dysartria, pocity pálenia, parestézia, migréna	
Poruchy oka		Diplopia, rozmazané videnie	Poruchy zraku, oscilopsia, binokulárne poruchy pohybu očí, hyperémia očí	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Hypoakúzia, tinitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie, bradykardia	
Poruchy ciev			Hypertenzia (vrátane hypertenznej krízy), hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenanie, periférny chlad	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Epistaxa, bolesť v hrudi	

Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie, hnačka	Zápcha, dyspepsia, gastritída, abdominálne bolesti, sucho v ústach, abdominálny dyskomfort, nafúknutie brucha, gingivitída, meléna, bolesti zubov	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest			Ochorenia pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážky	Alopécia, suchá pokožka, hyperhydróza, erytém, ochorenia pokožky, pruritus, alergická dermatitída	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, reakcia na liečivo s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), angioedém, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Myalgia, poruchy metabolizmu kostí, svalová slabosť, bolesť v končatinách	
Poruchy obličiek a močových ciest			Infekcia močových ciest	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava, poruchy chôdze, asténia	Nepokoj, pocit chladu, periférny edém	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast telesnej hmotnosti	Zníženie krvného tlaku, pokles hmotnosti, zvýšenie krvného tlaku, zníženie krvného sodíku, zníženie hladiny chloridu v krvi, zvýšenie hladiny osteokalcínu, zníženie hematokritu, zníženie hemoglobínu, zvýšenie pečeňových enzýmov	

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Toxicita lieku, pád, tepelné popáleniny	
---	--	--	--	--

Popis vybratých nežiaducich reakcií

Poruchy oka a nervového systému

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní u pacientov súbežne liečených karbamazepínom a eslikarbazepín acetátom sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky: diplopia (11,4 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 2,4 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom), abnormality koordinácie (6,7 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 2,7 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom) a závraty (30,0 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 11,5 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom), pozri časť 4.5.

Interval PR

Užívanie eslikarbazepín acetátu súvisí s predĺžením intervalu PR. Môže to spôsobovať nežiaduce účinky súvisiace s predĺžením intervalu PR (napr. AV blokáda, synkopa, bradykardia).

Skupinovo špecifické nežiaduce reakcie

Počas placebom kontrolovaných skúšaní v programe na liečbu epilepsie eslikarbazepín acetátom sa nevyskytli zriedkavé nežiaduce reakcie ako depresia kostnej drene, anafylaktické reakcie, systémový lupus erythematosus alebo závažné srdcové arytmie. Pri liečbe oxkarbazepínom však boli hlásené. Z tohto dôvodu nemožno vylúčiť ich výskyt pri liečbe eslikarbazepín acetátom.

U pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili štrukturálne podobnými antiepileptickými liekmi karbamazepínom a oxkarbazepínom, bol hlásený pokles minerálnej hustoty kostí, osteopénia, osteoporóza a zlomeniny.

Pediatrická populácia

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov vo veku od 2 do 18 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (238 pacientov liečených eslikarbazepín acetátom a 189 placebom) sa u 35,7 % pacientov liečených eslikarbazepín acetátom a 19 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšími nežiaducimi reakciami v skupine liečenej eslikarbazepín acetátom boli diplopia (5,0 %), ospalosť (8,0 %) a vracanie (4,6 %).

Profil nežiaducich reakcií je vo všeobecnosti podobný u všetkých vekových skupín. Vo vekovej skupine od 6 do 11 rokov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami pozorovanými u viac než dvoch pacientov liečených eslikarbazepín acetátom diplopia (9,5 %), ospalosť (7,4 %), závrat (6,3 %), kŕče (6,3 %) a nauzea (3,2 %); vo vekovej skupine od 12 do 18 rokov ospalosť (7,4 %), vracanie (4,2 %), diplopia (3,2 %) a únava (3,2 %). Bezpečnosť Zebinixu u detí vo veku 6 rokov a mladších nebola doteraz stanovená.

Profil bezpečnosti eslikarbazepín acetátu bol medzi dospelými a pediatrickými pacientami vo všeobecnosti podobný, s výnimkou nepokoja (časté, 1,3 %) a abdominálnych bolestí (časté, 2,1 %), ktoré sa vyskytovali častejšie u detí ako u dospelých. Závrat, ospalosť, vertigo, asténia, poruchy chôdze, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy, rozmazané videnie, hnačka, vyrážky a hyponatriémia boli menej časté u detí ako u dospelých. Alergická dermatitída (menej časté, 0,8 %) sa hlásila iba v pediatrickej populácii.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrickej populácie získané z otvorených predĺžených období štúdie fázy III boli v súlade so známym profilom bezpečnosti lieku a nenašli sa žiadne nové riziká.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky pozorované po predávkovaní eslikarbazepín acetátom sa primárne spájajú s centrálnym nervovým systémom (napr. záchvaty všetkých typov, status epilepticus) a poruchami srdca (napr. srdcová arytmia). Nie je známe špecifické antidotum. Je potrebné podávať vhodnú symptomatickú a podpornú liečbu. V prípade potreby odstránenia metabolitov eslikarbazepín acetátu je účinným prostriedkom hemodialýza (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, deriváty karboxamidu, ATC kód: N03AF04

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus účinku eslikarbazepín acetátu nie je známy. Avšak elektrofyziológické štúdie in vitro naznačujú, že eslikarbazepín acetát a jeho metabolity stabilizujú inaktívovaný stav elektrosenzitívnych sodíkových kanálov a tak bránia návratu do aktívovaného stavu, pričom sa zabráni opakovaným neuronálnym impulzom.

Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepín acetát a jeho aktívne metabolity zabránili vzniku záchvatov na neklinických modeloch, preto sa predpokladá antikonvulzívna účinok u ľudí. Farmakologická aktivita eslikarbazepín acetátu sa u ľudí primárne realizuje prostredníctvom jeho aktívneho metabolitu.

Klinická účinnosť

Dospelí pacienti

Účinnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby sa preukázala vo fáze III v štyroch dvojito zaslepených placebom kontrolovaných klinických skúšaniach na 1 703 randomizovaných dospelých pacientoch s čiastočnou epilepsiou, ktorá nereagovala na liečbu jedným až tromi súbežne podávanými antiepileptikami. Počas týchto skúšaní sa oxkarbazepín a felbamát nemohli používať súčasne. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 400 mg (iba v skúšaniach -301 a -302), 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne. Počas udržiavacieho 12-týždňov trvajúceho obdobia bol eslikarbazepín acetát 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne signifikantne účinnejší ako placebo v znížení frekvencie epileptických záchvatov. Percentuálny podiel probandov s ≥ 50 % znížením frekvencie záchvatov (1 581 analyzovaných pacientov) vo fáze III skúšania bol 19,3 % u placeba, 20,8 % u eslikarbazepín acetátu 400 mg, 30,5 % u eslikarbazepín acetátu 800 mg a 35,3 % u eslikarbazepín acetátu 1 200 mg denne.

Účinnosť eslikarbazepín acetátu ako monoterapie sa preukázala v dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej (karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním) štúdiu, ktorá zahŕňala 815 randomizovaných dospelých pacientov s novodiagnostikovanými parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg jedenkrát denne. Dávky aktívneho komparátora, karbamazepínu s riadeným uvoľňovaním, boli 200 mg, 400 mg a 600 mg dvakrát denne. Všetci jedinci boli randomizovaní na najnižšiu hladinu dávky a len pri výskyte epileptického záchvatu sa dávka zvýšila na ďalšiu hladinu. Z 815 randomizovaných pacientov sa 401 pacientov liečilo eslikarbazepín acetátom jedenkrát denne [271 pacientov (67,6 %)] zostalo na dávke 800 mg, 70 pacientov (17,5 %) zostalo na dávke 1 200 mg a 60 pacientov (15,0 %) sa

liečilo 1 600 mg]. V analýze primárnej účinnosti, v ktorej sa pacienti, ktorí prerušili liečbu, považovali za neodpovedajúcich na liečbu, sa počas 26-týždňového obdobia vyhodnocovania klasifikovalo bez epileptických záchvatov 71,1 % jedincov v skupine s eslikarbazepín acetátom a 75,6 % v skupine s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (priemerný rozdiel rizika -4,28 %, 95 %-ný interval spoľahlivosti: [-10,30; 1,74]. Účinok liečby pozorovaný počas 26-týždňového obdobia vyhodnocovania sa udržal počas 1 roku liečby u 64,7 % jedincov s eslikarbazepín acetátom a 70,3 % jedincov s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním klasifikovaných bez epileptických záchvatov (priemerný rozdiel rizika -5,46 %, 95 %-ný interval spoľahlivosti: [-11,88; 0,97]. V analýze zlyhania liečby (riziko výskytu epileptického záchvatu) zakladajúcej sa na analýze času do vzniku príhody (Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regresia) bol Kaplanov-Meierov odhad rizika výskytu epileptického záchvatu na konci vyhodnocovacieho obdobia 0,06 pre karbamazepín a 0,12 pre eslikarbazepín acetát a na konci 1. roka s dodatočne zvýšeným rizikom na 0,11 pre karbamazepín a 0,19 pre eslikarbazepín acetát ($p = 0,0002$).

Po 1 roku bola pravdepodobnosť prerušenia liečby buď z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií alebo chýbajúcej účinnosti 0,26 pre eslikarbazepín acetát a 0,21 pre karbamazepín s riadeným uvoľňovaním. Účinnosť eslikarbazepín acetátu pri prechode na monoterapiu sa vyhodnocovala v 2 dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách u 365 dospelých pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 1 200 mg a 1 600 mg jedenkrát denne. Miery stavu bez epileptických záchvatov počas celej 10-týždňovej monoterapie boli 7,6 % (1 600 mg) a 8,3 % (1 200 mg) v jednej štúdii a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhej štúdii, v uvedenom poradí.

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u starších pacientov sa hodnotili v jednej nekontrolovanej štúdii trvajúcej 26 týždňov, zahrňujúcej 72 starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov). Údaje ukazujú, že výskyt nežiaducich reakcií je u tejto populácie (65,3 %) podobný, ako u celkovej populácie zahrnutej v dvojito zaslepených štúdiách epilepsie (66,8 %). Najčastejšie jednotlivé nežiaduce reakcie boli závrat (12,5 % jedincov), ospalosť (9,7 %), únava, kŕče a hyponatriémia (každý 8,3 %), nazofaryngitída (6,9 %) a infekcia horných dýchacích ciest (5,6 %). Celkom 50 z týchto 72 jedincov, ktorí začali štúdiu, dokončilo 26 týždňové obdobie liečby, čo zodpovedá miere retencie 69,4 % (pozri časť 4.2 pre informácie o použití u starších pacientov). K dispozícii sú iba obmedzené údaje o režime monoterapie u populácie starších pacientov. S eslikarbazepín acetátom v monoterapii sa liečilo len niekoľko jedincov ($N = 27$) vo veku nad 65 rokov.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u detí sa hodnotili v jednej štúdii II. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 6 do 16 rokov ($N = 123$) a v jednej štúdii III. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 2 do 18 rokov ($N = 304$). Obe štúdie boli dvojito zaslepené a placebom kontrolované štúdie s udržiavacím obdobím 8 týždňov (štúdia 208) a 12 týždňov (štúdia 305), v uvedenom poradí. Štúdia 208 zahŕňala 2 dodatočné, pokračujúce, dlhodobé, otvorené predĺžené obdobia (1 rok v II. časti a 2 roky v III. časti) a štúdia 305 zahŕňala 4 dodatočné, pokračujúce, dlhodobé, otvorené predĺžené obdobia (1 rok v II, III a IV časti a 2 roky v V. časti). Eslikarbazepín acetát sa skúšal v dávkach 20 a 30 mg/kg/deň až do maximálnej dávky 1 200 mg/deň. Cieľová dávka bola 30 mg/kg/deň v štúdii 208 a 20 mg/kg/deň v štúdii 305. Dávky sa mohli upraviť v závislosti od znášanlivosti a odpovede na liečbu.

V dvojito zaslepenom období štúdie II. fázy bolo vyhodnotenie účinnosti sekundárnym cieľom. Priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov od začiatocnej hodnoty do udržiavacieho obdobia bolo významne ($p < 0,001$) vyššie s eslikarbazepín acetátom (-34,8 %) v porovnaní s placebom (-13,8 %). 42 pacientov (50,6 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s 10 pacientami (25,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu (≥ 50 % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za výsledok významný rozdiel ($p = 0,009$).

V dvojito zaslepenom období štúdie III. fázy sa priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov s eslikarbazepín acetátom (-18,1 % oproti začiatkovej hodnote) odlišovali od placeba (-8,6 % oproti začiatkovej hodnote), avšak rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,2490$). 41 pacientov (30,6 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní so 40 pacientami (31,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu (≥ 50 % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za výsledok nevýznamný rozdiel ($p = 0,9017$). *Post-hoc* analýzy podskupín pre štúdiu III. fázy sa previedli podľa vekových skupín a nad 6 rokov ako aj podľa dávok. U detí starších ako 6 rokov odpovedalo na liečbu 36 pacientov (35,0 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s 29 pacientami (30,2 %) v skupine s placebom ($p = 0,4759$) a priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bolo vyššie v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s placebom (-24,4 % oproti -10,5 %), avšak rozdiel 13,9 % nebol štatisticky významný ($p = 0,1040$). V štúdiu 305 bolo spolu 39 % pacientov titrovaných až na maximálnu možnú dávku (30 mg/kg/deň). Spomedzi týchto pacientov a pri vylúčení pacientov vo veku 6 rokov a mladších, odpovedalo na liečbu 14 (48,3 %) a 11 (30,6 %) pacientov v skupine s eslikarbazepín acetátom a s placebom, v uvedenom poradí ($p = 0,1514$). Aj keď robustnosť týchto *post-hoc* analýz podskupín je obmedzená, údaje naznačujú zvýšenie sily účinku závislé od veku a dávky.

V pokračujúcom 1-ročnom otvorenom predĺženom období (II. časť) štúdie III. fázy (súbor ITT $N = 225$) bola celková miera pacientov odpovedajúcich na liečbu 46,7 % (stabilne zvyšujúca sa z 44,9 % (1. -4. týždeň) na 57,5 % (> 40. týždeň)). Celkový medián štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bol 6,1 (znižujúci sa zo 7,0 (1. -4. týždeň) na 4,0 (> 40. týždeň), ktorý viedol k mediánu relatívnej zmeny v porovnaní so začiatkovým obdobím -46,7 %). Medián relatívnej zmeny bol vyšší v predchádzajúcej skupine s placebom (-51,4 %) ako v prechádzajúcej skupine s ESL (-40,4 %). Podiel pacientov s exacerbáciou (zvýšenie o ≥ 25 %) v porovnaní so začiatkovým obdobím bol 14,2 %.

V pokračujúcich 3 otvorených predĺžených obdobiach (súbor ITT $N = 148$) bola celková miera pacientov odpovedajúcich na liečbu 26,6 % pri porovnaní so začiatkovou hodnotou III. - V. časti (t.j. posledné 4 týždne II. časti). Celkový medián štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bol 2,4 (vedúci k mediánu relatívnej zmeny v porovnaní so začiatkovým obdobím III. -V. časti -22,9 %). Celkový medián relatívneho zníženia v I. časti bol vyšší u pacientov liečených ESL (-25,8 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (-16,4 %). Celkový podiel pacientov s exacerbáciou (zvýšenie o ≥ 25 %) v porovnaní so začiatkovými hodnotami III. - V. časti bol 25,7 %.

Zo 183 pacientov ktorí dokončili I. a II časť štúdie bolo 152 pacientov zaradených do III. časti. Z týchto pacientov dostávalo počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie 65 pacientov ESL a 87 pacientov dostávalo placebo. 14 pacientov (9,2 %) dokončilo otvorené obdobie liečby s ESL až do V. časti. Najčastejším dôvodom odstúpenia počas ktorejkoľvek časti štúdie bola požiadavka sponzora štúdie (30 pacientov v III. časti [19,7 % pacientov, ktorí vstúpili do III. časti], 9 vo IV. časti [9,6 % pacientov, ktorí vstúpili do IV. časti] a 43 v V. časti [64,2 % pacientov, ktorí vstúpili do V. časti]).

S ohľadom na obmedzenia otvorených, nekontrolovaných údajov sa v otvorených častiach štúdie dlhodobá odpoveď na eslikarbazepín acetát celkovo udržala.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zebinixom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe epilepsie s parciálnymi záchvatmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Eslikarbazepín acetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostávajú hladiny eslikarbazepín acetátu v plazme pod limitom kvantifikácie. $C_{\max}$ eslikarbazepínu sa

dosiahne 2 až 3 h po dávke (t_{max}). Biologická dostupnosť sa považuje za vysokú, pretože množstvo metabolitov získaných z moču je viac ako 90% dávky eslikarbazepín acetátu.

Biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) eslikarbazepínu podávaného perorálne ako rozdrvená tableta zmiešaná s jablkovým pyré a vodou je porovnateľná s biologickou dostupnosťou celej tablety.

Distribúcia

Eslikarbazepín sa relatívne málo viaže na proteíny plazmy (< 40 %), bez závislosti na koncentrácii. Štúdie *in vitro* poukázali na fakt, že väzba na plazmatické proteíny nebola relevantne ovplyvnená prítomnosťou warfarínu, diazepamu, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu. Väzba warfarínu, diazepamu, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu nebola signifikantne ovplyvnená prítomnosťou eslikarbazepínu.

Biotransformácia

Eslikarbazepín acetát sa pri prvom prechode rýchlo a extenzívne transformuje hydrolytickým metabolizmom na svoj hlavný aktívny metabolit eslikarbazepín. Rovnovážnu koncentráciu v plazme dosiahne 4 až 5 dní pri dávkovaní jedenkrát denne v súlade s efektívnym polčasom 20 - 24 h. V skúšaniach so zdravými jedincami bol polčas eslikarbazepínu 10 - 20 h, u epileptických dospelých pacientov 13 - 20 h. Menej významnými metabolitmi v plazme sú R-likarbazepín a oxkarbazepín, ktoré vykazujú aktivitu a konjugáty kyseliny glukurónovej s eslikarbazepín acetátom, eslikarbazepínom, R-likarbazepínom a oxkarbazepínom.

Eslikarbazepín acetát neovplyvňuje svoj vlastný metabolizmus ani klírens.

Eslikarbazepín je slabý induktor CYP3A4 a má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19 (ako je uvedené v časti 4.5).

Pri štúdiách s eslikarbazepínom na čerstvých ľudských hepatocytoch bola pozorovaná mierna indukcia glukuronidácie sprostredkovanej UGT1A1.

Eliminácia

Metabolity eslikarbazepín acetátu sa eliminujú zo systémového obehu primárne renálnym vylučovaním v nezmenenej forme alebo vo forme glukuronidovaných konjugátov. Celkovo eslikarbazepín a jeho glukuronid tvoria viac ako 90% celkových metabolitov vylúčených močom, približne dve tretiny v nezmenenej forme a jednu tretinu vo forme konjugátu glukuronidu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepín acetátu u zdravých jedincov a pacientov je lineárna a závislá na dávke v rozmedzí 400 – 1 200 mg.

Starší pacienti (viac ako 65 rokov)

Farmakokinetický profil eslikarbazepín acetátu u starších pacientov s klírens kreatinínu > 60 ml/min nie je ovplyvnený (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Metabolity eslikarbazepín acetátu sa eliminujú primárne zo systémového obehu obličkami. Klinické skúšanie u dospelých pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek poukázalo na fakt, že klírens závisí od funkcie obličiek. Dospelým pacientom a deťom starším ako 6 rokov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min sa počas liečby Zebinixom odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2). U detí vo veku od 2 do 6 rokov sa používanie eslikarbazepín acetátu neodporúča. V tomto veku vnútorná aktivita eliminačného procesu ešte nedozrela.

Hemodialýza odstraňuje z plazmy metabolity eslikarbazepín acetátu.

Porucha funkcie pečene

Po viacnásobných perorálnych dávkach sa u zdravých jedincov a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene vyhodnocovala farmakokinetika a metabolizmus eslikarbazepín acetátu. Mierna porucha funkcie pečene neovplyvnila farmakokinetiku eslikarbazepín acetátu. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 4.2). U pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie pečene sa vyhodnotenie farmakokinetiky eslikarbazepín acetátu nerealizovalo.

Pohlavie

Štúdie na zdravých jedincoch a pacientoch ukázali, že pohlavie jedincov neovplyvňuje farmakokinetiku eslikarbazepín acetátu.

Pediatrická populácia

Podobne ako u dospelých sa eslikarbazepín acetát extenzívne premieňa na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostávajú hladiny eslikarbazepín acetátu v plazme pod limitom kvantifikácie. C_{max} eslikarbazepínu sa dosiahne 2 až 3 h po dávke (t_{max}). Ukázalo sa, že telesná hmotnosť má vplyv na distribučný objem a klírens. Okrem toho nebolo možné vylúčiť vplyv veku nezávisle od telesnej hmotnosti na klírens eslikarbazepín acetátu, a to hlavne u najmladšej vekovej skupiny (2-6 rokov).

Deti vo veku 6 rokov a mladšie

Populačné farmakokinetické údaje ukazujú, že v podskupine detí vo veku od 2 do 6 rokov sú na dosiahnutie expozícií zodpovedajúcich terapeutickým dávkam 20 a 30 mg/kg/deň u detí starších ako 6 rokov potrebné dávky 27,5 mg/kg/deň a 40 mg/kg/deň.

Deti staršie ako 6 rokov

Populačné farmakokinetické údaje ukazujú podobnú expozíciu eslikarbazepín acetátu pri dávke 20 a 30 mg/kg/deň u detí starších ako 6 rokov a u dospelých s dávkou 800 a 1 200 mg eslikarbazepín acetátu raz denne, v uvedenom poradí (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie pozorované v štúdiách na zvieratách sa vyskytovali pri expozíciách výrazne nižších ako sú klinické expozície eslikarbazepínu (hlavný a farmakologicky aktívny metabolit eslikarbazepín acetátu). Preto nebolo na základe komparatívnej expozície stanovené bezpečnostné rozpätie.

Pozoroval sa dôkaz nefrotoxicity v skúšaniach toxicity po opakovaných dávkach na potkanoch, ale nepozoroval sa v skúšaniach s myšami alebo psami, čo je v súlade s exacerbáciou spontánnej chronickej progresívnej nefropatie u týchto druhov.

V klinických skúšaniach toxicity po opakovaných dávkach u myší a potkanov sa pozorovala centrilobulárna hypertrofia pečene a zvýšený výskyt tumorov pečene u myší, pričom tieto nálezy sú v súlade s indukciou hepatálnych mikrozomálnych enzýmov, čo je efekt, ktorý sa nepozoroval u pacientov, ktorí dostávali eslikarbazepín acetát.

Štúdie na mladých zvieratách

V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní u mladých psov bol profil toxicity porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých zvierat. V 10-mesačnej štúdiu sa u samic dostávajúcej vysoké dávky a pri hladinách expozície nižších, ako sú klinické hladiny expozície eslikarbazepínu u detí, pozorovali zníženia minerálnej hustoty kostí, veľkosti kostí a/alebo minerálnej hustoty kostí lumbálnych stavcov a/alebo femuru.

Štúdie genotoxicity s eslikarbazepín acetátom nenaznačujú žiadne osobitné riziká pre ľudí.

U samic potkanov sa pozorovali poruchy fertility. Zníženia počtu implantácií a živých plodov pozorované v štúdiu fertility u myši môžu tiež naznačovať účinky na samičiu fertilitu, avšak počty žltých teliesok sa nevyhodnocovali. Eslikarbazepín acetát nebol teratogénny u potkanov ani králikov, ale spôsoboval kostrové abnormality u myši. Pri dávkach toxických pre matku v štúdiách embryotoxicity u myši, potkanov a králikov sa pozorovala oneskorená osifikácia, znížená hmotnosť plodov a zvýšenie výskytu menších kostrových a viscerálnych anomalíí. V peri/postnatálnych štúdiách u myši a potkanov sa pozorovalo oneskorenie sexuálneho vývoja generácie F1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Povidón K 29/32
Sodná soľ kroskarmelózy
Magneziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/hliníkové blistre v papierových škatuliach s 20 alebo 60 tabletami.

HDPE fľaše s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom v papierových škatuliach so 60 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BIAL – Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado – Portugalsko
tel.: +351 22 986 61 00
fax: +351 22 986 61 99
e-mail: info@bial.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/514/021-023

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríl 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. január 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 400 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 400 mg eslikarbazepín acetátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele, okrúhle, bikonvexné tablety s označením „ESL 400“ na jednej strane a ryhou na druhej strane, s priemerom 11 mm.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zebinix je indikovaný ako:

- monoterapia pri liečbe parciálnych epileptických záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých s novodiagnostikovanou epilepsiou,
- prídavná liečba dospelým, dospievajúcim a deťom starším ako 6 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Zebinix sa môže užívať ako monoterapia alebo sa môže pridať k existujúcej antikonvulzívnej liečbe. Odporúčaná začiatková dávka je 400 mg raz denne. Po jednom alebo dvoch týždňoch treba dávku zvýšiť na 800 mg raz denne. Dávku možno zvýšiť až na 1 200 mg jedenkrát denne podľa individuálnej odpovede na liečbu. U niektorých pacientov užívajúcich režim monoterapie môže byť prínosná dávka 1 600 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (viac ako 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u starších pacientov pod podmienkou, že nemajú poruchu funkcie obličiek. Z dôvodu veľmi obmedzených údajov týkajúcich sa režimu monoterapie s 1 600 mg u starších pacientov sa táto dávka u tejto populácie neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov a detí starších ako 6 rokov s poruchou funkcie obličiek je nutné podávať lieky opatrne a ich dávka sa musí upraviť podľa klírensu kreatinínu (CL_{CR}) nasledovným spôsobom:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: dávku nie je potrebné upraviť

- CL_{CR} 30-60 ml/min: začiatková dávka je 200 mg (alebo 5 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) raz denne alebo 400 mg (alebo 10 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) každý druhý deň počas 2 týždňov a následne pokračovať dávkou 400 mg (alebo 10 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) jedenkrát denne. Podľa individuálnej odpovede môže byť dávka zvýšená.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: kvôli nedostatočným údajom sa liek neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku.

U pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie pečene sa nerealizovalo vyhodnotenie farmakokinetiky eslikarbazepín acetátu (pozri časti 4.4 a 5.2) a preto sa používanie u týchto pacientov neodporúča.

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 6 rokov

Odporúčaná začiatková dávka je 10 mg/kg raz denne. Dávka sa má zvyšovať v týždňových alebo dvojtýždňových intervaloch o 10 mg/kg/deň až do 30 mg/kg/deň, na základe individuálnej odpovede. Maximálna dávka je 1 200 mg raz denne (pozri časť 5.1).

Deti s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg

Deťom s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac sa má podávať rovnaká dávka ako dospelým.

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepín acetátu u detí vo veku 6 rokov a mladších neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Zebinix sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celú tabletu, sa tablety môžu tesne pred použitím rozdrviť a zmiešať s vodou alebo mäkkým jedlom, ako je jablkové pyré, a podať perorálne.

Prechod na inú liekovú formu

Na základe údajov porovnávajúcich biologickú dostupnosť tabliet a suspenzie je možný prechod pacientov z jednej formy na druhú.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, iné deriváty karboxamidu (napr. karbamazepín, oxkarbazepín) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Atrioventrikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné myšlienky

U pacientov s rôznymi indikáciami, ktorí sa liečili antiepileptikami, boli hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaní s antiepileptickými liekmi poukázala na malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri použití eslikarbazepín acetátu. Preto je vhodné sledovať pacientov, či sa u nich nevyskytujú príznaky suicidálnych myšlienok a správania, pričom sa musí posúdiť vhodná liečba. Ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok a správania, pacienti (a ich ošetrojúci personál) majú vyhľadať lekársku pomoc.

Poruchy nervového systému

Použitie eslikarbazepín acetátu môže byť spojené s niektorými nežiaducimi účinkami na centrálny nervový systém, ako napríklad závrat a ospalosť, ktoré sa môžu zhoršovať náhodným poranením.

Iné upozornenia a opatrenia

Odporúča sa vysadiť liečbu Zebinix postupne, aby sa minimalizovala možnosť zvýšenia frekvencie epileptických záchvatov.

Kožné reakcie

Počas klinických skúšaní sa vyskytli kožné vyrážky u 1,2 % z celkového počtu pacientov s epilepsiou, ktorí boli liečení Zebinixom. U pacientov užívajúcich Zebinix sa hlásili prípady urtikárie a angioedému. Angioedém v súvislosti s precitlivosťou/anafylaktickou reakciou spojenou s edémom hrtana môže byť smrteľný. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky precitlivenosti, musí sa liečba eslikarbazepín acetátom okamžite ukončiť a má sa začať alternatívna liečba.

V rámci skúseností s liečbou Zebinixom po uvedení lieku na trh sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARS) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní je potrebné pacientov poučiť o prejavoch a príznakoch a dôkladnom sledovaní kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky naznačujúce takéto reakcie, liečba Zebinixom sa musí okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby). Ak sa u pacientov vyvinú takéto reakcie, liečba Zebinixom sa u týchto pacientov už nikdy nesmie opätovne začať.

Alela HLA-B* 1502 – u thajskej a čínskej (Han) populácie a iných pacientoch ázijského pôvodu

Bolo preukázané, že HLA-B* 1502 u pacientov thajského a čínskeho (Han) pôvodu úzko súvisí s rizikom výskytu závažných kožných reakcií pri liečbe karbamazepínom známych ako Stevens-Johnsonov syndróm (SJS). Chemická štruktúra eslikarbazepín acetátu je podobná štruktúre karbamazepínu a je možné, že pacienti, ktorí sú HLA-B*1502-pozitívni, môžu byť po liečbe eslikarbazepín acetátom tiež vystavení riziku SJS. Prevalencia nosičov HLA-B*1502 je u čínskej populácie Han a u thajskej populácie okolo 10 %. Z tohto dôvodu vždy, ak to je možné, je nutné podrobiť týchto jedincov ešte pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými liečivami skriningu na výskyt tejto alely. U pacientov tohto etnického pôvodu, u ktorých je test na alelu HLA-B*1502 pozitívny, treba zvážiť, či použitie eslikarbazepín acetátu prinesie väčší úžitok ako riziká.

Vzhľadom na prevalenciu tejto alely u iných ázijských populácií (napr. u Filipíncov a Malajzijčanov je to vyše 15 %) je nutné uvážiť genetické testovanie rizikovej populácie na prítomnosť HLA-B*1502.

Alela HLA-A*3101- u populácie európskeho a japonského pôvodu

Existujú niektoré údaje, ktoré poukazujú na možnosť, že HLA-A*3101 je spojená so zvýšeným rizikom karbamazepínom vyvolaného nežiaduceho kožného účinku vrátane Stevens-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej vyrážky s eozinofiliou (DRESS) alebo menej závažnej akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) a makulopapulárnej vyrážky u ľudí európskeho pôvodu a u Japoncov.

Výskyt alely HLA-A*3101 ďalekosiahlo variuje medzi etnickými populáciami. Alela HLA-A*3101 má v európskej populácii prevalenciu 2-5 % a v japonskej populácii okolo 10 %.

Prítomnosť alely HLA-A*3101 môže zvýšiť riziko karbamazepínom vyvolaných kožných reakcií (väčšinou menej závažných) u počínajúc 5 % všeobecnej populácie až po 26 % subjektov európskeho pôvodu, hoci jej absencia môže toto riziko zredukovať z 5,0 % na 3,8 %.

Zatiaľ nie je dostatok údajov, ktoré by podporili odporúčanie skríningu na HLA-A*3101 pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými zlúčeninami.

Ak sa u pacientov s európskymi predkami alebo japonského pôvodu zistí pozitívny výsledok testu na alelu HLA-A*3101, je nutné uvážiť, či použitie karbamazepínu alebo chemicky príbuzných zlúčenín prinesie väčší úžitok ako riziká.

Hyponatriémia

1,5 % pacientov liečených Zebinixom hlásilo ako nežiaduci účinok hyponatriémiu. Hyponatriémia je vo väčšine prípadov asymptomatická, môžu ju však sprevádzať klinické príznaky, ako je zhoršenie záchvatov, zmätenosť, oslabenie vedomia. Frekvencia hyponatriémie sa zvyšovala so zvyšovaním dávky eslikarbazepín acetátu. Pacienti trpiaci ochorením obličiek vedúcim k hyponatriémii už pred liečbou alebo u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré samotné môžu spôsobovať hyponatriémiu (napr. diuretiká, dezmpresín, karbamazepín) sa musia vyšetriť na hladiny sodíka v sére pred a počas terapie eslikarbazepín acetátom. Hladiny sodíka v sére je takisto potrebné určovať pri výskyte klinických príznakov hyponatriémie. Okrem toho treba hladiny sodíka stanovovať aj pri bežných laboratórnych vyšetreniach. Ak sa rozvinie klinicky závažná hyponatriémia, musí sa ukončiť užívanie eslikarbazepín acetátu.

Interval PR

V klinických skúšaní s eslikarbazepín acetátom boli pozorované predĺženia intervalu PR. Opatrnosť je potrebná u pacientov s rôznymi zdravotnými stavmi (napr. nízke hladiny tyroxínu, abnormality prenosu nervových impulzov cez srdce) alebo pri súbežnom užívaní liekov, o ktorých je známe, že súvisia s predĺžením PR.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je nutné podávať liek opatrne a jeho dávka sa musí upraviť podľa klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2). U pacientov s $CL_{CR} < 30$ ml/min sa užívanie neodporúča s ohľadom na nedostatočné údaje.

Porucha funkcie pečene

S ohľadom na obmedzené klinické údaje u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a chýbajúce farmakokinetické a klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je pri užívaní eslikarbazepín acetátu potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a užívanie eslikarbazepín acetátu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Eslikarbazepín acetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín, ktorý sa eliminuje predovšetkým glukuronidáciou. *In vitro* eslikarbazepín je slabý induktor CYP3A4 a UDP-glukuronyl transferáz. Eslikarbazepín *in vivo* preukázal indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú hlavne metabolizmom prostredníctvom CYP3A4 (napr. Simvastatín). Preto je v prípade súbežného podávania liekov metabolizovaných najmä prostredníctvom CYP3A4 s eslikarbazepín acetátom nutné zvýšiť ich dávkovanie. *In vivo* eslikarbazepín môže mať indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú konjugáciou prostredníctvom UDP-glukuronyltransferázy. Na začiatku liečby alebo pri ukončovaní liečby Zebinixom alebo pri zmene dávky môže trvať 2 až 3 týždne, kým sa dosiahne nová hladina enzýmovej aktivity. Toto časové zdržanie sa musí zohľadňovať pri používaní Zebinixu tesne pred alebo v kombinácii s inými liekmi, ktoré si vyžadujú úpravu dávky pri súbežom podávaní so Zebinixom. Eslikarbazepín má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19. Preto môže dochádzať

k interakciám pri súbežnom podávaní vysokých dávok eslikarbazepín acetátu s liekmi, ktoré sa metabolizujú predovšetkým prostredníctvom CYP2C19 (napr. Fenytoín).

Interakcie s inými antiepileptikami

Karbamazepín

V štúdiách na zdravých jedincoch malo súbežné podávanie 800 mg eslikarbazepín acetátu raz denne a 400 mg karbamazepínu dva razy denne za následok priemerné zníženie expozície aktívnemu metabolitu eslikarbazepínu o 32 %, ktoré s veľkou pravdepodobnosťou spôsobila indukcia glukuronidácie. V expozícii karbamazepínu alebo jeho metabolitu karbamazepín-epoxidu neboli zaznamenané žiadne zmeny. Pri súbežnom podávaní eslikarbazepín acetátu s karbamazepínom môže byť nutné v závislosti od individuálnej reakcie zvýšiť dávkovanie eslikarbazepín acetátu. Výsledky skúšaní na pacientoch ukázali, že súbežná liečba zvyšuje riziko nasledujúcich nežiaducich reakcií: diplopia, abnormálna koordinácia, a závrat. Nemožno vylúčiť ani riziko ďalších špecifických nežiaducich reakcií, spôsobených súbežným podávaním karbamazepínu a eslikarbazepín acetátu.

Fenytoín

Výsledky klinického skúšania na zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávaný eslikarbazepín acetát 1 200 mg jedenkrát denne a fenytoín, poukazujú na priemerné zníženie expozície aktívnemu metabolitu, eslikarbazepínu, o 31 – 33 %, ktoré je pravdepodobne spôsobené indukciou glukuronidácie a priemerné zvýšenie expozície fenytoínu o 31 – 35 %, ktoré je pravdepodobne spôsobené inhibíciou CYP2C19. V závislosti na individuálnej odpovedi bude možno potrebné dávku eslikarbazepín acetátu zvýšiť a dávku fenytoínu znížiť.

Lamotrigín

Hlavnou metabolickou dráhou pre eslikarbazepín a lamotrigín je glukuronidácia, a preto sa predpokladajú interakcie. Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch s eslikarbazepín acetátom 1 200 mg jedenkrát denne sa preukázala len minimálna priemerná farmakokinetická interakcia (expozícia lamotrigínu sa znížila o 15 %) medzi eslikarbazepín acetátom a lamotrigínom, a preto nie je potrebná úprava dávky. S ohľadom na interindividuálne rozdiely však tento účinok môže byť u niektorých jedincov klinicky významný.

Topiramát

Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávaný eslikarbazepín acetát 1 200 mg jedenkrát denne a topiramát, sa nezistila významná zmena expozície eslikarbazepínu, ale zistilo sa zníženie expozície topiramátu o 18 %, ktoré bola pravdepodobne spôsobená zníženou biologickou dostupnosťou topiramátu. Nie je potrebná zmena dávky.

Valproát a levetiracetam

Farmakokinetická analýza súboru pacientov v rámci štúdie III. fázy u epileptických dospelých pacientov naznačila, že súbežné podávanie s valproátom a levetiracetamom neovplyvnilo expozíciu eslikarbazepínu, ale toto pozorovanie nebolo verifikované konvenčnými interakčnými štúdiami.

Oxkarbazepín

Súbežné používanie eslikarbazepín acetátu s oxkarbazepínom sa neodporúča, pretože to môže spôsobiť nadmernú expozíciu aktívnych metabolitov.

Iné lieky

Perorálne antikoncepčné prípravky

Podávanie eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne ženám, ktoré zároveň používali kombinovanú perorálnu antikoncepciu poukázalo na zníženie systémovej expozície levonorgestrelu priemerne o 37 % a etinylestradiolu priemerne o 42 %, čo bolo pravdepodobne spôsobené indukciou CYP3A4. Preto musia ženy vo fertilnom veku počas liečby Zebinixom a ďalej až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby používať vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Simvastatín

Štúdia na zdravých jedincoch ukázala, že v prípade súbežného podávania simvastatínu a eslikarbazepín acetátu 800 mg raz denne došlo k priemernému poklesu systémovej expozície simvastatínu o 50 %, ktorá bola pravdepodobne spôsobená indukciou CYP3A4. V prípade súbežného užívania simvastatínu a eslikarbazepínu môže byť nutné zvýšiť dávkovanie simvastatínu.

Rosuvastatín

Pri súbežnom podávaní s eslikarbazepín acetátom raz denne došlo zníženiu systémovej expozície u zdravých jedincov priemerne o 36-39 %. Mechanizmus tohto zníženia nie je známy. Môže byť však dôsledkom rušenia transportnej aktivity rosuvastatínu, a to buď samotnej aktivity alebo v kombinácii s indukciou jeho metabolizmu. Keďže je vzťah medzi expozíciou a aktivitou liečiva nejasný, odporúča sa monitorovať odpoveď na liečbu (napr. hladinu cholesterolu).

Warfarín

Súbežné podávanie eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne a warfarínu poukázalo na malé (23 %), ale štatisticky významné zníženie expozície S-warfarínu. Nezistil sa žiaden vplyv na farmakokinetiku R-warfarínu ani na koaguláciu. S ohľadom na interindividuálne rozdiely v interakcii si však osobitnú pozornosť vyžaduje monitorovanie INR v prvých týždňoch po nasadení alebo ukončení súbežnej terapie s warfarínom a eslikarbazepín acetátom.

Digoxín

Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch nebol dokázaný efekt eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne na farmakokinetiku digoxínu, čo poukazuje na fakt, že eslikarbazepín acetát nemá vplyv na transportný P-glykoproteín.

Inhibitory monoamínooxidázy (IMAO)

Na základe štrukturálnej podobnosti eslikarbazepín acetátu s tricyklickými antidepresívami je interakcia medzi eslikarbazepín acetátom a IMAO teoreticky možná.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Riziko súvisiace s epilepsiou a antiepileptikami vo všeobecnosti

Zistilo sa, že u potomstva žien s epilepsiou používajúcich antiepileptickú terapiu je výskyt malformácií dvoj- až trojnásobne vyšší ako je približne 3 % výskyt v celkovej populácii. Najčastejšie je hlásený rásťštep pery, srdcovocievne malformácie a poruchy vývinu chrbtice. Všetky ženy fertilmom veku užívajúce antiepileptickú terapiu, hlavne ženy plánujúce tehotenstvo a tehotné ženy, majú byť poučené medicínskym špecialistom ohľadne možného rizika pre plod spôsobeného záchvatmi aj antiepileptickou terapiou. Treba sa vyhnúť náhlemu prerušeniu terapie antiepileptikom, pretože to môže spôsobiť záchvaty, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj pre nenarodené dieťa. Pri liečbe epilepsie počas gravidity sa vždy, keď to je možné, uprednostňuje monoterapia, pretože použitie viacerých antiepileptík sa môže v závislosti od použitých antiepileptík spájať s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia.

U detí matiek s epilepsiou používajúcich antiepileptickú terapiu sa pozorovali neurologické vývojové poruchy. Pre eslikarbazepín nie sú k dispozícii žiadne údaje o tomto riziku.

Ženy vo fertilmom veku a antikoncepcia

Ženy vo fertilmom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby eslikarbazepín acetátom. Eslikarbazepín acetát nepriaznivo ovplyvňuje pôsobenie perorálnej antikoncepcie. Preto je potrebné používať alternatívnu, efektívnu a bezpečnú metódu antikoncepcie počas liečby a až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby. Ženy vo fertilmom veku majú byť poučené ohľadne používania iných účinných antikoncepčných metód. Má sa používať aspoň jedna účinná

antikoncepčná metóda (ako je vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplňujúce formy antikoncepcie, vrátane bariérovej metódy. Pri voľbe antikoncepčnej metódy sa majú v jednotlivých prípadoch vyhodnotiť individuálne okolnosti pacientky.

Riziko súvisiace s eslikarbazepín acetátom

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití eslikarbazepín acetátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri Fertilita časť 5.3). Riziko pre ľudí (vrátane veľkých vrodených malformácií, neurologických vývojových porúch a iných toxických reprodukčných účinkov) nie je známe.

Eslikarbazepín acetát sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ sa po dôkladnom vyhodnotení vhodných alternatívnych možností liečby nepovažuje prínos za prevažujúci riziko.

Ak ženy dostávajúce eslikarbazepín acetát otehotnejú alebo plánujú otehotnieť, použitie Zebinixu treba starostlivo prehodnotiť. Treba podávať minimálne účinné dávky a vždy, ak je to možné, treba preferovať monoterapiu, aspoň počas prvých troch mesiacov gravidity. Pacientky treba poučiť o možnosti zvýšenia rizika malformácií a ponúknuť im možnosť predpôrodného skríningu.

Monitorovanie a prevencia

Antiepileptiká môžu prispievať k nedostatku kyseliny listovej, jednej z možných príčin abnormalít plodu. Pred a počas gravidity sa odporúča prijímať výživové doplnky s kyselinou listovou. Pretože účinnosť takýchto výživových doplnkov nie je potvrdená, špecifickú predpôrodnú diagnostiku možno ponúknuť aj ženám prijímajúcim výživové doplnky s kyselinou listovou.

U novorodenca

U novorodencov boli hlásené poruchy krvácania spôsobené antiepileptikami. Ako preventívne opatrenie treba podávať vitamín K1 v posledných týždňoch gravidity a tiež novorodencovi.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eslikarbazepín acetát vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie eslikarbazepínu do materského mlieka. Pretože riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť, dojčenie sa má počas liečby eslikarbazepín acetátom prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch eslikarbazepín acetátu na ľudskú fertilitu. Štúdie na zvieratách ukázali poruchy fertility po podaní eslikarbazepín acetátu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zebinix má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektorí pacienti môžu mať príznaky ako závraty, ospalosť alebo poruchy zraku, najmä na začiatku liečby. Preto je potrebné upozorniť pacientov, že ich fyzické a/alebo psychické schopnosti, ktoré sú potrebné pri obsluhu strojov alebo vedení motorových vozidiel môžu byť ovplyvnené a odporučiť pacientom nevykonávať takéto činnosti, kým sa nedokáže, že ich schopnosť vykonávať tieto aktivity nie je obmedzená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách (prídavnej liečby a monoterapiou) sa eslikarbazepín acetátom liečilo 2 434 pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (1 983 dospelých pacientov a 451 pediatrických pacientov) a u 51 % z týchto pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie.

Nežiaduce účinky mali zvyčajne miernu až stredne závažnú intenzitu a vyskytovali sa najmä počas prvých týždňov liečby eslikarbazepín acetátom.

Riziká zistené u Zebinixu boli prevažne skupinovo špecifické a od dávky závislé nežiaduce účinky. Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovaných klinických štúdiách prídavnej liečby s dospelými epileptickými pacientmi a v aktívne kontrolovanej štúdii monoterapie porovnávajúcej eslikarbazepín acetát s karbamezepínom s riadeným uvoľňovaním, boli závraty, ospalosť, bolesť hlavy a nauzea. Väčšina nežiaducich reakcií, bola zaznamenaná u < 3 % jedincov v každej liečebnej skupine.

V rámci skúseností s liečbou Zebinixom po uvedení lieku na trh sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARS) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie súvisiace s eslikarbazepín acetátom zistené v klinických štúdiách a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke nižšie.

Na zoradenie nežiaducich účinkov bola použitá nasledujúca konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa počas liečby a súvisiace so Zebinixom zaznamenané počas klinických štúdií a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	Trombocytopénia, leukopénia
Poruchy imunitného systému			Alergia	
Poruchy endokrinného systému			Hypotyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy		Hyponatriémia, znížená chuť do jedla	Nerovnováha elektrolytov, dehydratácia, hypochlorémia	Syndróm inadekvátnej sekrécie ADH s prejavmi a príznakmi letargie, nevoľnosti, závratu, zníženej osmolality v sére (krvi), vracania, bolesti hlavy, stavu zmätenosti alebo iných neurologických prejavov a príznakov

Psychické poruchy		Nespavosť	Psychotické poruchy, apatia, depresia, nervozita, nepokoj, podráždenosť, poruchy pozornosti/ hyperaktivita, zmätenosť, zmeny nálady, plač, psychomotorické spomalenie, úzkosť	
Poruchy nervového systému	Závrat, ospalivosť	Bolesti hlavy, poruchy pozornosti, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy	Zhoršenie koordinácie pohybov, poruchy pamäte, amnézia, hypersomnia, sedácia, afázia, dyzestézia, dystónia, letargia, poruchy čuchu, cerebelárny syndróm, kŕče, periférna neuropatia, nystagmus, poruchy reči, dysartria, pocity pálenia, parestézia, migréna	
Poruchy oka		Diplopia, rozmazané videnie	Poruchy zraku, oscilopsia, binokulárne poruchy pohybu očí, hyperémia očí	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Hypoakúzia, tinitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie, bradykardia	
Poruchy ciev			Hypertenzia (vrátane hypertenznej krízy), hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenanie, periférny chlad	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Epistaxa, bolesť v hrudi	

Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie, hnačka	Zápcha, dyspepsia, gastritída, abdominálne bolesti, sucho v ústach, abdominálny dyskomfort, nafúknutie brucha, gingivitída, meléna, bolesti zubov	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest			Ochorenia pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážky	Alopécia, suchá pokožka, hyperhydróza, erytém, ochorenia pokožky, pruritus, alergická dermatitída	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, reakcia na liečivo s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), angioedém, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Myalgia, poruchy metabolizmu kostí, svalová slabosť, bolesť v končatinách	
Poruchy obličiek a močových ciest			Infekcia močových ciest	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava, poruchy chôdze, asténia	Nepokoj, pocit chladu, periférny edém	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast telesnej hmotnosti	Zníženie krvného tlaku, pokles hmotnosti, zvýšenie krvného tlaku, zníženie krvného sodíku, zníženie hladiny chloridu v krvi, zvýšenie hladiny osteokalcínu, zníženie hematokritu, zníženie hemoglobínu, zvýšenie pečeňových enzýmov	

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Toxicita lieku, pád, tepelné popáleniny	
--	--	--	---	--

Popis vybratých nežiaducich reakcií

Poruchy oka a nervového systému

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní u pacientov súbežne liečených karbamazepínom a eslikarbazepín acetátom sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky: diplopia (11,4 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 2,4 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom), abnormality koordinácie (6,7 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 2,7 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom) a závraty (30,0 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 11,5 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom), pozri časť 4.5.

Interval PR

Užívanie eslikarbazepín acetátu súvisí s predĺžením intervalu PR. Môže to spôsobovať nežiaduce účinky súvisiace s predĺžením intervalu PR (napr. AV blokáda, synkopa, bradykardia).

Skupinovo špecifické nežiaduce reakcie

Počas placebom kontrolovaných skúšaní v programe na liečbu epilepsie eslikarbazepín acetátom sa nevyskytli zriedkavé nežiaduce reakcie ako depresia kostnej drene, anafylaktické reakcie, systémový lupus erythematosus alebo závažné srdcové arytmie. Pri liečbe oxkarbazepínom však boli hlásené. Z tohto dôvodu nemožno vylúčiť ich výskyt pri liečbe eslikarbazepín acetátom.

U pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili štrukturálne podobnými antiepileptickými liekmi karbamazepínom a oxkarbazepínom, bol hlásený pokles minerálnej hustoty kostí, osteopénia, osteoporóza a zlomeniny.

Pediatrická populácia

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov vo veku od 2 do 18 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (238 pacientov liečených eslikarbazepín acetátom a 189 placebom) sa u 35,7 % pacientov liečených eslikarbazepín acetátom a 19 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšími nežiaducimi reakciami v skupine liečenej eslikarbazepín acetátom boli diplopia (5,0 %), ospalosť (8,0 %) a vracanie (4,6 %).

Profil nežiaducich reakcií je vo všeobecnosti podobný u všetkých vekových skupín. Vo vekovej skupine od 6 do 11 rokov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami pozorovanými u viac než dvoch pacientov liečených eslikarbazepín acetátom diplopia (9,5 %), ospalosť (7,4 %), závrat (6,3 %), kŕče (6,3 %) a nauzea (3,2 %); vo vekovej skupine od 12 do 18 rokov ospalosť (7,4 %), vracanie (4,2 %), diplopia (3,2 %) a únava (3,2 %). Bezpečnosť Zebinixu u detí vo veku 6 rokov a mladších nebola doteraz stanovená.

Profil bezpečnosti eslikarbazepín acetátu bol medzi dospelými a pediatrickými pacientami vo všeobecnosti podobný, s výnimkou nepokoja (časté, 1,3 %) a abdominálnych bolestí (časté, 2,1 %), ktoré sa vyskytovali častejšie u detí ako u dospelých. Závrat, ospalosť, vertigo, asténia, poruchy chôdze, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy, rozmazané videnie, hnačka, vyrážky a hyponatriémia boli menej časté u detí ako u dospelých. Alergická dermatitída (menej časté, 0,8 %) sa hlásila iba v pediatrickej populácii.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrickej populácie získané z otvorených predĺžených období štúdie fázy III boli v súlade so známym profilom bezpečnosti lieku a nenašli sa žiadne nové riziká.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky pozorované po predávkovaní eslikarbazepín acetátom sa primárne spájajú s centrálnym nervovým systémom (napr. záchvaty všetkých typov, status epilepticus) a poruchami srdca (napr. srdcová arytmia). Nie je známe špecifické antidotum. Je potrebné podávať vhodnú symptomatickú a podpornú liečbu. V prípade potreby odstránenia metabolitov eslikarbazepín acetátu je účinným prostriedkom hemodialýza (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, deriváty karboxamidu, ATC kód: N03AF04

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus účinku eslikarbazepín acetátu nie je známy. Avšak elektrofyziológické štúdie in vitro naznačujú, že eslikarbazepín acetát a jeho metabolity stabilizujú inaktívovaný stav elektrosenzitívnych sodíkových kanálov a tak bránia návratu do aktívovaného stavu, pričom sa zabráni opakovaným neuronálnym impulzom.

Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepín acetát a jeho aktívne metabolity zabránili vzniku záchvatov na neklinických modeloch, preto sa predpokladá antikonvulzívna účinok u ľudí. Farmakologická aktivita eslikarbazepín acetátu sa u ľudí primárne realizuje prostredníctvom jeho aktívneho metabolitu.

Klinická účinnosť

Dospelí pacienti

Účinnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby sa preukázala vo fáze III v štyroch dvojito zaslepených placebom kontrolovaných klinických skúšaniach na 1 703 randomizovaných dospelých pacientoch s čiastočnou epilepsiou, ktorá nereagovala na liečbu jedným až tromi súbežne podávanými antiepileptikami. Počas týchto skúšaní sa oxkarbazepín a felbamát nemohli používať súčasne. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 400 mg (iba v skúšaniach -301 a -302), 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne. Počas udržiavacieho 12-týždňov trvajúceho obdobia bol eslikarbazepín acetát 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne signifikantne účinnejší ako placebo v znížení frekvencie epileptických záchvatov. Percentuálny podiel probandov s ≥ 50 % znížením frekvencie záchvatov (1 581 analyzovaných pacientov) vo fáze III skúšania bol 19,3 % u placeba, 20,8 % u eslikarbazepín acetátu 400 mg, 30,5 % u eslikarbazepín acetátu 800 mg a 35,3 % u eslikarbazepín acetátu 1 200 mg denne.

Účinnosť eslikarbazepín acetátu ako monoterapie sa preukázala v dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej (karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním) štúdiu, ktorá zahŕňala 815 randomizovaných dospelých pacientov s novodiagnostikovanými parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg jedenkrát denne. Dávky aktívneho komparátora, karbamazepínu s riadeným uvoľňovaním, boli 200 mg, 400 mg a 600 mg dvakrát denne. Všetci jedinci boli randomizovaní na najnižšiu hladinu dávky a len pri výskyte epileptického záchvatu sa dávka zvýšila na ďalšiu hladinu. Z 815 randomizovaných pacientov sa 401 pacientov liečilo eslikarbazepín acetátom jedenkrát denne [271 pacientov (67,6 %)] zostalo na dávke 800 mg, 70 pacientov (17,5 %) zostalo na dávke 1 200 mg a 60 pacientov (15,0 %) sa

liečilo 1 600 mg]. V analýze primárnej účinnosti, v ktorej sa pacienti, ktorí prerušili liečbu, považovali za neodpovedajúcich na liečbu, sa počas 26-týždňového obdobia vyhodnocovania klasifikovalo bez epileptických záchvatov 71,1 % jedincov v skupine s eslikarbazepín acetátom a 75,6 % v skupine s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (priemerný rozdiel rizika -4,28 %, 95 %-ný interval spoľahlivosti: [-10,30; 1,74]. Účinok liečby pozorovaný počas 26-týždňového obdobia vyhodnocovania sa udržal počas 1 roku liečby u 64,7 % jedincov s eslikarbazepín acetátom a 70,3 % jedincov s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním klasifikovaných bez epileptických záchvatov (priemerný rozdiel rizika -5,46 %, 95 %-ný interval spoľahlivosti: [-11,88; 0,97]. V analýze zlyhania liečby (riziko výskytu epileptického záchvatu) zakladajúcej sa na analýze času do vzniku príhody (Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regresia) bol Kaplanov-Meierov odhad rizika výskytu epileptického záchvatu na konci vyhodnocovacieho obdobia 0,06 pre karbamazepín a 0,12 pre eslikarbazepín acetát a na konci 1. roka s dodatočne zvýšeným rizikom na 0,11 pre karbamazepín a 0,19 pre eslikarbazepín acetát ($p = 0,0002$).

Po 1 roku bola pravdepodobnosť prerušenia liečby buď z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií alebo chýbajúcej účinnosti 0,26 pre eslikarbazepín acetát a 0,21 pre karbamazepín s riadeným uvoľňovaním. Účinnosť eslikarbazepín acetátu pri prechode na monoterapiu sa vyhodnocovala v 2 dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách u 365 dospelých pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 1 200 mg a 1 600 mg jedenkrát denne. Miery stavu bez epileptických záchvatov počas celej 10-týždňovej monoterapie boli 7,6 % (1 600 mg) a 8,3 % (1 200 mg) v jednej štúdii a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhej štúdii, v uvedenom poradí.

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u starších pacientov sa hodnotili v jednej nekontrolovanej štúdii trvajúcej 26 týždňov, zahrňujúcej 72 starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov). Údaje ukazujú, že výskyt nežiaducich reakcií je u tejto populácie (65,3 %) podobný, ako u celkovej populácie zahrnutej v dvojito zaslepených štúdiách epilepsie (66,8 %). Najčastejšie jednotlivé nežiaduce reakcie boli závrat (12,5 % jedincov), ospalosť (9,7 %), únava, kŕče a hyponatriémia (každý 8,3 %), nazofaryngitída (6,9 %) a infekcia horných dýchacích ciest (5,6 %). Celkom 50 z týchto 72 jedincov, ktorí začali štúdiu, dokončilo 26 týždňové obdobie liečby, čo zodpovedá miere retencie 69,4 % (pozri časť 4.2 pre informácie o použití u starších pacientov). K dispozícii sú iba obmedzené údaje o režime monoterapie u populácie starších pacientov. S eslikarbazepín acetátom v monoterapii sa liečilo len niekoľko jedincov ($N = 27$) vo veku nad 65 rokov.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u detí sa hodnotili v jednej štúdii II. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 6 do 16 rokov ($N = 123$) a v jednej štúdii III. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 2 do 18 rokov ($N = 304$). Obe štúdie boli dvojito zaslepené a placebom kontrolované štúdie s udržiavacím obdobím 8 týždňov (štúdia 208) a 12 týždňov (štúdia 305), v uvedenom poradí. Štúdia 208 zahŕňala 2 dodatočné, pokračujúce, dlhodobé, otvorené predĺžené obdobia (1 rok v II. časti a 2 roky v III. časti) a štúdia 305 zahŕňala 4 dodatočné, pokračujúce, dlhodobé, otvorené predĺžené obdobia (1 rok v II, III a IV časti a 2 roky v V. časti). Eslikarbazepín acetát sa skúšal v dávkach 20 a 30 mg/kg/deň až do maximálnej dávky 1 200 mg/deň. Cieľová dávka bola 30 mg/kg/deň v štúdii 208 a 20 mg/kg/deň v štúdii 305. Dávky sa mohli upraviť v závislosti od znášanlivosti a odpovede na liečbu.

V dvojito zaslepenom období štúdie II. fázy bolo vyhodnotenie účinnosti sekundárnym cieľom. Priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov od začiatocnej hodnoty do udržiavacieho obdobia bolo významne ($p < 0,001$) vyššie s eslikarbazepín acetátom (-34,8 %) v porovnaní s placebom (-13,8 %). 42 pacientov (50,6 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s 10 pacientami (25,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu (≥ 50 % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za výsledok významný rozdiel ($p = 0,009$).

V dvojito zaslepenom období štúdie III. fázy sa priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov s eslikarbazepín acetátom (-18,1 % oproti začiatkovej hodnote) odlišovali od placeba (-8,6 % oproti začiatkovej hodnote), avšak rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,2490$). 41 pacientov (30,6 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní so 40 pacientami (31,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu (≥ 50 % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za výsledok nevýznamný rozdiel ($p = 0,9017$). *Post-hoc* analýzy podskupín pre štúdiu III. fázy sa previedli podľa vekových skupín a nad 6 rokov ako aj podľa dávok. U detí starších ako 6 rokov odpovedalo na liečbu 36 pacientov (35,0 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s 29 pacientami (30,2 %) v skupine s placebom ($p = 0,4759$) a priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bolo vyššie v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s placebom (-24,4 % oproti -10,5 %), avšak rozdiel 13,9 % nebol štatisticky významný ($p = 0,1040$). V štúdiu 305 bolo spolu 39 % pacientov titrovaných až na maximálnu možnú dávku (30 mg/kg/deň). Spomedzi týchto pacientov a pri vylúčení pacientov vo veku 6 rokov a mladších, odpovedalo na liečbu 14 (48,3 %) a 11 (30,6 %) pacientov v skupine s eslikarbazepín acetátom a s placebom, v uvedenom poradí ($p = 0,1514$). Aj keď robustnosť týchto *post-hoc* analýz podskupín je obmedzená, údaje naznačujú zvýšenie sily účinku závislé od veku a dávky.

V pokračujúcom 1-ročnom otvorenom predĺženom období (II. časť) štúdie III. fázy (súbor ITT $N = 225$) bola celková miera pacientov odpovedajúcich na liečbu 46,7 % (stabilne zvyšujúca sa z 44,9 % (1. -4. týždeň) na 57,5 % (> 40. týždeň)). Celkový medián štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bol 6,1 (znižujúci sa zo 7,0 (1. -4. týždeň) na 4,0 (> 40. týždeň), ktorý viedol k mediánu relatívnej zmeny v porovnaní so začiatkovým obdobím -46,7 %). Medián relatívnej zmeny bol vyšší v predchádzajúcej skupine s placebom (-51,4 %) ako v prechádzajúcej skupine s ESL (-40,4 %). Podiel pacientov s exacerbáciou (zvýšenie o ≥ 25 %) v porovnaní so začiatkovým obdobím bol 14,2 %.

V pokračujúcich 3 otvorených predĺžených obdobiach (súbor ITT $N = 148$) bola celková miera pacientov odpovedajúcich na liečbu 26,6 % pri porovnaní so začiatkovou hodnotou III. - V. časti (t.j. posledné 4 týždne II. časti). Celkový medián štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bol 2,4 (vedúci k mediánu relatívnej zmeny v porovnaní so začiatkovým obdobím III. -V. časti -22,9 %). Celkový medián relatívneho zníženia v I. časti bol vyšší u pacientov liečených ESL (-25,8 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (-16,4 %). Celkový podiel pacientov s exacerbáciou (zvýšenie o ≥ 25 %) v porovnaní so začiatkovými hodnotami III. - V. časti bol 25,7 %.

Zo 183 pacientov ktorí dokončili I. a II časť štúdie bolo 152 pacientov zaradených do III. časti. Z týchto pacientov dostávalo počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie 65 pacientov ESL a 87 pacientov dostávalo placebo. 14 pacientov (9,2 %) dokončilo otvorené obdobie liečby s ESL až do V. časti. Najčastejším dôvodom odstúpenia počas ktorejkoľvek časti štúdie bola požiadavka sponzora štúdie (30 pacientov v III. časti [19,7 % pacientov, ktorí vstúpili do III. časti], 9 vo IV. časti [9,6 % pacientov, ktorí vstúpili do IV. časti] a 43 v V. časti [64,2 % pacientov, ktorí vstúpili do V. časti]).

S ohľadom na obmedzenia otvorených, nekontrolovaných údajov sa v otvorených častiach štúdie dlhodobá odpoveď na eslikarbazepín acetát celkovo udržala.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zebinixom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe epilepsie s parciálnymi záchvatmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Eslikarbazepín acetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostávajú hladiny eslikarbazepín acetátu v plazme pod limitom kvantifikácie. $C_{\max}$ eslikarbazepínu sa

dosiahne 2 až 3 h po dávke (t_{max}). Biologická dostupnosť sa považuje za vysokú, pretože množstvo metabolitov získaných z moču je viac ako 90% dávky eslikarbazepín acetátu.

Biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) eslikarbazepínu podávaného perorálne ako rozdrvená tableta zmiešaná s jablkovým pyré a vodou je porovnateľná s biologickou dostupnosťou celej tablety.

Distribúcia

Eslikarbazepín sa relatívne málo viaže na proteíny plazmy (< 40 %), bez závislosti na koncentrácii. Štúdie *in vitro* poukázali na fakt, že väzba na plazmatické proteíny nebola relevantne ovplyvnená prítomnosťou warfarínu, diazepamu, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu. Väzba warfarínu, diazepamu, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu nebola signifikantne ovplyvnená prítomnosťou eslikarbazepínu.

Biotransformácia

Eslikarbazepín acetát sa pri prvom prechode rýchlo a extenzívne transformuje hydrolytickým metabolizmom na svoj hlavný aktívny metabolit eslikarbazepín. Rovnovážnu koncentráciu v plazme dosiahne 4 až 5 dní pri dávkovaní jedenkrát denne v súlade s efektívnym polčasom 20 – 24 h. V skúšaniach so zdravými jedincami bol polčas eslikarbazepínu 10 – 20 h, u epileptických dospelých pacientov 13 – 20 h. Menej významnými metabolitmi v plazme sú R-likarbazepín a oxkarbazepín, ktoré vykazujú aktivitu a konjugáty kyseliny glukurónovej s eslikarbazepín acetátom, eslikarbazepínom, R-likarbazepínom a oxkarbazepínom.

Eslikarbazepín acetát neovplyvňuje svoj vlastný metabolizmus ani klírens.

Eslikarbazepín je slabý induktor CYP3A4 a má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19 (ako je uvedené v časti 4.5).

Pri štúdiách s eslikarbazepínom na čerstvých ľudských hepatocytoch bola pozorovaná mierna indukcia glukuronidácie sprostredkovanej UGT1A1.

Eliminácia

Metabolity eslikarbazepín acetátu sa eliminujú zo systémového obehu primárne renálnym vylučovaním v nezmenenej forme alebo vo forme glukuronidovaných konjugátov. Celkovo eslikarbazepín a jeho glukuronid tvoria viac ako 90% celkových metabolitov vylúčených močom, približne dve tretiny v nezmenenej forme a jednu tretinu vo forme konjugátu glukuronidu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepín acetátu u zdravých jedincov a pacientov je lineárna a závislá na dávke v rozmedzí 400 – 1 200 mg.

Starší pacienti (viac ako 65 rokov)

Farmakokinetický profil eslikarbazepín acetátu u starších pacientov s klírens kreatinínu > 60 ml/min nie je ovplyvnený (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Metabolity eslikarbazepín acetátu sa eliminujú primárne zo systémového obehu obličkami. Klinické skúšanie u dospelých pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek poukázalo na fakt, že klírens závisí od funkcie obličiek. Dospelým pacientom a deťom starším ako 6 rokov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min sa počas liečby Zebinixom odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2). U detí vo veku od 2 do 6 rokov sa používanie eslikarbazepín acetátu neodporúča. V tomto veku vnútorná aktivita eliminačného procesu ešte nedozrela.

Hemodialýza odstraňuje z plazmy metabolity eslikarbazepín acetátu.

Porucha funkcie pečene

Po viacnásobných perorálnych dávkach sa u zdravých jedincov a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene vyhodnocovala farmakokinetika a metabolizmus eslikarbazepín acetátu. Mierna porucha funkcie pečene neovplyvnila farmakokinetiku eslikarbazepín acetátu. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 4.2). U pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie pečene sa vyhodnotenie farmakokinetiky eslikarbazepín acetátu nerealizovalo.

Pohlavie

Štúdie na zdravých jedincoch a pacientoch ukázali, že pohlavie jedincov neovplyvňuje farmakokinetiku eslikarbazepín acetátu.

Pediatrická populácia

Podobne ako u dospelých sa eslikarbazepín acetát extenzívne premieňa na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostávajú hladiny eslikarbazepín acetátu v plazme pod limitom kvantifikácie. $C_{\max}$ eslikarbazepínu sa dosiahne 2 až 3 h po dávke ($t_{\max}$). Ukázalo sa, že telesná hmotnosť má vplyv na distribučný objem a klírens. Okrem toho nebolo možné vylúčiť vplyv veku nezávisle od telesnej hmotnosti na klírens eslikarbazepín acetátu, a to hlavne u najmladšej vekovej skupiny (2-6 rokov).

Deti vo veku 6 rokov a mladšie

Populačné farmakokinetické údaje ukazujú, že v podskupine detí vo veku od 2 do 6 rokov sú na dosiahnutie expozícií zodpovedajúcich terapeutickým dávkam 20 a 30 mg/kg/deň u detí starších ako 6 rokov potrebné dávky 27,5 mg/kg/deň a 40 mg/kg/deň.

Deti staršie ako 6 rokov

Populačné farmakokinetické údaje ukazujú podobnú expozíciu eslikarbazepín acetátu pri dávke 20 a 30 mg/kg/deň u detí starších ako 6 rokov a u dospelých s dávkou 800 a 1 200 mg eslikarbazepín acetátu raz denne, v uvedenom poradí (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie pozorované v štúdiách na zvieratách sa vyskytovali pri expozíciách výrazne nižších ako sú klinické expozície eslikarbazepínu (hlavný a farmakologicky aktívny metabolit eslikarbazepín acetátu). Preto nebolo na základe komparatívnej expozície stanovené bezpečnostné rozpätie.

Pozoroval sa dôkaz nefrotoxicity v skúšaniach toxicity po opakovaných dávkach na potkanoch, ale nepozoroval sa v skúšaniach s myšami alebo psami, čo je v súlade s exacerbáciou spontánnej chronickej progresívnej nefropatie u týchto druhov.

V klinických skúšaniach toxicity po opakovaných dávkach u myší a potkanov sa pozorovala centrilobulárna hypertrofia pečene a zvýšený výskyt tumorov pečene u myší, pričom tieto nálezy sú v súlade s indukciou hepatálnych mikrozomálnych enzýmov, čo je efekt, ktorý sa nepozoroval u pacientov, ktorí dostávali eslikarbazepín acetát.

Štúdie na mladých zvieratách

V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní u mladých psov bol profil toxicity porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých zvierat. V 10-mesačnej štúdiu sa u samic dostávajúcej vysoké dávky a pri hladinách expozície nižších, ako sú klinické hladiny expozície eslikarbazepínu u detí, pozorovali zníženia minerálnej hustoty kostí, veľkosti kostí a/alebo minerálnej hustoty kostí lumbálnych stavcov a/alebo femuru.

Štúdie genotoxicity s eslikarbazepín acetátom nenaznačujú žiadne osobitné riziká pre ľudí.

U samic potkanov sa pozorovali poruchy fertility. Zníženia počtu implantácií a živých plodov pozorované v štúdiu fertility u myší môžu tiež naznačovať účinky na samičiu fertilitu, avšak počty žltých teliesok sa nevyhodnocovali. Eslikarbazepín acetát nebol teratogénny u potkanov ani králikov, ale spôsoboval kostrové abnormality u myší. Pri dávkach toxických pre matku v štúdiách embryotoxicity u myší, potkanov a králikov sa pozorovala oneskorená osifikácia, znížená hmotnosť plodov a zvýšenie výskytu menších kostrových a viscerálnych anomalíí. V peri/postnatálnych štúdiách u myší a potkanov sa pozorovalo oneskorenie sexuálneho vývoja generácie F1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Povidón K 29/32
Sodná soľ kroskarmelózy
Magneziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkovo/hliníkové blistery alebo PVC/hliníkové blistry v papierových škatuliach so 7, 14 alebo 28 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BIAL - Portela & C^a, SA
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugalsko
tel.: +351 22 986 61 00

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/514/001-006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríl 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. január 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 600 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 600 mg eslikarbazepín acetátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele, podlhovasté tablety s označením „ESL 600“ na jednej strane a ryhou na druhej strane, s dĺžkou 17,3 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zebinix je indikovaný ako:

- monoterapia pri liečbe parciálnych epileptických záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých s novodiagnostikovanou epilepsiou,
- prídavná liečba dospelým, dospievajúcim a deťom starším ako 6 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Zebinix sa môže užívať ako monoterapia alebo sa môže pridať k existujúcej antikonvulzívnej liečbe. Odporúčaná začiatková dávka je 400 mg raz denne. Po jednom alebo dvoch týždňoch treba dávku zvýšiť na 800 mg raz denne. Dávku možno zvýšiť až na 1 200 mg jedenkrát denne podľa individuálnej odpovede na liečbu. U niektorých pacientov užívajúcich režim monoterapie môže byť prínosná dávka 1 600 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (viac ako 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u starších pacientov pod podmienkou, že nemajú poruchu funkcie obličiek. Z dôvodu veľmi obmedzených údajov týkajúcich sa režimu monoterapie s 1 600 mg u starších pacientov sa táto dávka u tejto populácie neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov a detí starších ako 6 rokov s poruchou funkcie obličiek je nutné podávať lieky opatrne a ich dávka sa musí upraviť podľa klírensu kreatinínu (CL_{CR}) nasledovným spôsobom:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: dávku nie je potrebné upraviť
- $CL_{CR} 30$ -60 ml/min: začiatková dávka je 200 mg (alebo 5 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) raz denne alebo 400 mg (alebo 10 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) každý druhý deň počas 2 týždňov

- a následne pokračovať dávkou 400 mg (alebo 10 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) jedenkrát denne. Podľa individuálnej odpovede môže byť dávka zvýšená.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: kvôli nedostatočným údajom sa liek neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku.

U pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie pečene sa nerealizovalo vyhodnotenie farmakokinetiky eslikarbazepín acetátu (pozri časti 4.4 a 5.2) a preto sa používanie u týchto pacientov neodporúča.

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 6 rokov

Odporúčaná začiatková dávka je 10 mg/kg raz denne. Dávka sa má zvyšovať v týždňových alebo dvojtýždňových intervaloch o 10 mg/kg/deň až do 30 mg/kg/deň, na základe individuálnej odpovede. Maximálna dávka je 1 200 mg raz denne (pozri časť 5.1).

Deti s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg

Deťom s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac sa má podávať rovnaká dávka ako dospelým.

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepín acetátu u detí vo veku 6 rokov a mladších neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Zebinix sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celú tabletu, sa tablety môžu tesne pred použitím rozdrviť a zmiešať s vodou alebo mäkkým jedlom, ako je jablkové pyré, a podať perorálne.

Prechod na inú liekovú formu

Na základe údajov porovnávajúcich biologickú dostupnosť tabliet a suspenzie je možný prechod pacientov z jednej formy na druhú.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, iné deriváty karboxamidu (napr. karbamazepín, oxkarbazepín) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Atrioventrikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné myšlienky

U pacientov s rôznymi indikáciami, ktorí sa liečili antiepileptikami, boli hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaní s antiepileptickými liekmi poukázala na malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri použití eslikarbazepín acetátu. Preto je vhodné sledovať pacientov, či sa u nich nevyskytujú príznaky suicidálnych myšlienok a správania, pričom sa musí posúdiť vhodná liečba. Ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok a správania, pacienti (a ich ošetrojúci personál) majú vyhľadať lekársku pomoc.

Poruchy nervového systému

Použitie eslikarbazepín acetátu môže byť spojené s niektorými nežiaducimi účinkami na centrálny nervový systém, ako napríklad závrat a ospalosť, ktoré sa môžu zhoršovať náhodným poranením.

Iné upozornenia a opatrenia

Odporúča sa vysadiť liečbu Zebinix postupne, aby sa minimalizovala možnosť zvýšenia frekvencie epileptických záchvatov.

Kožné reakcie

Počas klinických skúšaní sa vyskytli kožné vyrážky u 1,2 % z celkového počtu pacientov s epilepsiou, ktorí boli liečení Zebinixom. U pacientov užívajúcich Zebinix sa hlásili prípady urtikárie a angioedému. Angioedém v súvislosti s precitlivosťou/anafylaktickou reakciou spojenou s edémom hrtana môže byť smrteľný. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky precitlivenosti, musí sa liečba eslikarbazepín acetátom okamžite ukončiť a má sa začať alternatívna liečba.

V rámci skúseností s liečbou Zebinixom po uvedení lieku na trh sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARS) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní je potrebné pacientov poučiť o prejavoch a príznakoch a dôkladnom sledovaní kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky naznačujúce takéto reakcie, liečba Zebinixom sa musí okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby). Ak sa u pacientov vyvinú takéto reakcie, liečba Zebinixom sa u týchto pacientov už nikdy nesmie opätovne začať.

Alela HLA-B* 1502 – u thajskej a čínskej (Han) populácie a iných pacientoch ázijského pôvodu

Bolo preukázané, že HLA-B* 1502 u pacientov thajského a čínskeho (Han) pôvodu úzko súvisí s rizikom výskytu závažných kožných reakcií pri liečbe karbamazepínom známych ako Stevens-Johnsonov syndróm (SJS). Chemická štruktúra eslikarbazepín acetátu je podobná štruktúre karbamazepínu a je možné, že pacienti, ktorí sú HLA-B*1502-pozitívni, môžu byť po liečbe eslikarbazepín acetátom tiež vystavení riziku SJS. Prevalencia nosičov HLA-B*1502 je u čínskej populácie Han a u thajskej populácie okolo 10 %. Z tohto dôvodu vždy, ak to je možné, je nutné podrobiť týchto jedincov ešte pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými liečivami skríningu na výskyt tejto alely. U pacientov tohto etnického pôvodu, u ktorých je test na alelu HLA-B*1502 pozitívny, treba zvážiť, či použitie eslikarbazepín acetátu prinesie väčší úžitok ako riziká.

Vzhľadom na prevalenciu tejto alely u iných ázijských populácií (napr. u Filipíncov a Malajzijčanov je to vyše 15 %) je nutné uvážiť genetické testovanie rizikovej populácie na prítomnosť HLA-B*1502.

Alela HLA-A*3101- u populácie európskeho a japonského pôvodu

Existujú niektoré údaje, ktoré poukazujú na možnosť, že HLA-A*3101 je spojená so zvýšeným rizikom karbamazepínom vyvolaného nežiaduceho kožného účinku vrátane Stevens-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej vyrážky s eozinofiliou (DRESS) alebo menej závažnej akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) a makulopapulárnej vyrážky u ľudí európskeho pôvodu a u Japoncov.

Výskyt alely HLA-A*3101 ďalekosiahlo variuje medzi etnickými populáciami. Alela HLA-A*3101 má v európskej populácii prevalenciu 2-5 % a v japonskej populácii okolo 10 %.

Prítomnosť alely HLA-A*3101 môže zvýšiť riziko karbamazepínom vyvolaných kožných reakcií (väčšinou menej závažných) u počínajúc 5 % všeobecnej populácie až po 26 % subjektov európskeho pôvodu, hoci jej absencia môže toto riziko zredukovať z 5,0 % na 3,8 %.

Zatiaľ nie je dostatok údajov, ktoré by podporili odporúčanie skríningu na HLA-A*3101 pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými zlúčeninami.

Ak sa u pacientov s európskymi predkami alebo japonského pôvodu zistí pozitívny výsledok testu na alelu HLA-A*3101, je nutné uvážiť, či použitie karbamazepínu alebo chemicky príbuzných zlúčenín prinesie väčší úžitok ako riziká.

Hyponatriémia

1,5 % pacientov liečených Zebinixom hlásilo ako nežiaduci účinok hyponatriémiu. Hyponatriémia je vo väčšine prípadov asymptomatická, môžu ju však sprevádzať klinické príznaky, ako je zhoršenie záchvatov, zmätenosť, oslabenie vedomia. Frekvencia hyponatriémie sa zvyšovala so zvyšovaním dávky eslikarbazepín acetátu. Pacienti trpiaci ochorením obličiek vedúcim k hyponatriémii už pred liečbou alebo u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré samotné môžu spôsobovať hyponatriémiu (napr. diuretiká, dezmpresín, karbamazepín) sa musia vyšetriť na hladiny sodíka v sére pred a počas terapie eslikarbazepín acetátom. Hladiny sodíka v sére je takisto potrebné určovať pri výskyte klinických príznakov hyponatriémie. Okrem toho treba hladiny sodíka stanovovať aj pri bežných laboratórnych vyšetreniach. Ak sa rozvinie klinicky závažná hyponatriémia, musí sa ukončiť užívanie eslikarbazepín acetátu.

Interval PR

V klinických skúšaní s eslikarbazepín acetátom boli pozorované predĺženia intervalu PR. Opatrnosť je potrebná u pacientov s rôznymi zdravotnými stavmi (napr. nízke hladiny tyroxínu, abnormality prenosu nervových impulzov cez srdce) alebo pri súbežnom užívaní liekov, o ktorých je známe, že súvisia s predĺžením PR.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je nutné podávať liek opatrne a jeho dávka sa musí upraviť podľa klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2). U pacientov s $CL_{CR} < 30$ ml/min sa užívanie neodporúča s ohľadom na nedostatočné údaje.

Porucha funkcie pečene

S ohľadom na obmedzené klinické údaje u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a chýbajúce farmakokinetické a klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je pri užívaní eslikarbazepín acetátu potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a užívanie eslikarbazepín acetátu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Eslikarbazepín acetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín, ktorý sa eliminuje predovšetkým glukuronidáciou. *In vitro* eslikarbazepín je slabý induktor CYP3A4 a UDP-glukuronyl transferáz. Eslikarbazepín *in vivo* preukázal indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú hlavne metabolizmom prostredníctvom CYP3A4 (napr. Simvastatín). Preto je v prípade súbežného podávania liekov metabolizovaných najmä prostredníctvom CYP3A4 s eslikarbazepín acetátom nutné zvýšiť ich dávkovanie. *In vivo* eslikarbazepín môže mať indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú konjugáciou prostredníctvom UDP-glukuronyltransferázy. Na začiatku liečby alebo pri ukončovaní liečby Zebinixom alebo pri zmene dávky môže trvať 2 až 3 týždne, kým sa dosiahne nová hladina enzýmovej aktivity. Toto časové zdržanie sa musí zohľadňovať pri používaní Zebinixu tesne pred alebo v kombinácii s inými liekmi, ktoré si vyžadujú úpravu dávky pri súbežnom podávaní so Zebinixom. Eslikarbazepín má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19. Preto môže dochádzať

k interakciám pri súbežnom podávaní vysokých dávok eslikarbazepín acetátu s liekmi, ktoré sa metabolizujú predovšetkým prostredníctvom CYP2C19 (napr. Fenytoín).

Interakcie s inými antiepileptikami

Karbamazepín

V štúdiách na zdravých jedincoch malo súbežné podávanie 800 mg eslikarbazepín acetátu raz denne a 400 mg karbamazepínu dva razy denne za následok priemerné zníženie expozície aktívnemu metabolitu eslikarbazepínu o 32 %, ktoré s veľkou pravdepodobnosťou spôsobila indukcia glukuronidácie. V expozícii karbamazepínu alebo jeho metabolitu karbamazepín-epoxidu neboli zaznamenané žiadne zmeny. Pri súbežnom podávaní eslikarbazepín acetátu s karbamazepínom môže byť nutné v závislosti od individuálnej reakcie zvýšiť dávkovanie eslikarbazepín acetátu. Výsledky skúšaní na pacientoch ukázali, že súbežná liečba zvyšuje riziko nasledujúcich nežiaducich reakcií: diplopia, abnormálna koordinácia, a závrat. Nemožno vylúčiť ani riziko ďalších špecifických nežiaducich reakcií, spôsobených súbežným podávaním karbamazepínu a eslikarbazepín acetátu.

Fenytoín

Výsledky klinického skúšania na zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávaný eslikarbazepín acetát 1 200 mg jedenkrát denne a fenytoín, poukazujú na priemerné zníženie expozície aktívnemu metabolitu, eslikarbazepínu, o 31 – 33 %, ktoré je pravdepodobne spôsobené indukciou glukuronidácie a priemerné zvýšenie expozície fenytoínu o 31 – 35 %, ktoré je pravdepodobne spôsobené inhibíciou CYP2C19. V závislosti na individuálnej odpovedi bude možno potrebné dávku eslikarbazepín acetátu zvýšiť a dávku fenytoínu znížiť.

Lamotrigín

Hlavnou metabolickou dráhou pre eslikarbazepín a lamotrigín je glukuronidácia, a preto sa predpokladajú interakcie. Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch s eslikarbazepín acetátom 1 200 mg jedenkrát denne sa preukázala len minimálna priemerná farmakokinetická interakcia (expozícia lamotrigínu sa znížila o 15 %) medzi eslikarbazepín acetátom a lamotrigínom, a preto nie je potrebná úprava dávky. S ohľadom na interindividuálne rozdiely však tento účinok môže byť u niektorých jedincov klinicky významný.

Topiramát

Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávaný eslikarbazepín acetát 1 200 mg jedenkrát denne a topiramát, sa nezistila významná zmena expozície eslikarbazepínu, ale zistilo sa zníženie expozície topiramátu o 18 %, ktoré bola pravdepodobne spôsobené zníženou biologickou dostupnosťou topiramátu. Nie je potrebná zmena dávky.

Valproát a levetiracetam

Farmakokinetická analýza súboru pacientov v rámci štúdie III. fázy u epileptických dospelých pacientov naznačila, že súbežné podávanie s valproátom a levetiracetamom neovplyvnilo expozíciu eslikarbazepínu, ale toto pozorovanie nebolo verifikované konvenčnými interakčnými štúdiami.

Oxkarbazepín

Súbežné používanie eslikarbazepín acetátu s oxkarbazepínom sa neodporúča, pretože to môže spôsobiť nadmernú expozíciu aktívnych metabolitov.

Iné lieky

Perorálne antikoncepčné prípravky

Podávanie eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne ženám, ktoré zároveň používali kombinovanú perorálnu antikoncepciu poukázalo na zníženie systémovej expozície levonorgestrelu priemerne o 37 % a etinylestradiolu priemerne o 42 %, čo bolo pravdepodobne spôsobené indukciou CYP3A4. Preto musia ženy vo fertilnom veku počas liečby Zebinixom a ďalej až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby používať vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Simvastatín

Štúdia na zdravých jedincoch ukázala, že v prípade súbežného podávania simvastatínu a eslikarbazepín acetátu 800 mg raz denne došlo k priemernému poklesu systémovej expozície simvastatínu o 50 %, ktorá bola pravdepodobne spôsobená indukciou CYP3A4. V prípade súbežného užívania simvastatínu a eslikarbazepínu môže byť nutné zvýšiť dávkovanie simvastatínu.

Rosuvastatín

Pri súbežnom podávaní s eslikarbazepín acetátom raz denne došlo zníženiu systémovej expozície u zdravých jedincov priemerne o 36-39 %. Mechanizmus tohto zníženia nie je známy. Môže byť však dôsledkom rušenia transportnej aktivity rosuvastatínu, a to buď samotnej aktivity alebo v kombinácii s indukciou jeho metabolizmu. Keďže je vzťah medzi expozíciou a aktivitou liečiva nejasný, odporúča sa monitorovať odpoveď na liečbu (napr. hladinu cholesterolu).

Warfarín

Súbežné podávanie eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne a warfarínu poukázalo na malé (23 %), ale štatisticky významné zníženie expozície S-warfarínu. Nezistil sa žiaden vplyv na farmakokinetiku R-warfarínu ani na koaguláciu. S ohľadom na interindividuálne rozdiely v interakcii si však osobitnú pozornosť vyžaduje monitorovanie INR v prvých týždňoch po nasadení alebo ukončení súbežnej terapie s warfarínom a eslikarbazepín acetátom.

Digoxín

Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch nebol dokázaný efekt eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne na farmakokinetiku digoxínu, čo poukazuje na fakt, že eslikarbazepín acetát nemá vplyv na transportný P-glykoproteín.

Inhibitory monoamínooxidázy (IMAO)

Na základe štrukturálnej podobnosti eslikarbazepín acetátu s tricyklickými antidepresívami je interakcia medzi eslikarbazepín acetátom a IMAO teoreticky možná.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Riziko súvisiace s epilepsiou a antiepileptikami vo všeobecnosti

Zistilo sa, že u potomstva žien s epilepsiou používajúcich antiepileptickú terapiu je výskyt malformácií dvoj- až trojnásobne vyšší ako je približne 3 % výskyt v celkovej populácii. Najčastejšie je hlásený rászštep pery, srdcovocievne malformácie a poruchy vývinu chrbtice. Všetky ženy fertilmom veku užívajúce antiepileptickú terapiu, hlavne ženy plánujúce tehotenstvo a tehotné ženy, majú byť poučené medicínskym špecialistom ohľadne možného rizika pre plod spôsobeného záchvatmi aj antiepileptickou terapiou. Treba sa vyhnúť náhlemu prerušeniu terapie antiepileptikom, pretože to môže spôsobiť záchvaty, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj pre nenarodené dieťa. Pri liečbe epilepsie počas gravidity sa vždy, keď to je možné, uprednostňuje monoterapia, pretože použitie viacerých antiepileptík sa môže v závislosti od použitých antiepileptík spájať s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia.

U detí matiek s epilepsiou používajúcich antiepileptickú terapiu sa pozorovali neurologické vývojové poruchy. Pre eslikarbazepín nie sú k dispozícii žiadne údaje o tomto riziku.

Ženy vo fertilmom veku a antikoncepcia

Ženy vo fertilmom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby eslikarbazepín acetátom. Eslikarbazepín acetát nepriaznivo ovplyvňuje pôsobenie perorálnej antikoncepcie. Preto je potrebné používať alternatívnu, efektívnu a bezpečnú metódu antikoncepcie počas liečby a až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby. Ženy vo fertilmom veku majú byť poučené ohľadne používania iných účinných antikoncepčných metód. Má sa používať aspoň jedna účinná

antikoncepčná metóda (ako je vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplňujúce formy antikoncepcie, vrátane bariérovej metódy. Pri voľbe antikoncepčnej metódy sa majú v jednotlivých prípadoch vyhodnotiť individuálne okolnosti pacientky.

Riziko súvisiace s eslikarbazepín acetátom

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití eslikarbazepín acetátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri Fertilita časť 5.3). Riziko pre ľudí (vrátane veľkých vrodených malformácií, neurologických vývojových porúch a iných toxických reprodukčných účinkov) nie je známe.

Eslikarbazepín acetát sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ sa po dôkladnom vyhodnotení vhodných alternatívnych možností liečby nepovažuje prínos za prevažujúci riziko.

Ak ženy dostávajúce eslikarbazepín acetát otehotnejú alebo plánujú otehotnieť, použitie Zebinixu treba starostlivo prehodnotiť. Treba podávať minimálne účinné dávky a vždy, ak je to možné, treba preferovať monoterapiu, aspoň počas prvých troch mesiacov gravidity. Pacientky treba poučiť o možnosti zvýšenia rizika malformácií a ponúknuť im možnosť predpôrodného skríningu.

Monitorovanie a prevencia

Antiepileptiká môžu prispievať k nedostatku kyseliny listovej, jednej z možných príčin abnormalít plodu. Pred a počas gravidity sa odporúča prijímať výživové doplnky s kyselinou listovou. Pretože účinnosť takýchto výživových doplnkov nie je potvrdená, špecifickú predpôrodnú diagnostiku možno ponúknuť aj ženám prijímajúcim výživové doplnky s kyselinou listovou.

U novorodenca

U novorodencov boli hlásené poruchy krvácania spôsobené antiepileptikami. Ako preventívne opatrenie treba podávať vitamín K1 v posledných týždňoch gravidity a tiež novorodencovi.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eslikarbazepín acetát vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie eslikarbazepínu do materského mlieka. Pretože riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť, dojčenie sa má počas liečby eslikarbazepín acetátom prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch eslikarbazepín acetátu na ľudskú fertilitu. Štúdie na zvieratách ukázali poruchy fertility po podaní eslikarbazepín acetátu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zebinix má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektorí pacienti môžu mať príznaky ako závraty, ospalosť alebo poruchy zraku, najmä na začiatku liečby. Preto je potrebné upozorniť pacientov, že ich fyzické a/alebo psychické schopnosti, ktoré sú potrebné pri obsluhu strojov alebo vedení motorových vozidiel môžu byť ovplyvnené a odporučiť pacientom nevykonávať takéto činnosti, kým sa nedokáže, že ich schopnosť vykonávať tieto aktivity nie je obmedzená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách (prídavnej liečby a monoterapiou) sa eslikarbazepín acetátom liečilo 2 434 pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (1 983 dospelých pacientov a 451 pediatrických pacientov) a u 51 % z týchto pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie.

Nežiaduce účinky mali zvyčajne miernu až stredne závažnú intenzitu a vyskytovali sa najmä počas prvých týždňov liečby eslikarbazepín acetátom.

Riziká zistené u Zebinixu boli prevažne skupinovo špecifické a od dávky závislé nežiaduce účinky. Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovaných klinických štúdiách prídavnej liečby s dospelými epileptickými pacientmi a v aktívne kontrolovanej štúdii monoterapie porovnávajúcej eslikarbazepín acetát s karbamezepínom s riadeným uvoľňovaním, boli závraty, ospalosť, bolesť hlavy a nauzea. Väčšina nežiaducich reakcií bola zaznamenaná u < 3 % jedincov v každej liečebnej skupine.

V rámci skúseností s liečbou Zebinixom po uvedení lieku na trh sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARS) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie súvisiace s eslikarbazepín acetátom zistené v klinických štúdiách a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke nižšie.

Na zoradenie nežiaducich účinkov bola použitá nasledujúca konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa počas liečby a súvisiace so Zebinixom zaznamenané počas klinických štúdií a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	Trombocytopénia, leukopénia
Poruchy imunitného systému			Alergia	
Poruchy endokrinného systému			Hypotyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy		Hyponatriémia, znížená chuť do jedla	Nerovnováha elektrolytov, dehydratácia, hypochlorémia	Syndróm inadekvátnej sekrécie ADH s prejavmi a príznakmi letargie, nevoľnosti, závratu, zníženej osmolality v sére (krvi), vracania, bolesti hlavy, stavu zmätenosti alebo iných neurologických prejavov a príznakov

Psychické poruchy		Nespavosť	Psychotické poruchy, apatia, depresia, nervozita, nepokoj, podráždenosť, poruchy pozornosti/hyperaktivita, zmätenosť, zmeny nálady, plač, psychomotorické spomalenie, úzkosť	
Poruchy nervového systému	Závrat, ospanlivosť	Bolesti hlavy, poruchy pozornosti, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy	Zhoršenie koordinácie pohybov, poruchy pamäte, amnézia, hypersomnia, sedácia, afázia, dyzestézia, dystónia, letargia, poruchy čuchu, cerebelárny syndróm, kŕče, periférna neuropatia, nystagmus, poruchy reči, dysartria, pocity pálenia, parestézia, migréna	
Poruchy oka		Diplopia, rozmazané videnie	Poruchy zraku, oscilopsia, binokulárne poruchy pohybu očí, hyperémia očí	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Hypoakúzia, tinitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie, bradykardia	
Poruchy ciev			Hypertenzia (vrátane hypertenznej krízy), hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenanie, periférny chlad	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Epistaxa, bolesť v hrudi	

Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie, hnačka	Zápcha, dyspepsia, gastritída, abdominálne bolesti, sucho v ústach, abdominálny dyskomfort, nafúknutie brucha, gingivitída, meléna, bolesti zubov	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest			Ochorenia pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážky	Alopécia, suchá pokožka, hyperhydróza, erytém, ochorenia pokožky, pruritus, alergická dermatitída	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, reakcia na liečivo s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), angioedém, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Myalgia, poruchy metabolizmu kostí, svalová slabosť, bolesť v končatinách	
Poruchy obličiek a močových ciest			Infekcia močových ciest	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava, poruchy chôdze, asténia	Nepokoj, pocit chladu, periférny edém	

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast telesnej hmotnosti	Zníženie krvného tlaku, pokles hmotnosti, zvýšenie krvného tlaku, zníženie krvného sodíku, zníženie hladiny chloridu v krvi, zvýšenie hladiny osteokalcínu, zníženie hematokritu, zníženie hemoglobínu, zvýšenie pečeňových enzýmov	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Toxicita lieku, pád, tepelné popáleniny	

Popis vybratých nežiaducich reakcií

Poruchy oka a nervového systému

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní u pacientov súbežne liečených karbamazepínom a eslikarbazepín acetátom sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky: diplopia (11,4 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 2,4 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom), abnormality koordinácie (6,7 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 2,7 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom) a závraty (30,0 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 11,5 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom), pozri časť 4.5.

Interval PR

Užívanie eslikarbazepín acetátu súvisí s predĺžením intervalu PR. Môže to spôsobovať nežiaduce účinky súvisiace s predĺžením intervalu PR (napr. AV blokáda, synkopa, bradykardia).

Skupinovo špecifické nežiaduce reakcie

Počas placebom kontrolovaných skúšaní v programe na liečbu epilepsie eslikarbazepín acetátom sa nevyskytli zriedkavé nežiaduce reakcie ako depresia kostnej drene, anafylaktické reakcie, systémový lupus erythematosus alebo závažné srdcové arytmie. Pri liečbe oxkarbazepínom však boli hlásené. Z tohto dôvodu nemožno vylúčiť ich výskyt pri liečbe eslikarbazepín acetátom.

U pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili štrukturálne podobnými antiepileptickými liekmi karbamazepínom a oxkarbazepínom, bol hlásený pokles minerálnej hustoty kostí, osteopénia, osteoporóza a zlomeniny.

Pediatrická populácia

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov vo veku od 2 do 18 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (238 pacientov liečených eslikarbazepín acetátom a 189 placebom) sa u 35,7 % pacientov liečených eslikarbazepín acetátom a 19 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšími nežiaducimi reakciami v skupine liečenej eslikarbazepín acetátom boli diplopia (5,0 %), ospalosť (8,0 %) a vracanie (4,6 %).

Profil nežiaducich reakcií je vo všeobecnosti podobný u všetkých vekových skupín. Vo vekovej skupine od 6 do 11 rokov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami pozorovanými u viac než dvoch pacientov liečených eslikarbazepín acetátom diplopia (9,5 %), ospalosť (7,4 %), závrat (6,3 %),

kŕče (6,3 %) a nauzea (3,2 %); vo vekovej skupine od 12 do 18 rokov ospalivosť (7,4 %), vracanie (4,2 %), diplopia (3,2 %) a únava (3,2 %). Bezpečnosť Zebinixu u detí vo veku 6 rokov a mladších nebola doteraz stanovená.

Profil bezpečnosti eslikarbazepín acetátu bol medzi dospelými a pediatrickými pacientami vo všeobecnosti podobný, s výnimkou nepokoja (časté, 1,3 %) a abdominálnych bolestí (časté, 2,1 %), ktoré sa vyskytovali častejšie u detí ako u dospelých. Závrat, ospalivosť, vertigo, asténia, poruchy chôdze, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy, rozmazané videnie, hnačka, vyrážky a hyponatriémia boli menej časté u detí ako u dospelých. Alergická dermatitída (menej časté, 0,8 %) sa hlásila iba v pediatrickej populácii.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrickej populácie získané z otvorených predĺžených období štúdie fázy III boli v súlade so známym profilom bezpečnosti lieku a nenašli sa žiadne nové riziká.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky pozorované po predávkovaní eslikarbazepín acetátom sa primárne spájajú s centrálnym nervovým systémom (napr. záchvaty všetkých typov, status epilepticus) a poruchami srdca (napr. srdcová arytmia). Nie je známe špecifické antidotum. Je potrebné podávať vhodnú symptomatickú a podpornú liečbu. V prípade potreby odstránenia metabolitov eslikarbazepín acetátu je účinným prostriedkom hemodialýza (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, deriváty karboxamidu, ATC kód: N03AF04

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus účinku eslikarbazepín acetátu nie je známy. Avšak elektrofyziologické štúdie in vitro naznačujú, že eslikarbazepín acetát a jeho metabolity stabilizujú inaktivovaný stav elektrosenzitívnych sodíkových kanálov a tak bránia návratu do aktivovaného stavu, pričom sa zabráni opakovaným neuronálnym impulzom.

Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepín acetát a jeho aktívne metabolity zabránili vzniku záchvatov na neklinických modeloch, preto sa predpokladá antikonvulzívna účinok u ľudí. Farmakologická aktivita eslikarbazepín acetátu sa u ľudí primárne realizuje prostredníctvom jeho aktívneho metabolitu.

Klinická účinnosť

Dospelí pacienti

Účinnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby sa preukázala vo fáze III v štyroch dvojito zaslepených placebom kontrolovaných klinických skúšaniach na 1 703 randomizovaných dospelých pacientoch s čiastočnou epilepsiou, ktorá nereagovala na liečbu jedným až tromi súbežne podávanými antiepileptikami. Počas týchto skúšaní sa oxkarbazepín a felbamát nemohli používať súčasne. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 400 mg (iba v skúšaniach -301 a -302), 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne. Počas udržiavacieho 12-týždňov trvajúceho obdobia bol eslikarbazepín

acetát 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne signifikantne účinnejší ako placebo v znížení frekvencie epileptických záchvatov. Percentuálny podiel probandov s ≥ 50 % znížením frekvencie záchvatov (1 581 analyzovaných pacientov) vo fáze III skúšania bol 19,3 % u placebo, 20,8 % u eslikarbazepín acetátu 400 mg, 30,5 % u eslikarbazepín acetátu 800 mg a 35,3 % u eslikarbazepín acetátu 1 200 mg denne.

Účinnosť eslikarbazepín acetátu ako monoterapie sa preukázala v dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej (karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním) štúdií, ktorá zahŕňala 815 randomizovaných dospelých pacientov s novodiagnostikovanými parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg jedenkrát denne. Dávky aktívneho komparátora, karbamazepínu s riadeným uvoľňovaním, boli 200 mg, 400 mg a 600 mg dvakrát denne. Všetci jedinci boli randomizovaní na najnižšiu hladinu dávky a len pri výskyte epileptického záchvatu sa dávka zvýšila na ďalšiu hladinu. Z 815 randomizovaných pacientov sa 401 pacientov liečilo eslikarbazepín acetátom jedenkrát denne [271 pacientov (67,6 %) zostalo na dávke 800 mg, 70 pacientov (17,5 %) zostalo na dávke 1 200 mg a 60 pacientov (15,0 %) sa liečilo 1 600 mg]. V analýze primárnej účinnosti, v ktorej sa pacienti, ktorí prerušili liečbu, považovali za neodpovedajúcich na liečbu, sa počas 26-týždňového obdobia vyhodnocovania klasifikovalo bez epileptických záchvatov 71,1 % jedincov v skupine s eslikarbazepín acetátom a 75,6 % v skupine s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (priemerný rozdiel rizika -4,28 %, 95 %-ný interval spoľahlivosti: [-10,30; 1,74]. Účinok liečby pozorovaný počas 26-týždňového obdobia vyhodnocovania sa udržal počas 1 roku liečby u 64,7 % jedincov s eslikarbazepín acetátom a 70,3 % jedincov s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním klasifikovaných bez epileptických záchvatov (priemerný rozdiel rizika -5,46 %, 95 %-ný interval spoľahlivosti: [-11,88; 0,97]. V analýze zlyhania liečby (riziko výskytu epileptického záchvatu) zakladajúcej sa na analýze času do vzniku príhody (Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regresia) bol Kaplanov-Meierov odhad rizika výskytu epileptického záchvatu na konci vyhodnocovacieho obdobia 0,06 pre karbamazepín a 0,12 pre eslikarbazepín acetát a na konci 1. roka s dodatočne zvýšeným rizikom na 0,11 pre karbamazepín a 0,19 pre eslikarbazepín acetát ($p = 0,0002$).

Po 1 roku bola pravdepodobnosť prerušenia liečby buď z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií alebo chýbajúcej účinnosti 0,26 pre eslikarbazepín acetát a 0,21 pre karbamazepín s riadeným uvoľňovaním. Účinnosť eslikarbazepín acetátu pri prechode na monoterapiu sa vyhodnocovala v 2 dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách u 365 dospelých pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 1 200 mg a 1 600 mg jedenkrát denne. Miery stavu bez epileptických záchvatov počas celej 10-týždňovej monoterapie boli 7,6 % (1 600 mg) a 8,3 % (1 200 mg) v jednej štúdií a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhej štúdií, v uvedenom poradí.

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u starších pacientov sa hodnotili v jednej nekontrolovanej štúdií trvajúcej 26 týždňov, zahrňujúcej 72 starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov). Údaje ukazujú, že výskyt nežiaducich reakcií je u tejto populácie (65,3 %) podobný, ako u celkovej populácie zahrnutej v dvojito zaslepených štúdiách epilepsie (66,8 %). Najčastejšie jednotlivé nežiaduce reakcie boli závrat (12,5 % jedincov), ospalosť (9,7 %), únava, kŕče a hyponatriémia (každý 8,3 %), nazofaryngitída (6,9 %) a infekcia horných dýchacích ciest (5,6 %). Celkom 50 z týchto 72 jedincov, ktorí začali štúdiu, dokončilo 26 týždňové obdobie liečby, čo zodpovedá miere retencie 69,4 % (pozri časť 4.2 pre informácie o použití u starších pacientov). K dispozícii sú iba obmedzené údaje o režime monoterapie u populácie starších pacientov. S eslikarbazepín acetátom v monoterapii sa liečilo len niekoľko jedincov ($N = 27$) vo veku nad 65 rokov.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u detí sa hodnotili v jednej štúdií II. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 6 do 16 rokov ($N = 123$) a v jednej štúdií III. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 2 do 18 rokov ($N = 304$). Obe štúdie boli dvojito zaslepené a placebom kontrolované štúdie s udržiavacím obdobím 8 týždňov (štúdia 208) a 12 týždňov (štúdia

305), v uvedenom poradí. Štúdia 208 zahŕňala 2 dodatočné, pokračujúce, dlhodobé, otvorené predĺžené obdobia (1 rok v II. časti a 2 roky v III. časti) a štúdia 305 zahŕňala 4 dodatočné, pokračujúce, dlhodobé, otvorené predĺžené obdobia (1 rok v II, III a IV časti a 2 roky v V. časti). Eslikarbazepín acetát sa skúšal v dávkach 20 a 30 mg/kg/deň až do maximálnej dávky 1 200 mg/deň. Cieľová dávka bola 30 mg/kg/deň v štúdiu 208 a 20 mg/kg/deň v štúdiu 305. Dávky sa mohli upraviť v závislosti od znášanlivosti a odpovede na liečbu.

V dvojito zaslepenom období štúdie II. fázy bolo vyhodnotenie účinnosti sekundárnym cieľom. Priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov od začiatocnej hodnoty do udržiavacieho obdobia bolo významne ($p < 0,001$) vyššie s eslikarbazepín acetátom (-34,8 %) v porovnaní s placebom (-13,8 %). 42 pacientov (50,6 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s 10 pacientami (25,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu (≥ 50 % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za výsledok významný rozdiel ($p = 0,009$).

V dvojito zaslepenom období štúdie III. fázy sa priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov s eslikarbazepín acetátom (-18,1 % oproti začiatocnej hodnote) odlišovali od placeba (-8,6 % oproti začiatocnej hodnote), avšak rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,2490$). 41 pacientov (30,6 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní so 40 pacientami (31,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu (≥ 50 % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za výsledok nevýznamný rozdiel ($p = 0,9017$). *Post-hoc* analýzy podskupín pre štúdiu III. fázy sa previedli podľa vekových skupín a nad 6 rokov ako aj podľa dávok. U detí starších ako 6 rokov odpovedalo na liečbu 36 pacientov (35,0 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s 29 pacientami (30,2 %) v skupine s placebom ($p = 0,4759$) a priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bolo vyššie v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s placebom (-24,4 % oproti -10,5 %), avšak rozdiel 13,9 % nebol štatisticky významný ($p = 0,1040$). V štúdiu 305 bolo spolu 39 % pacientov titrovaných až na maximálnu možnú dávku (30 mg/kg/deň). Spomedzi týchto pacientov a pri vylúčení pacientov vo veku 6 rokov a mladších, odpovedalo na liečbu 14 (48,3 %) a 11 (30,6 %) pacientov v skupine s eslikarbazepín acetátom a s placebom, v uvedenom poradí ($p = 0,1514$). Aj keď robustnosť týchto *post-hoc* analýz podskupín je obmedzená, údaje naznačujú zvýšenie sily účinku závislé od veku a dávky.

V pokračujúcom 1-ročnom otvorenom predĺženom období (II. časť) štúdie III. fázy (súbor ITT $N = 225$) bola celková miera pacientov odpovedajúcich na liečbu 46,7 % (stabilne zvyšujúca sa z 44,9 % (1. -4. týždeň) na 57,5 % (> 40. týždeň)). Celkový medián štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bol 6,1 (znižujúci sa zo 7,0 (1. -4. týždeň) na 4,0 (> 40. týždeň), ktorý viedol k mediánu relatívnej zmeny v porovnaní so začiatočným obdobím -46,7 %). Medián relatívnej zmeny bol vyšší v predchádzajúcej skupine s placebom (-51,4 %) ako v prechádzajúcej skupine s ESL (-40,4 %). Podiel pacientov s exacerbáciou (zvýšenie o ≥ 25 %) v porovnaní so začiatočným obdobím bol 14,2 %.

V pokračujúcich 3 otvorených predĺžených obdobiach (súbor ITT $N = 148$) bola celková miera pacientov odpovedajúcich na liečbu 26,6 % pri porovnaní so začiatočnou hodnotou III. - V. časti (t.j. posledné 4 týždne II. časti). Celkový medián štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bol 2,4 (vedúci k mediánu relatívnej zmeny v porovnaní so začiatočným obdobím III. - V. časti -22,9 %). Celkový medián relatívneho zníženia v I. časti bol vyšší u pacientov liečených ESL (-25,8 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (-16,4 %). Celkový podiel pacientov s exacerbáciou (zvýšenie o ≥ 25 %) v porovnaní so začiatočnými hodnotami III. - V. časti bol 25,7 %.

Zo 183 pacientov ktorí dokončili I. a II časť štúdie bolo 152 pacientov zaradených do III. časti. Z týchto pacientov dostávalo počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie 65 pacientov ESL a 87 pacientov dostávalo placebo. 14 pacientov (9,2 %) dokončilo otvorené obdobie liečby s ESL až do V. časti. Najčastejším dôvodom odstúpenia počas ktorejkoľvek časti štúdie bola požiadavka sponzora štúdie (30 pacientov v III. časti [19,7 % pacientov, ktorí vstúpili do III. časti], 9 vo IV. časti

[9,6 % pacientov, ktorí vstúpili do IV. časti] a 43 v V. časti [64,2 % pacientov, ktorí vstúpili do V. časti]).

S ohľadom na obmedzenia otvorených, nekontrolovaných údajov sa v otvorených častiach štúdie dlhodobá odpoveď na eslikarbazepín acetát celkovo udržala.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zebinixom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe epilepsie s parciálnymi záchvatmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Eslikarbazepín acetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostávajú hladiny eslikarbazepínu acetátu v plazme pod limitom kvantifikácie. C_{max} eslikarbazepínu sa dosiahne 2 až 3 h po dávke (t_{max}). Biologická dostupnosť sa považuje za vysokú, pretože množstvo metabolitov získaných z moču je viac ako 90% dávky eslikarbazepínu acetátu.

Biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) eslikarbazepínu podávaného perorálne ako rozdrvená tableta zmiešaná s jablkovým pyré a vodou je porovnateľná s biologickou dostupnosťou celej tablety.

Distribúcia

Eslikarbazepín sa relatívne málo viaže na proteíny plazmy (< 40 %), bez závislosti na koncentrácii. Štúdie *in vitro* poukázali na fakt, že väzba na plazmatické proteíny nebola relevantne ovplyvnená prítomnosťou warfarínu, diazepamu, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu. Väzba warfarínu, diazepamu, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu nebola signifikantne ovplyvnená prítomnosťou eslikarbazepínu.

Biotransformácia

Eslikarbazepín acetát sa pri prvom prechode rýchlo a extenzívne transformuje hydrolytickým metabolizmom na svoj hlavný aktívny metabolit eslikarbazepín. Rovnovážnu koncentráciu v plazme dosiahne 4 až 5 dní pri dávkovaní jedenkrát denne v súlade s efektívnym polčasom 20 – 24 h. V skúšaní so zdravými jedincami bol polčas eslikarbazepínu 10 – 20 h, u epileptických dospelých pacientov 13 – 20 h. Menej významnými metabolitmi v plazme sú R-likarbazepín a oxkarbazepín, ktoré vykazujú aktivitu a konjugáty kyseliny glukurónovej s eslikarbazepín acetátom, eslikarbazepínom, R-likarbazepínom a oxkarbazepínom.

Eslikarbazepín acetát neovplyvňuje svoj vlastný metabolizmus ani klírens.

Eslikarbazepín je slabý induktor CYP3A4 a má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19 (ako je uvedené v časti 4.5).

Pri štúdiách s eslikarbazepínom na čerstvých ľudských hepatocytoch bola pozorovaná mierna indukcia glukuronidácie sprostredkovanej UGT1A1.

Eliminácia

Metabolity eslikarbazepínu acetátu sa eliminujú zo systémového obehu primárne renálnym vylučovaním v nezmenenej forme alebo vo forme glukuronidovaných konjugátov. Celkovo eslikarbazepín a jeho glukuronid tvoria viac ako 90% celkových metabolitov vylúčených močom, približne dve tretiny v nezmenenej forme a jednu tretinu vo forme konjugátu glukuronidu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepín acetátu u zdravých jedincov a pacientov je lineárna a závislá na dávke v rozmedzí 400 – 1 200 mg.

Starší pacienti (viac ako 65 rokov)

Farmakokinetický profil eslikarbazepín acetátu u starších pacientov s klírens kreatinínu > 60 ml/min nie je ovplyvnený (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Metabolity eslikarbazepín acetátu sa eliminujú primárne zo systémového obehu obličkami. Klinické skúšanie u dospelých pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek poukázalo na fakt, že klírens závisí od funkcie obličiek. Dospelým pacientom a deťom starším ako 6 rokov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min sa počas liečby Zebinixom odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2).

U detí vo veku od 2 do 6 rokov sa používanie eslikarbazepín acetátu neodporúča. V tomto veku vnútorná aktivita eliminačného procesu ešte nedozrela.

Hemodialýza odstraňuje z plazmy metabolity eslikarbazepín acetátu.

Porucha funkcie pečene

Po viacnásobných perorálnych dávkach sa u zdravých jedincov a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene vyhodnocovala farmakokinetika a metabolizmus eslikarbazepín acetátu. Mierna porucha funkcie pečene neovplyvnila farmakokinetiku eslikarbazepín acetátu. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 4.2).

U pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie pečene sa vyhodnotenie farmakokinetiky eslikarbazepín acetátu nerealizovalo.

Pohlavie

Štúdie na zdravých jedincoch a pacientoch ukázali, že pohlavie jedincov neovplyvňuje farmakokinetiku eslikarbazepín acetátu.

Pediatrická populácia

Podobne ako u dospelých sa eslikarbazepín acetát extenzívne premieňa na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostávajú hladiny eslikarbazepín acetátu v plazme pod limitom kvantifikácie. C_{max} eslikarbazepínu sa dosiahne 2 až 3 h po dávke (t_{max}). Ukázalo sa, že telesná hmotnosť má vplyv na distribučný objem a klírens. Okrem toho nebolo možné vylúčiť vplyv veku nezávisle od telesnej hmotnosti na klírens eslikarbazepín acetátu, a to hlavne u najmladšej vekovej skupiny (2-6 rokov).

Deti vo veku 6 rokov a mladšie

Populačné farmakokinetické údaje ukazujú, že v podskupine detí vo veku od 2 do 6 rokov sú na dosiahnutie expozícií zodpovedajúcich terapeutickým dávkam 20 a 30 mg/kg/deň u detí starších ako 6 rokov potrebné dávky 27,5 mg/kg/deň a 40 mg/kg/deň.

Deti staršie ako 6 rokov

Populačné farmakokinetické údaje ukazujú podobnú expozíciu eslikarbazepín acetátu pri dávke 20 a 30 mg/kg/deň u detí starších ako 6 rokov a u dospelých s dávkou 800 a 1 200 mg eslikarbazepín acetátu raz denne, v uvedenom poradí (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie pozorované v štúdiách na zvieratách sa vyskytovali pri expozíciách výrazne nižších ako sú klinické expozície eslikarbazepínu (hlavný a farmakologicky aktívny metabolit eslikarbazepín acetátu). Preto nebolo na základe komparatívnej expozície stanovené bezpečnostné rozpätie.

Pozoroval sa dôkaz nefrotoxicity v skúšaní toxicity po opakovaných dávkach na potkanoch, ale nepozoroval sa v skúšaní s myšami alebo psami, čo je v súlade s exacerbáciou spontánnej chronickej progresívnej nefropatie u týchto druhov.

V klinických skúšaní toxicity po opakovaných dávkach u myší a potkanov sa pozorovala centrilobulárna hypertrofia pečene a zvýšený výskyt tumorov pečene u myší, pričom tieto nálezy sú v súlade s indukciou hepatálnych mikrozomálnych enzýmov, čo je efekt, ktorý sa nepozoroval u pacientov, ktorí dostávali eslikarbazepín acetát.

Štúdie na mladých zvieratách

V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní u mladých psov bol profil toxicity porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých zvierat. V 10-mesačnej štúdiu sa u samíc dostávajúcej vysoké dávky a pri hladinách expozície nižších, ako sú klinické hladiny expozície eslikarbazepínu u detí, pozorovali zníženia minerálnej hustoty kostí, veľkosti kostí a/alebo minerálnej hustoty kostí lumbálnych stavcov a/alebo femuru.

Štúdie genotoxicity s eslikarbazepín acetátom nenaznačujú žiadne osobitné riziká pre ľudí.

U samíc potkanov sa pozorovali poruchy fertility. Zníženia počtu implantácií a živých plodov pozorované v štúdiu fertility u myší môžu tiež naznačovať účinky na samičiu fertilitu, avšak počty žltých teliesok sa nevyhodnocovali. Eslikarbazepín acetát nebol teratogénny u potkanov ani králikov, ale spôsoboval kostrové abnormality u myší. Pri dávkach toxických pre matku v štúdiách embryotoxicity u myší, potkanov a králikov sa pozorovala oneskorená osifikácia, znížená hmotnosť plodov a zvýšenie výskytu menších kostrových a viscerálnych anomálií. V peri/postnatálnych štúdiách u myší a potkanov sa pozorovalo oneskorenie sexuálneho vývoja generácie F1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Povidón K 29/32
Sodná soľ kroskarmelózy
Magneziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkovo/hliníkové blistrer alebo PVC/hliníkové blistre v papierových škatuliach s 30 alebo 60 tabletami.

HDPE fľaše s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom v papierových škatuliach s 90 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/514/007-011

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríl 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. január 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 800 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 800 mg eslikarbazepín acetátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele, podlhovasté tablety s označením „ESL 800“ na jednej strane a ryhou na druhej strane, s dĺžkou 19 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zebinix je indikovaný ako:

- monoterapia pri liečbe parciálnych epileptických záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých s novodiagnostikovanou epilepsiou,
- prídavná liečba dospelým, dospievajúcim a deťom starším ako 6 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Zebinix sa môže užívať ako monoterapia alebo sa môže pridať k existujúcej antikonvulzívnej liečbe. Odporúčaná začiatková dávka je 400 mg raz denne. Po jednom alebo dvoch týždňoch treba dávku zvýšiť na 800 mg raz denne. Dávku možno zvýšiť až na 1 200 mg jedenkrát denne podľa individuálnej odpovede na liečbu. U niektorých pacientov užívajúcich režim monoterapie môže byť prínosná dávka 1 600 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (viac ako 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u starších pacientov pod podmienkou, že nemajú poruchu funkcie obličiek. Z dôvodu veľmi obmedzených údajov týkajúcich sa režimu monoterapie s 1 600 mg u starších pacientov sa táto dávka u tejto populácie neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov a detí starších ako 6 rokov s poruchou funkcie obličiek je nutné podávať lieky opatrne a ich dávka sa musí upraviť podľa klírensu kreatinínu (CL_{CR}) nasledovným spôsobom:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: dávku nie je potrebné upraviť
- $CL_{CR} 30$ -60 ml/min: začiatková dávka je 200 mg (alebo 5 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) raz denne alebo 400 mg (alebo 10 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) každý druhý deň počas 2 týždňov

- a následne pokračovať dávkou 400 mg (alebo 10 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) jedenkrát denne. Podľa individuálnej odpovede môže byť dávka zvýšená.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: kvôli nedostatočným údajom sa liek neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku.

U pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie pečene sa nerealizovalo vyhodnotenie farmakokinetiky eslikarbazepín acetátu (pozri časti 4.4 a 5.2) a preto sa používanie u týchto pacientov neodporúča.

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 6 rokov

Odporúčaná začiatková dávka je 10 mg/kg raz denne. Dávka sa má zvyšovať v týždňových alebo dvojtýždňových intervaloch o 10 mg/kg/deň až do 30 mg/kg/deň, na základe individuálnej odpovede. Maximálna dávka je 1 200 mg raz denne (pozri časť 5.1).

Deti s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg

Deťom s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac sa má podávať rovnaká dávka ako dospelým.

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepín acetátu u detí vo veku 6 rokov a mladších neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Zebinix sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celú tabletu, sa tablety môžu tesne pred použitím rozdrviť a zmiešať s vodou alebo mäkkým jedlom, ako je jablkové pyré, a podať perorálne.

Prechod na inú liekovú formu

Na základe údajov porovnávajúcich biologickú dostupnosť tabliet a suspenzie je možný prechod pacientov z jednej formy na druhú.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, iné deriváty karboxamidu (napr. karbamazepín, oxkarbazepín) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Atrioventrikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné myšlienky

U pacientov s rôznymi indikáciami, ktorí sa liečili antiepileptikami, boli hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaní s antiepileptickými liekmi poukázala na malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri použití eslikarbazepín acetátu. Preto je vhodné sledovať pacientov, či sa u nich nevyskytujú príznaky suicidálnych myšlienok a správania, pričom sa musí posúdiť vhodná liečba. Ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok a správania, pacienti (a ich ošetrojúci personál) majú vyhľadať lekársku pomoc.

Poruchy nervového systému

Použitie eslikarbazepín acetátu môže byť spojené s niektorými nežiaducimi účinkami na centrálny nervový systém, ako napríklad závrat a ospalosť, ktoré sa môžu zhoršovať náhodným poranením.

Iné upozornenia a opatrenia

Odporúča sa vysadiť liečbu Zebinix postupne, aby sa minimalizovala možnosť zvýšenia frekvencie epileptických záchvatov.

Kožné reakcie

Počas klinických skúšaní sa vyskytli kožné vyrážky u 1,2 % z celkového počtu pacientov s epilepsiou, ktorí boli liečení Zebinixom. U pacientov užívajúcich Zebinix sa hlásili prípady urtikárie a angioedému. Angioedém v súvislosti s precitlivosťou/anafylaktickou reakciou spojenou s edémom hrtana môže byť smrteľný. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky precitlivosti, musí sa liečba eslikarbazepín acetátom okamžite ukončiť a má sa začať alternatívna liečba.

V rámci skúseností s liečbou Zebinixom po uvedení lieku na trh sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARS) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní je potrebné pacientov poučiť o prejavoch a príznakoch a dôkladnom sledovaní kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky naznačujúce takéto reakcie, liečba Zebinixom sa musí okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby). Ak sa u pacientov vyvinú takéto reakcie, liečba Zebinixom sa u týchto pacientov už nikdy nesmie opätovne začať.

Alela HLA-B* 1502 – u thajskej a čínskej (Han) populácie a iných pacientoch ázijského pôvodu

Bolo preukázané, že HLA-B* 1502 u pacientov thajského a čínskeho (Han) pôvodu úzko súvisí s rizikom výskytu závažných kožných reakcií pri liečbe karbamazepínom známych ako Stevens-Johnsonov syndróm (SJS). Chemická štruktúra eslikarbazepín acetátu je podobná štruktúre karbamazepínu a je možné, že pacienti, ktorí sú HLA-B*1502-pozitívni, môžu byť po liečbe eslikarbazepín acetátom tiež vystavení riziku SJS. Prevalencia nosičov HLA-B*1502 je u čínskej populácie Han a u thajskej populácie okolo 10 %. Z tohto dôvodu vždy, ak to je možné, je nutné podrobiť týchto jedincov ešte pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými liečivami skríningu na výskyt tejto alely. U pacientov tohto etnického pôvodu, u ktorých je test na alelu HLA-B*1502 pozitívny, treba zvážiť, či použitie eslikarbazepín acetátu prinesie väčší úžitok ako riziká.

Vzhľadom na prevalenciu tejto alely u iných ázijských populácií (napr. u Filipíncov a Malajzijčanov je to vyše 15 %) je nutné uvážiť genetické testovanie rizikovej populácie na prítomnosť HLA-B*1502.

Alela HLA-A*3101- u populácie európskeho a japonského pôvodu

Existujú niektoré údaje, ktoré poukazujú na možnosť, že HLA-A*3101 je spojená so zvýšeným rizikom karbamazepínom vyvolaného nežiaduceho kožného účinku vrátane Stevens-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej vyrážky s eozinofiliou (DRESS) alebo menej závažnej akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) a makulopapulárnej vyrážky u ľudí európskeho pôvodu a u Japoncov.

Výskyt alely HLA-A*3101 ďalekosiahlo variuje medzi etnickými populáciami. Alela HLA-A*3101 má v európskej populácii prevalenciu 2-5 % a v japonskej populácii okolo 10 %.

Prítomnosť alely HLA-A*3101 môže zvýšiť riziko karbamazepínom vyvolaných kožných reakcií (väčšinou menej závažných) u počínajúc 5 % všeobecnej populácie až po 26 % subjektov európskeho pôvodu, hoci jej absencia môže toto riziko zredukovať z 5,0 % na 3,8 %.

Zatiaľ nie je dostatok údajov, ktoré by podporili odporúčanie skríningu na HLA-A*3101 pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými zlúčeninami.

Ak sa u pacientov s európskymi predkami alebo japonského pôvodu zistí pozitívny výsledok testu na alelu HLA-A*3101, je nutné uvážiť, či použitie karbamazepínu alebo chemicky príbuzných zlúčenín prinesie väčší úžitok ako riziká.

Hyponatriémia

1,5 % pacientov liečených Zebinixom hlásilo ako nežiaduci účinok hyponatriémiu. Hyponatriémia je vo väčšine prípadov asymptomatická, môžu ju však sprevádzať klinické príznaky, ako je zhoršenie záchvatov, zmätenosť, oslabenie vedomia. Frekvencia hyponatriémie sa zvyšovala so zvyšovaním dávky eslikarbazepín acetátu. Pacienti trpiaci ochorením obličiek vedúcim k hyponatriémii už pred liečbou alebo u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré samotné môžu spôsobovať hyponatriémiu (napr. diuretiká, dezmpresín, karbamazepín) sa musia vyšetriť na hladiny sodíka v sére pred a počas terapie eslikarbazepín acetátom. Hladiny sodíka v sére je takisto potrebné určovať pri výskyte klinických príznakov hyponatriémie. Okrem toho treba hladiny sodíka stanovovať aj pri bežných laboratórnych vyšetreniach. Ak sa rozvinie klinicky závažná hyponatriémia, musí sa ukončiť užívanie eslikarbazepín acetátu.

Interval PR

V klinických skúšaní s eslikarbazepín acetátom boli pozorované predĺženia intervalu PR. Opatrnosť je potrebná u pacientov s rôznymi zdravotnými stavmi (napr. nízke hladiny tyroxínu, abnormality prenosu nervových impulzov cez srdce) alebo pri súbežnom užívaní liekov, o ktorých je známe, že súvisia s predĺžením PR.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je nutné podávať liek opatrne a jeho dávka sa musí upraviť podľa klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2). U pacientov s $CL_{CR} < 30$ ml/min sa užívanie neodporúča s ohľadom na nedostatočné údaje.

Porucha funkcie pečene

S ohľadom na obmedzené klinické údaje u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a chýbajúce farmakokinetické a klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je pri užívaní eslikarbazepín acetátu potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a užívanie eslikarbazepín acetátu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Eslikarbazepín acetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín, ktorý sa eliminuje predovšetkým glukuronidáciou. *In vitro* eslikarbazepín je slabý induktor CYP3A4 a UDP-glukuronyl transferáz. Eslikarbazepín *in vivo* preukázal indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú hlavne metabolizmom prostredníctvom CYP3A4 (napr. Simvastatín). Preto je v prípade súbežného podávania liekov metabolizovaných najmä prostredníctvom CYP3A4 s eslikarbazepín acetátom nutné zvýšiť ich dávkovanie. *In vivo* eslikarbazepín môže mať indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú konjugáciou prostredníctvom UDP-glukuronyltransferázy. Na začiatku liečby alebo pri ukončovaní liečby Zebinixom alebo pri zmene dávky môže trvať 2 až 3 týždne, kým sa dosiahne nová hladina enzýmovej aktivity. Toto časové zdržanie sa musí zohľadňovať pri používaní Zebinixu tesne pred alebo v kombinácii s inými liekmi, ktoré si vyžadujú úpravu dávky pri súbežom podávaní so Zebinixom. Eslikarbazepín má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19. Preto môže dochádzať

k interakciám pri súbežnom podávaní vysokých dávok eslikarbazepín acetátu s liekmi, ktoré sa metabolizujú predovšetkým prostredníctvom CYP2C19 (napr. Fenytoín).

Interakcie s inými antiepileptikami

Karbamazepín

V štúdiách na zdravých jedincoch malo súbežné podávanie 800 mg eslikarbazepín acetátu raz denne a 400 mg karbamazepínu dva razy denne za následok priemerné zníženie expozície aktívnemu metabolitu eslikarbazepínu o 32 %, ktoré s veľkou pravdepodobnosťou spôsobila indukcia glukuronidácie. V expozícii karbamazepínu alebo jeho metabolitu karbamazepín-epoxidu neboli zaznamenané žiadne zmeny. Pri súbežnom podávaní eslikarbazepín acetátu s karbamazepínom môže byť nutné v závislosti od individuálnej reakcie zvýšiť dávkovanie eslikarbazepín acetátu. Výsledky skúšaní na pacientoch ukázali, že súbežná liečba zvyšuje riziko nasledujúcich nežiaducich reakcií: diplopia, abnormálna koordinácia, a závrat. Nemožno vylúčiť ani riziko ďalších špecifických nežiaducich reakcií, spôsobených súbežným podávaním karbamazepínu a eslikarbazepín acetátu.

Fenytoín

Výsledky klinického skúšania na zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávaný eslikarbazepín acetát 1 200 mg jedenkrát denne a fenytoín, poukazujú na priemerné zníženie expozície aktívnemu metabolitu, eslikarbazepínu, o 31 – 33 %, ktoré je pravdepodobne spôsobené indukciou glukuronidácie a priemerné zvýšenie expozície fenytoínu o 31 – 35 %, ktoré je pravdepodobne spôsobené inhibíciou CYP2C19. V závislosti na individuálnej odpovedi bude možno potrebné dávku eslikarbazepín acetátu zvýšiť a dávku fenytoínu znížiť.

Lamotrigín

Hlavnou metabolickou dráhou pre eslikarbazepín a lamotrigín je glukuronidácia, a preto sa predpokladajú interakcie. Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch s eslikarbazepín acetátom 1 200 mg jedenkrát denne sa preukázala len minimálna priemerná farmakokinetická interakcia (expozícia lamotrigínu sa znížila o 15 %) medzi eslikarbazepín acetátom a lamotrigínom, a preto nie je potrebná úprava dávky. S ohľadom na interindividuálne rozdiely však tento účinok môže byť u niektorých jedincov klinicky významný.

Topiramát

Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávaný eslikarbazepín acetát 1 200 mg jedenkrát denne a topiramát, sa nezistila významná zmena expozície eslikarbazepínu, ale zistilo sa zníženie expozície topiramátu o 18 %, ktoré bola pravdepodobne spôsobená zníženou biologickou dostupnosťou topiramátu. Nie je potrebná zmena dávky.

Valproát a levetiracetam

Farmakokinetická analýza súboru pacientov v rámci štúdie III. fázy u epileptických dospelých pacientov naznačila, že súbežné podávanie s valproátom a levetiracetamom neovplyvnilo expozíciu eslikarbazepínu, ale toto pozorovanie nebolo verifikované konvenčnými interakčnými štúdiami.

Oxkarbazepín

Súbežné používanie eslikarbazepín acetátu s oxkarbazepínom sa neodporúča, pretože to môže spôsobiť nadmernú expozíciu aktívnych metabolitov.

Iné lieky

Perorálne antikoncepčné prípravky

Podávanie eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne ženám, ktoré zároveň používali kombinovanú perorálnu antikoncepciu poukázalo na zníženie systémovej expozície levonorgestrelu priemerne o 37 % a etinylestradiolu priemerne o 42 %, čo bolo pravdepodobne spôsobené indukciou CYP3A4. Preto musia ženy vo fertilnom veku počas liečby Zebinixom a ďalej až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby používať vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Simvastatín

Štúdia na zdravých jedincoch ukázala, že v prípade súbežného podávania simvastatínu a eslikarbazepín acetátu 800 mg raz denne došlo k priemernému poklesu systémovej expozície simvastatínu o 50 %, ktorá bola pravdepodobne spôsobená indukciou CYP3A4. V prípade súbežného užívania simvastatínu a eslikarbazepínu môže byť nutné zvýšiť dávkovanie simvastatínu.

Rosuvastatín

Pri súbežnom podávaní s eslikarbazepín acetátom raz denne došlo zníženiu systémovej expozície u zdravých jedincov priemerne o 36-39 %. Mechanizmus tohto zníženia nie je známy. Môže byť však dôsledkom rušenia transportnej aktivity rosuvastatínu, a to buď samotnej aktivity alebo v kombinácii s indukciou jeho metabolizmu. Keďže je vzťah medzi expozíciou a aktivitou liečiva nejasný, odporúča sa monitorovať odpoveď na liečbu (napr. hladinu cholesterolu).

Warfarín

Súbežné podávanie eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne a warfarínu poukázalo na malé (23 %), ale štatisticky významné zníženie expozície S-warfarínu. Nezistil sa žiaden vplyv na farmakokinetiku R-warfarínu ani na koaguláciu. S ohľadom na interindividuálne rozdiely v interakcii si však osobitnú pozornosť vyžaduje monitorovanie INR v prvých týždňoch po nasadení alebo ukončení súbežnej terapie s warfarínom a eslikarbazepín acetátom.

Digoxín

Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch nebol dokázaný efekt eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne na farmakokinetiku digoxínu, čo poukazuje na fakt, že eslikarbazepín acetát nemá vplyv na transportný P-glykoproteín.

Inhibitory monoamín oxidázy (IMAO)

Na základe štrukturálnej podobnosti eslikarbazepín acetátu s tricyklickými antidepresívami je interakcia medzi eslikarbazepín acetátom a IMAO teoreticky možná.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Riziko súvisiace s epilepsiou a antiepileptikami vo všeobecnosti

Zistilo sa, že u potomstva žien s epilepsiou používajúcich antiepileptickú terapiu je výskyt malformácií dvoj- až trojnásobne vyšší ako je približne 3 % výskyt v celkovej populácii. Najčastejšie je hlásený rásťštep pery, srdcovocievne malformácie a poruchy vývinu chrbtice. Všetky ženy fertilmom veku užívajúce antiepileptickú terapiu, hlavne ženy plánujúce tehotenstvo a tehotné ženy, majú byť poučené medicínskym špecialistom ohľadne možného rizika pre plod spôsobeného záchvatmi aj antiepileptickou terapiou. Treba sa vyhnúť náhlemu prerušeniu terapie antiepileptikom, pretože to môže spôsobiť záchvaty, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj pre nenarodené dieťa. Pri liečbe epilepsie počas gravidity sa vždy, keď to je možné, uprednostňuje monoterapia, pretože použitie viacerých antiepileptík sa môže v závislosti od použitých antiepileptík spájať s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia.

U detí matiek s epilepsiou používajúcich antiepileptickú terapiu sa pozorovali neurologické vývojové poruchy. Pre eslikarbazepín nie sú k dispozícii žiadne údaje o tomto riziku.

Ženy vo fertilmom veku a antikoncepcia

Ženy vo fertilmom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby eslikarbazepín acetátom. Eslikarbazepín acetát nepriaznivo ovplyvňuje pôsobenie perorálnej antikoncepcie. Preto je potrebné používať alternatívnu, efektívnu a bezpečnú metódu antikoncepcie počas liečby a až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby. Ženy vo fertilmom veku majú byť poučené ohľadne používania iných účinných antikoncepčných metód. Má sa používať aspoň jedna účinná

antikoncepčná metóda (ako je vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplňujúce formy antikoncepcie, vrátane bariérovej metódy. Pri voľbe antikoncepčnej metódy sa majú v jednotlivých prípadoch vyhodnotiť individuálne okolnosti pacientky.

Riziko súvisiace s eslikarbazepín acetátom

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití eslikarbazepín acetátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri Fertilita časť 5.3). Riziko pre ľudí (vrátane veľkých vrodených malformácií, neurologických vývojových porúch a iných toxických reprodukčných účinkov) nie je známe.

Eslikarbazepín acetát sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ sa po dôkladnom vyhodnotení vhodných alternatívnych možností liečby nepovažuje prínos za prevažujúci riziko.

Ak ženy dostávajúce eslikarbazepín acetát otehotnejú alebo plánujú otehotnieť, použitie Zebinixu treba starostlivo prehodnotiť. Treba podávať minimálne účinné dávky a vždy, ak je to možné, treba preferovať monoterapiu, aspoň počas prvých troch mesiacov gravidity. Pacientky treba poučiť o možnosti zvýšenia rizika malformácií a ponúknuť im možnosť predpôrodného skríningu.

Monitorovanie a prevencia

Antiepileptiká môžu prispievať k nedostatku kyseliny listovej, jednej z možných príčin abnormalít plodu. Pred a počas gravidity sa odporúča prijímať výživové doplnky s kyselinou listovou. Pretože účinnosť takýchto výživových doplnkov nie je potvrdená, špecifickú predpôrodnú diagnostiku možno ponúknuť aj ženám prijímajúcim výživové doplnky s kyselinou listovou.

U novorodenca

U novorodencov boli hlásené poruchy krvácania spôsobené antiepileptikami. Ako preventívne opatrenie treba podávať vitamín K1 v posledných týždňoch gravidity a tiež novorodencovi.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eslikarbazepín acetát vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie eslikarbazepínu do materského mlieka. Pretože riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť, dojčenie sa má počas liečby eslikarbazepín acetátom prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch eslikarbazepín acetátu na ľudskú fertilitu. Štúdie na zvieratách ukázali poruchy fertility po podaní eslikarbazepín acetátu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zebinix má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektorí pacienti môžu mať príznaky ako závraty, ospalosť alebo poruchy zraku, najmä na začiatku liečby. Preto je potrebné upozorniť pacientov, že ich fyzické a/alebo psychické schopnosti, ktoré sú potrebné pri obsluhu strojov alebo vedení motorových vozidiel môžu byť ovplyvnené a odporučiť pacientom nevykonávať takéto činnosti, kým sa nedokáže, že ich schopnosť vykonávať tieto aktivity nie je obmedzená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách (prídavnej liečby a monoterapiou) sa eslikarbazepín acetátom liečilo 2 434 pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (1 983 dospelých pacientov a 451 pediatrických pacientov) a u 51 % z týchto pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie.

Nežiaduce účinky mali zvyčajne miernu až stredne závažnú intenzitu a vyskytovali sa najmä počas prvých týždňov liečby eslikarbazepín acetátom.

Riziká zistené u Zebinixu boli prevažne skupinovo špecifické a od dávky závislé nežiaduce účinky. Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovaných klinických štúdiách prídavnej liečby s dospelými epileptickými pacientmi a v aktívne kontrolovanej štúdii monoterapie porovnávajúcej eslikarbazepín acetát s karbamezepínom s riadeným uvoľňovaním, boli závraty, ospalosť, bolesť hlavy a nauzea. Väčšina nežiaducich reakcií bola zaznamenaná u < 3 % jedincov v každej liečebnej skupine.

V rámci skúseností s liečbou Zebinixom po uvedení lieku na trh sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARS) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie súvisiace s eslikarbazepín acetátom zistené v klinických štúdiách a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke nižšie.

Na zoradenie nežiaducich účinkov bola použitá nasledujúca konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa počas liečby a súvisiace so Zebinixom zaznamenané počas klinických štúdií a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	Trombocytopénia, leukopénia
Poruchy imunitného systému			Alergia	
Poruchy endokrinného systému			Hypotyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy		Hyponatriémia, znížená chuť do jedla	Nerovnováha elektrolytov, dehydratácia, hypochlorémia	Syndróm inadekvátnej sekrécie ADH s prejavmi a príznakmi letargie, nevoľnosti, závratu, zníženej osmolality v sére (krvi), vracania, bolesti hlavy, stavu zmätenosti alebo iných neurologických prejavov a príznakov

Psychické poruchy		Nespavosť	Psychotické poruchy, apatia, depresia, nervozita, nepokoj, podráždenosť, poruchy pozornosti/hyperaktivita, zmätenosť, zmeny nálady, plač, psychomotorické spomalenie, úzkosť	
Poruchy nervového systému	Závrat, ospalivosť	Bolesti hlavy, poruchy pozornosti, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy	Zhoršenie koordinácie pohybov, poruchy pamäte, amnézia, hypersomnia, sedácia, afázia, dyzestézia, dystónia, letargia, poruchy čuchu, cerebelárny syndróm, kŕče, periférna neuropatia, nystagmus, poruchy reči, dysartria, pocity pálenia, parestézia, migréna	
Poruchy oka		Diplopia, rozmazané videnie	Poruchy zraku, oscilopsia, binokulárne poruchy pohybu očí, hyperémia očí	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Hypoakúzia, tinitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie, bradykardia	
Poruchy ciev			Hypertenzia (vrátane hypertenznej krízy), hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenanie, periférny chlad	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Epistaxa, bolesť v hrudi	

Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie, hnačka	Zápcha, dyspepsia, gastritída, abdominálne bolesti, sucho v ústach, abdominálny dyskomfort, nafúknutie brucha, gingivitída, meléna, bolesti zubov	Pankreatitída
Poruchy pečene a žľových ciest			Ochorenia pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážky	Alopécia, suchá pokožka, hyperhydróza, erytém, ochorenia pokožky, pruritus, alergická dermatitída	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, reakcia na liečivo s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), angioedém, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Myalgia, poruchy metabolizmu kostí, svalová slabosť, bolesť v končatinách	
Poruchy obličiek a močových ciest			Infekcia močových ciest	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava, poruchy chôdze, asténia	Nepokoj, pocit chladu, periférny edém	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast telesnej hmotnosti	Zníženie krvného tlaku, pokles hmotnosti, zvýšenie krvného tlaku, zníženie krvného sodíku, zníženie hladiny chloridu v krvi, zvýšenie hladiny osteokalcínu, zníženie hematokritu, zníženie hemoglobínu, zvýšenie pečňových enzýmov	

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Toxicita lieku, pád, tepelné popáleniny	
---	--	--	--	--

Popis vybratých nežiaducich reakcií

Poruchy oka a nervového systému

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov súbežne liečených karbamazepínom a eslikarbazepín acetátom sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky: diplopia (11,4 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 2,4 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom), abnormality koordinácie (6,7 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 2,7 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom) a závraty (30,0 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 11,5 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom), pozri časť 4.5.

Interval PR

Užívanie eslikarbazepín acetátu súvisí s predĺžením intervalu PR. Môže to spôsobovať nežiaduce účinky súvisiace s predĺžením intervalu PR (napr. AV blokáda, synkopa, bradykardia).

Skupinovo špecifické nežiaduce reakcie

Počas placebom kontrolovaných skúšaní v programe na liečbu epilepsie eslikarbazepín acetátom sa nevyskytli zriedkavé nežiaduce reakcie ako depresia kostnej drene, anafylaktické reakcie, systémový lupus erythematosus alebo závažné srdcové arytmie. Pri liečbe oxkarbazepínom však boli hlásené. Z tohto dôvodu nemožno vylúčiť ich výskyt pri liečbe eslikarbazepín acetátom.

U pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili štrukturálne podobnými antiepileptickými liekmi karbamazepínom a oxkarbazepínom, bol hlásený pokles minerálnej hustoty kostí, osteopénia, osteoporóza a zlomeniny.

Pediatrická populácia

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov vo veku od 2 do 18 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (238 pacientov liečených eslikarbazepín acetátom a 189 placebom) sa u 35,7 % pacientov liečených eslikarbazepín acetátom a 19 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšími nežiaducimi reakciami v skupine liečenej eslikarbazepín acetátom boli diplopia (5,0 %), ospalosť (8,0 %) a vracanie (4,6 %).

Profil nežiaducich reakcií je vo všeobecnosti podobný u všetkých vekových skupín. Vo vekovej skupine od 6 do 11 rokov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami pozorovanými u viac než dvoch pacientov liečených eslikarbazepín acetátom diplopia (9,5 %), ospalosť (7,4 %), závrat (6,3 %), kŕče (6,3 %) a nauzea (3,2 %); vo vekovej skupine od 12 do 18 rokov ospalosť (7,4 %), vracanie (4,2 %), diplopia (3,2 %) a únava (3,2 %). Bezpečnosť Zebinixu u detí vo veku 6 rokov a mladších nebola doteraz stanovená.

Profil bezpečnosti eslikarbazepín acetátu bol medzi dospelými a pediatrickými pacientami vo všeobecnosti podobný, s výnimkou nepokoja (časté, 1,3 %) a abdominálnych bolestí (časté, 2,1 %), ktoré sa vyskytovali častejšie u detí ako u dospelých. Závrat, ospalosť, vertigo, asténia, poruchy chôdze, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy, rozmazané videnie, hnačka, vyrážky a hyponatriémia boli menej časté u detí ako u dospelých. Alergická dermatitída (menej časté, 0,8 %) sa hlásila iba v pediatrickej populácii.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrickej populácie získané z otvorených predĺžených období štúdie fázy III boli v súlade so známym profilom bezpečnosti lieku a nenašli sa žiadne nové riziká.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky pozorované po predávkovaní eslikarbazepín acetátom sa primárne spájajú s centrálnym nervovým systémom (napr. záchvaty všetkých typov, status epilepticus) a poruchami srdca (napr. srdcová arytmia). Nie je známe špecifické antidotum. Je potrebné podávať vhodnú symptomatickú a podpornú liečbu. V prípade potreby odstránenia metabolitov eslikarbazepín acetátu je účinným prostriedkom hemodialýza (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, deriváty karboxamidu, ATC kód: N03AF04

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus účinku eslikarbazepín acetátu nie je známy. Avšak elektrofyziológické štúdie in vitro naznačujú, že eslikarbazepín acetát a jeho metabolity stabilizujú inaktívovaný stav elektrosenzitívnych sodíkových kanálov a tak bránia návratu do aktívovaného stavu, pričom sa zabráni opakovaným neuronálnym impulzom.

Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepín acetát a jeho aktívne metabolity zabránili vzniku záchvatov na neklinických modeloch, preto sa predpokladá antikonvulzívna účinok u ľudí. Farmakologická aktivita eslikarbazepín acetátu sa u ľudí primárne realizuje prostredníctvom jeho aktívneho metabolitu.

Klinická účinnosť

Dospelí pacienti

Účinnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby sa preukázala vo fáze III v štyroch dvojito zaslepených placebom kontrolovaných klinických skúšaniach na 1 703 randomizovaných dospelých pacientoch s čiastočnou epilepsiou, ktorá nereagovala na liečbu jedným až tromi súbežne podávanými antiepileptikami. Počas týchto skúšaní sa oxkarbazepín a felbamát nemohli používať súčasne. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 400 mg (iba v skúšaniach -301 a -302), 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne. Počas udržiavacieho 12-týždňov trvajúceho obdobia bol eslikarbazepín acetát 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne signifikantne účinnejší ako placebo v znížení frekvencie epileptických záchvatov. Percentuálny podiel probandov s ≥ 50 % znížením frekvencie záchvatov (1 581 analyzovaných pacientov) vo fáze III skúšania bol 19,3 % u placeba, 20,8 % u eslikarbazepín acetátu 400 mg, 30,5 % u eslikarbazepín acetátu 800 mg a 35,3 % u eslikarbazepín acetátu 1 200 mg denne.

Účinnosť eslikarbazepín acetátu ako monoterapie sa preukázala v dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej (karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním) štúdiu, ktorá zahŕňala 815 randomizovaných dospelých pacientov s novodiagnostikovanými parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg jedenkrát denne. Dávky aktívneho komparátora, karbamazepínu s riadeným uvoľňovaním, boli 200 mg, 400 mg a 600 mg dvakrát denne. Všetci jedinci boli randomizovaní na najnižšiu hladinu dávky a len pri výskyte epileptického záchvatu sa dávka zvýšila na ďalšiu hladinu. Z 815 randomizovaných pacientov sa 401 pacientov liečilo eslikarbazepín acetátom jedenkrát denne [271 pacientov (67,6 %)] zostalo na dávke 800 mg, 70 pacientov (17,5 %) zostalo na dávke 1 200 mg a 60 pacientov (15,0 %) sa

liečilo 1 600 mg]. V analýze primárnej účinnosti, v ktorej sa pacienti, ktorí prerušili liečbu, považovali za neodpovedajúcich na liečbu, sa počas 26-týždňového obdobia vyhodnocovania klasifikovalo bez epileptických záchvatov 71,1 % jedincov v skupine s eslikarbazepín acetátom a 75,6 % v skupine s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (priemerný rozdiel rizika -4,28 %, 95 %-ný interval spoľahlivosti: [-10,30; 1,74]. Účinok liečby pozorovaný počas 26-týždňového obdobia vyhodnocovania sa udržal počas 1 roku liečby u 64,7 % jedincov s eslikarbazepín acetátom a 70,3 % jedincov s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním klasifikovaných bez epileptických záchvatov (priemerný rozdiel rizika -5,46 %, 95 %-ný interval spoľahlivosti: [-11,88; 0,97]. V analýze zlyhania liečby (riziko výskytu epileptického záchvatu) zakladajúcej sa na analýze času do vzniku príhody (Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regresia) bol Kaplanov-Meierov odhad rizika výskytu epileptického záchvatu na konci vyhodnocovacieho obdobia 0,06 pre karbamazepín a 0,12 pre eslikarbazepín acetát a na konci 1. roka s dodatočne zvýšeným rizikom na 0,11 pre karbamazepín a 0,19 pre eslikarbazepín acetát ($p = 0,0002$).

Po 1 roku bola pravdepodobnosť prerušenia liečby buď z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií alebo chýbajúcej účinnosti 0,26 pre eslikarbazepín acetát a 0,21 pre karbamazepín s riadeným uvoľňovaním. Účinnosť eslikarbazepín acetátu pri prechode na monoterapiu sa vyhodnocovala v 2 dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách u 365 dospelých pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 1 200 mg a 1 600 mg jedenkrát denne. Miery stavu bez epileptických záchvatov počas celej 10-týždňovej monoterapie boli 7,6 % (1 600 mg) a 8,3 % (1 200 mg) v jednej štúdii a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhej štúdii, v uvedenom poradí.

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u starších pacientov sa hodnotili v jednej nekontrolovanej štúdii trvajúcej 26 týždňov, zahrňujúcej 72 starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov). Údaje ukazujú, že výskyt nežiaducich reakcií je u tejto populácie (65,3 %) podobný, ako u celkovej populácie zahrnutej v dvojito zaslepených štúdiách epilepsie (66,8 %). Najčastejšie jednotlivé nežiaduce reakcie boli závrat (12,5 % jedincov), ospalosť (9,7 %), únava, kŕče a hyponatriémia (každý 8,3 %), nazofaryngitída (6,9 %) a infekcia horných dýchacích ciest (5,6 %). Celkom 50 z týchto 72 jedincov, ktorí začali štúdiu, dokončilo 26 týždňové obdobie liečby, čo zodpovedá miere retencie 69,4 % (pozri časť 4.2 pre informácie o použití u starších pacientov). K dispozícii sú iba obmedzené údaje o režime monoterapie u populácie starších pacientov. S eslikarbazepín acetátom v monoterapii sa liečilo len niekoľko jedincov ($N = 27$) vo veku nad 65 rokov.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u detí sa hodnotili v jednej štúdii II. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 6 do 16 rokov ($N = 123$) a v jednej štúdii III. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 2 do 18 rokov ($N = 304$). Obe štúdie boli dvojito zaslepené a placebom kontrolované štúdie s udržiavacím obdobím 8 týždňov (štúdia 208) a 12 týždňov (štúdia 305), v uvedenom poradí. Štúdia 208 zahŕňala 2 dodatočné, pokračujúce, dlhodobé, otvorené predĺžené obdobia (1 rok v II. časti a 2 roky v III. časti) a štúdia 305 zahŕňala 4 dodatočné, pokračujúce, dlhodobé, otvorené predĺžené obdobia (1 rok v II, III a IV časti a 2 roky v V. časti). Eslikarbazepín acetát sa skúšal v dávkach 20 a 30 mg/kg/deň až do maximálnej dávky 1 200 mg/deň. Cieľová dávka bola 30 mg/kg/deň v štúdii 208 a 20 mg/kg/deň v štúdii 305. Dávky sa mohli upraviť v závislosti od znášanlivosti a odpovede na liečbu.

V dvojito zaslepenom období štúdie II. fázy bolo vyhodnotenie účinnosti sekundárnym cieľom. Priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov od začiatkovej hodnoty do udržiavacieho obdobia bolo významne ($p < 0,001$) vyššie s eslikarbazepín acetátom (-34,8 %) v porovnaní s placebom (-13,8 %). 42 pacientov (50,6 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s 10 pacientami (25,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu (≥ 50 % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za výsledok významný rozdiel ($p = 0,009$).

V dvojito zaslepenom období štúdie III. fázy sa priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov s eslikarbazepín acetátom (-18,1 % oproti začiatkovej hodnote) odlišovali od placebo (-8,6 % oproti začiatkovej hodnote), avšak rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,2490$). 41 pacientov (30,6 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní so 40 pacientami (31,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu (≥ 50 % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za výsledok nevýznamný rozdiel ($p = 0,9017$). *Post-hoc* analýzy podskupín pre štúdiu III. fázy sa previedli podľa vekových skupín a nad 6 rokov ako aj podľa dávok. U detí starších ako 6 rokov odpovedalo na liečbu 36 pacientov (35,0 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s 29 pacientami (30,2 %) v skupine s placebom ($p = 0,4759$) a priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bolo vyššie v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s placebom (-24,4 % oproti -10,5 %), avšak rozdiel 13,9 % nebol štatisticky významný ($p = 0,1040$). V štúdiu 305 bolo spolu 39 % pacientov titrovaných až na maximálnu možnú dávku (30 mg/kg/deň). Spomedzi týchto pacientov a pri vylúčení pacientov vo veku 6 rokov a mladších, odpovedalo na liečbu 14 (48,3 %) a 11 (30,6 %) pacientov v skupine s eslikarbazepín acetátom a s placebom, v uvedenom poradí ($p = 0,1514$). Aj keď robustnosť týchto *post-hoc* analýz podskupín je obmedzená, údaje naznačujú zvýšenie sily účinku závislé od veku a dávky.

V pokračujúcom 1-ročnom otvorenom predĺženom období (II. časť) štúdie III. fázy (súbor ITT $N = 225$) bola celková miera pacientov odpovedajúcich na liečbu 46,7 % (stabilne zvyšujúca sa z 44,9 % (1. -4. týždeň) na 57,5 % (> 40. týždeň)). Celkový medián štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bol 6,1 (znižujúci sa zo 7,0 (1. -4. týždeň) na 4,0 (> 40. týždeň), ktorý viedol k mediánu relatívnej zmeny v porovnaní so začiatkovým obdobím -46,7 %). Medián relatívnej zmeny bol vyšší v predchádzajúcej skupine s placebom (-51,4 %) ako v prechádzajúcej skupine s ESL (-40,4 %). Podiel pacientov s exacerbáciou (zvýšenie o ≥ 25 %) v porovnaní so začiatkovým obdobím bol 14,2 %.

V pokračujúcich 3 otvorených predĺžených obdobiach (súbor ITT $N = 148$) bola celková miera pacientov odpovedajúcich na liečbu 26,6 % pri porovnaní so začiatkovou hodnotou III. - V. časti (t.j. posledné 4 týždne II. časti). Celkový medián štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bol 2,4 (vedúci k mediánu relatívnej zmeny v porovnaní so začiatkovým obdobím III. -V. časti -22,9 %). Celkový medián relatívneho zníženia v I. časti bol vyšší u pacientov liečených ESL (-25,8 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (-16,4 %). Celkový podiel pacientov s exacerbáciou (zvýšenie o ≥ 25 %) v porovnaní so začiatkovými hodnotami III. - V. časti bol 25,7 %.

Zo 183 pacientov ktorí dokončili I. a II časť štúdie bolo 152 pacientov zaradených do III. časti. Z týchto pacientov dostávalo počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie 65 pacientov ESL a 87 pacientov dostávalo placebo. 14 pacientov (9,2 %) dokončilo otvorené obdobie liečby s ESL až do V. časti. Najčastejším dôvodom odstúpenia počas ktorejkoľvek časti štúdie bola požiadavka sponzora štúdie (30 pacientov v III. časti [19,7 % pacientov, ktorí vstúpili do III. časti], 9 vo IV. časti [9,6 % pacientov, ktorí vstúpili do IV. časti] a 43 v V. časti [64,2 % pacientov, ktorí vstúpili do V. časti]).

S ohľadom na obmedzenia otvorených, nekontrolovaných údajov sa v otvorených častiach štúdie dlhodobá odpoveď na eslikarbazepín acetát celkovo udržala.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zebinixom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe epilepsie s parciálnymi záchvatmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Eslikarbazepín acetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostávajú hladiny eslikarbazepín acetátu v plazme pod limitom kvantifikácie. $C_{\max}$ eslikarbazepínu sa

dosiahne 2 až 3 h po dávke ($t_{\max}$). Biologická dostupnosť sa považuje za vysokú, pretože množstvo metabolitov získaných z moču je viac ako 90% dávky eslikarbazepín acetátu.

Biologická dostupnosť (AUC a $C_{\max}$) eslikarbazepínu podávaného perorálne ako rozdrvená tableta zmiešaná s jablkovým pyré a vodou je porovnateľná s biologickou dostupnosťou celej tablety.

Distribúcia

Eslikarbazepín sa relatívne málo viaže na proteíny plazmy (< 40 %), bez závislosti na koncentrácii. Štúdie *in vitro* poukázali na fakt, že väzba na plazmatické proteíny nebola relevantne ovplyvnená prítomnosťou warfarínu, diazepamu, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu. Väzba warfarínu, diazepamu, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu nebola signifikantne ovplyvnená prítomnosťou eslikarbazepínu.

Biotransformácia

Eslikarbazepín acetát sa pri prvom prechode rýchlo a extenzívne transformuje hydrolytickým metabolizmom na svoj hlavný aktívny metabolit eslikarbazepín. Rovnovážnu koncentráciu v plazme dosiahne 4 až 5 dní pri dávkovaní jedenkrát denne v súlade s efektívnym polčasom 20 - 24 h. V skúšaniach so zdravými jedincami bol polčas eslikarbazepínu 10 - 20 h, u epileptických dospelých pacientov 13 - 20 h. Menej významnými metabolitmi v plazme sú R-likarbazepín a oxkarbazepín, ktoré vykazujú aktivitu a konjugáty kyseliny glukurónovej s eslikarbazepín acetátom, eslikarbazepínom, R-likarbazepínom a oxkarbazepínom.

Eslikarbazepín acetát neovplyvňuje svoj vlastný metabolizmus ani klírens.

Eslikarbazepín je slabý induktor CYP3A4 a má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19 (ako je uvedené v časti 4.5).

Pri štúdiách s eslikarbazepínom na čerstvých ľudských hepatocytoch bola pozorovaná mierna indukcia glukuronidácie sprostredkovanej UGT1A1.

Eliminácia

Metabolity eslikarbazepín acetátu sa eliminujú zo systémového obehu primárne renálnym vylučovaním v nezmenenej forme alebo vo forme glukuronidovaných konjugátov. Celkovo eslikarbazepín a jeho glukuronid tvoria viac ako 90% celkových metabolitov vylúčených močom, približne dve tretiny v nezmenenej forme a jednu tretinu vo forme konjugátu glukuronidu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepín acetátu u zdravých jedincov a pacientov je lineárna a závislá na dávke v rozmedzí 400 – 1 200 mg.

Starší pacienti (viac ako 65 rokov)

Farmakokinetický profil eslikarbazepín acetátu u starších pacientov s klírens kreatinínu > 60 ml/min nie je ovplyvnený (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Metabolity eslikarbazepín acetátu sa eliminujú primárne zo systémového obehu obličkami. Klinické skúšanie u dospelých pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek poukázalo na fakt, že klírens závisí od funkcie obličiek. Dospelým pacientom a deťom starším ako 6 rokov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min sa počas liečby Zebinixom odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2). U detí vo veku od 2 do 6 rokov sa používanie eslikarbazepín acetátu neodporúča. V tomto veku vnútorná aktivita eliminačného procesu ešte nedozrela.

Hemodialýza odstraňuje z plazmy metabolity eslikarbazepín acetátu.

Porucha funkcie pečene

Po viacnásobných perorálnych dávkach sa u zdravých jedincov a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene vyhodnocovala farmakokinetika a metabolizmus eslikarbazepín acetátu. Mierna porucha funkcie pečene neovplyvnila farmakokinetiku eslikarbazepín acetátu. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 4.2). U pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie pečene sa vyhodnotenie farmakokinetiky eslikarbazepín acetátu nerealizovalo.

Pohlavie

Štúdie na zdravých jedincoch a pacientoch ukázali, že pohlavie jedincov neovplyvňuje farmakokinetiku eslikarbazepín acetátu.

Pediatrická populácia

Podobne ako u dospelých sa eslikarbazepín acetát extenzívne premieňa na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostávajú hladiny eslikarbazepín acetátu v plazme pod limitom kvantifikácie. C_{max} eslikarbazepínu sa dosiahne 2 až 3 h po dávke (t_{max}). Ukázalo sa, že telesná hmotnosť má vplyv na distribučný objem a klírens. Okrem toho nebolo možné vylúčiť vplyv veku nezávisle od telesnej hmotnosti na klírens eslikarbazepín acetátu, a to hlavne u najmladšej vekovej skupiny (2-6 rokov).

Deti vo veku 6 rokov a mladšie

Populačné farmakokinetické údaje ukazujú, že v podskupine detí vo veku od 2 do 6 rokov sú na dosiahnutie expozícií zodpovedajúcich terapeutickým dávkam 20 a 30 mg/kg/deň u detí starších ako 6 rokov potrebné dávky 27,5 mg/kg/deň a 40 mg/kg/deň.

Deti staršie ako 6 rokov

Populačné farmakokinetické údaje ukazujú podobnú expozíciu eslikarbazepín acetátu pri dávke 20 a 30 mg/kg/deň u detí starších ako 6 rokov a u dospelých s dávkou 800 a 1 200 mg eslikarbazepín acetátu raz denne, v uvedenom poradí (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie pozorované v štúdiách na zvieratách sa vyskytovali pri expozíciách výrazne nižších ako sú klinické expozície eslikarbazepínu (hlavný a farmakologicky aktívny metabolit eslikarbazepín acetátu). Preto nebolo na základe komparatívnej expozície stanovené bezpečnostné rozpätie.

Pozoroval sa dôkaz nefrotoxicity v skúšaniach toxicity po opakovaných dávkach na potkanoch, ale nepozoroval sa v skúšaniach s myšami alebo psami, čo je v súlade s exacerbáciou spontánnej chronickej progresívnej nefropatie u týchto druhov.

V klinických skúšaniach toxicity po opakovaných dávkach u myší a potkanov sa pozorovala centrilobulárna hypertrofia pečene a zvýšený výskyt tumorov pečene u myší, pričom tieto nálezy sú v súlade s indukciou hepatálnych mikrozomálnych enzýmov, čo je efekt, ktorý sa nepozoroval u pacientov, ktorí dostávali eslikarbazepín acetát.

Štúdie na mladých zvieratách

V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní u mladých psov bol profil toxicity porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých zvierat. V 10-mesačnej štúdiu sa u samic dostávajúcej vysoké dávky a pri hladinách expozície nižších, ako sú klinické hladiny expozície eslikarbazepínu u detí, pozorovali zníženia minerálnej hustoty kostí, veľkosti kostí a/alebo minerálnej hustoty kostí lumbálnych stavcov a/alebo femuru.

Štúdie genotoxicity s eslikarbazepín acetátom nenaznačujú žiadne osobitné riziká pre ľudí.

U samic potkanov sa pozorovali poruchy fertility. Zníženia počtu implantácií a živých plodov pozorované v štúdiu fertility u myši môžu tiež naznačovať účinky na samičiu fertilitu, avšak počty žltých teliesok sa nevyhodnocovali. Eslikarbazepín acetát nebol teratogénny u potkanov ani králikov, ale spôsoboval kostrové abnormality u myši. Pri dávkach toxických pre matku v štúdiách embryotoxicity u myši, potkanov a králikov sa pozorovala oneskorená osifikácia, znížená hmotnosť plodov a zvýšenie výskytu menších kostrových a viscerálnych anomalíí. V peri/postnatálnych štúdiách u myši a potkanov sa pozorovalo oneskorenie sexuálneho vývoja generácie F1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Povidón K 29/32
Sodná soľ kroskarmelózy
Magneziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkovo/hliníkové blister alebo PVC/hliníkové blistre v papierových škatuliach s 20, 30, 60 alebo 90 tabletami a v spoločných baleniach obsahujúcich 180 (2 balenia po 90) tabliet.

HDPE fľaše s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom v papierových škatuliach so 90 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BIAL - Portela & C^a, SA

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríl 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. január 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 50 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 50 mg eslikarbazepín acetátu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 2,0 mg metyl parahydroxybenzoátu (E218) a približne 0,00001 mg siričitanov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia

Biela až šedobiela suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zebinix je indikovaný ako:

- monoterapia pri liečbe parciálnych epileptických záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých s novodiagnostikovanou epilepsiou,
- prídavná liečba dospelým, dospievajúcim a deťom starším ako 6 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Zebinix sa môže užívať ako monoterapia alebo sa môže pridať k existujúcej antikonvulzívnej liečbe. Odporúčaná začiatková dávka je 400 mg raz denne. Po jednom alebo dvoch týždňoch treba dávku zvýšiť na 800 mg raz denne. Dávku možno zvýšiť až na 1 200 mg jedenkrát denne podľa individuálnej odpovede na liečbu. U niektorých pacientov užívajúcich režim monoterapie môže byť prínosná dávka 1 600 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (viac ako 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u starších pacientov pod podmienkou, že nemajú poruchu funkcie obličiek. Z dôvodu veľmi obmedzených údajov týkajúcich sa režimu monoterapie s 1 600 mg u starších pacientov sa táto dávka u tejto populácie neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov a detí starších ako 6 rokov s poruchou funkcie obličiek je nutné podávať lieky opatrne a ich dávka sa musí upraviť podľa klírensu kreatinínu (CL_{CR}) nasledovným spôsobom:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: dávku nie je potrebné upraviť

- CL_{CR} 30-60 ml/min: začiatková dávka je 200 mg (alebo 5 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) raz denne alebo 400 mg (alebo 10 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) každý druhý deň počas 2 týždňov a následne pokračovať dávkou 400 mg (alebo 10 mg/kg u detí starších ako 6 rokov) jedenkrát denne. Podľa individuálnej odpovede môže byť dávka zvýšená.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: kvôli nedostatočným údajom sa liek neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku.

U pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie pečene sa nerealizovalo vyhodnotenie farmakokinetiky eslikarbazepín acetátu (pozri časti 4.4 a 5.2) a preto sa používanie u týchto pacientov neodporúča.

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 6 rokov

Odporúčaná začiatková dávka je 10 mg/kg raz denne. Dávka sa má zvyšovať v týždňových alebo dvojtýždňových intervaloch o 10 mg/kg/deň až do 30 mg/kg/deň, na základe individuálnej odpovede. Maximálna dávka je 1 200 mg raz denne (pozri časť 5.1).

Deti s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg

Deťom s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac sa má podávať rovnaká dávka ako dospelým.

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepín acetátu u detí vo veku 6 rokov a mladších neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Zebinix sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Prechod na inú liekovú formu

Na základe údajov porovnávajúcich biologickú dostupnosť tabliet a suspenzie je možný prechod pacientov z jednej formy na druhú.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, iné deriváty karboxamidu (napr. karbamazepín, oxkarbazepín) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Atrioventrikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné myšlienky

U pacientov s rôznymi indikáciami, ktorí sa liečili antiepileptikami, boli hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaní s antiepileptickými liekmi poukázala na malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pri použití eslikarbazepín acetátu. Preto je vhodné sledovať pacientov, či sa u nich nevyskytujú príznaky suicidálnych myšlienok a správania, pričom sa musí posúdiť vhodná liečba. Ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok a správania, pacienti (a ich ošetrojúci personál) majú vyhľadať lekársku pomoc.

Poruchy nervového systému

Použitie eslikarbazepín acetátu môže byť spojené s niektorými nežiaducimi účinkami na centrálny nervový systém, ako napríklad závrat a ospalosť, ktoré sa môžu zhoršovať náhodným poranením.

Iné upozornenia a opatrenia

Odporúča sa vysadiť liečbu Zebinix postupne, aby sa minimalizovala možnosť zvýšenia frekvencie epileptických záchvatov.

Kožné reakcie

Počas klinických skúšaní sa vyskytli kožné vyrážky u 1,2% z celkového počtu pacientov s epilepsiou, ktorí boli liečení Zebinixom. U pacientov užívajúcich Zebinix sa hlásili prípady urtikárie a angioedému. Angioedém v súvislosti s precitlivosťou/anafylaktickou reakciou spojenou s edémom hrtana môže byť smrteľný. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky precitlivenosti, musí sa liečba eslikarbazepín acetátom okamžite ukončiť a má sa začať alternatívna liečba.

V rámci skúseností s liečbou Zebinixom po uvedení lieku na trh sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARS) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní je potrebné pacientov poučiť o prejavoch a príznakoch a dôkladnom sledovaní kožných reakcií. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky naznačujúce takéto reakcie, liečba Zebinixom sa musí okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby). Ak sa u pacientov vyvinú takéto reakcie, liečba Zebinixom sa u týchto pacientov už nikdy nesmie opätovne začať.

Alela HLA-B* 1502 – u thajskej a čínskej (Han) populácie a iných pacientoch ázijského pôvodu

Bolo preukázané, že HLA-B* 1502 u pacientov thajského a čínskeho (Han) pôvodu úzko súvisí s rizikom výskytu závažných kožných reakcií pri liečbe karbamazepínom známych ako Stevens-Johnsonov syndróm (SJS). Chemická štruktúra eslikarbazepín acetátu je podobná štruktúre karbamazepínu a je možné, že pacienti, ktorí sú HLA-B*1502-pozitívni, môžu byť po liečbe eslikarbazepín acetátom tiež vystavení riziku SJS. Prevalencia nosičov HLA-B*1502 je u čínskej populácie Han a u thajskej populácie okolo 10 %. Z tohto dôvodu vždy, ak to je možné, je nutné podrobiť týchto jedincov ešte pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými liečivami skríningu na výskyt tejto alely. U pacientov tohto etnického pôvodu, u ktorých je test na alelu HLA-B*1502 pozitívny, treba zvážiť, či použitie eslikarbazepín acetátu prinesie väčší úžitok ako riziká.

Vzhľadom na prevalenciu tejto alely u iných ázijských populácií (napr. u Filipíncov a Malajzijčanov je to vyše 15 %) je nutné uvážiť genetické testovanie rizikovej populácie na prítomnosť HLA-B*1502.

Alela HLA-A*3101- u populácie európskeho a japonského pôvodu

Existujú niektoré údaje, ktoré poukazujú na možnosť, že HLA-A*3101 je spojená so zvýšeným rizikom karbamazepínom vyvolaného nežiaduceho kožného účinku včítane Stevens-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej vyrážky s eozinofiliou (DRESS) alebo menej závažnej akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) a makulopapulárnej vyrážky u ľudí európskeho pôvodu a u Japoncov.

Výskyt alely HLA-A*3101 ďalekosiahlo variuje medzi etnickými populáciami. Alela HLA-A*3101 má v európskej populácii prevalenciu 2-5 % a v japonskej populácii okolo 10 %.

Prítomnosť alely HLA-A*3101 môže zvýšiť riziko karbamazepínom vyvolaných kožných reakcií (väčšinou menej závažných) u počínajúc 5 % všeobecnej populácie až po 26 % subjektov európskeho pôvodu, hoci jej absencia môže toto riziko zredukovať z 5,0 % na 3,8 %.

Zatiaľ nie je dostatok údajov, ktoré by podporili odporúčanie skríningu na HLA-A*3101 pred začiatkom liečby karbamazepínom alebo chemicky príbuznými zlúčeninami.

Ak sa u pacientov s európskymi predkami alebo japonského pôvodu zistí pozitívny výsledok testu na alelu HLA-A*3101, je nutné uvážiť, či použitie karbamazepínu alebo chemicky príbuzných zlúčenín prinesie väčší úžitok ako riziká.

Hyponatriémia

1,5 % pacientov liečených Zebinixom hlásilo ako nežiaduci účinok hyponatriémiu. Hyponatriémia je vo väčšine prípadov asymptomatická, môžu ju však sprevádzať klinické príznaky, ako je zhoršenie záchvatov, zmätenosť, oslabenie vedomia. Frekvencia hyponatriémie sa zvyšovala so zvyšovaním dávky eslikarbazepín acetátu. Pacienti trpiaci ochorením obličiek vedúcim k hyponatriémii už pred liečbou alebo u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré samotné môžu spôsobovať hyponatriémiu (napr. diuretiká, dezmpresín, karbamazepín) sa musia vyšetriť na hladiny sodíka v sére pred a počas terapie eslikarbazepín acetátom. Hladiny sodíka v sére je takisto potrebné určovať pri výskyte klinických príznakov hyponatriémie. Okrem toho treba hladiny sodíka stanovovať aj pri bežných laboratórnych vyšetreniach. Ak sa rozvinie klinicky závažná hyponatriémia, musí sa ukončiť užívanie eslikarbazepín acetátu.

Interval PR

V klinických skúšaní s eslikarbazepín acetátom boli pozorované predĺženia intervalu PR. Opatrnosť je potrebná u pacientov s rôznymi zdravotnými stavmi (napr. nízke hladiny tyroxínu, abnormality prenosu nervových impulzov cez srdce) alebo pri súbežnom užívaní liekov, o ktorých je známe, že súvisia s predĺžením PR.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je nutné podávať liek opatrne a jeho dávka sa musí upraviť podľa klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2). U pacientov s $CL_{CR} < 30$ ml/min sa užívanie neodporúča s ohľadom na nedostatočné údaje.

Porucha funkcie pečene

S ohľadom na obmedzené klinické údaje u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a chýbajúce farmakokinetické a klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je pri užívaní eslikarbazepín acetátu potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a užívanie eslikarbazepín acetátu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča.

Zebinix perorálna suspenzia obsahuje metyl parahydroxybenzoát (E218), ktorý môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené) a siričitany, ktoré môžu zriedkavo vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Eslikarbazepín acetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín, ktorý sa eliminuje predovšetkým glukuronidáciou. *In vitro* eslikarbazepín je slabý induktor CYP3A4 a UDP-glukuronyl transferáz. Eslikarbazepín *in vivo* preukázal indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú hlavne metabolizmom prostredníctvom CYP3A4 (napr. Simvastatín). Preto je v prípade súbežného podávania liekov metabolizovaných najmä prostredníctvom CYP3A4 s eslikarbazepín acetátom nutné zvýšiť ich dávkovanie. *In vivo* eslikarbazepín môže mať indukčný účinok na metabolizmus liekov, ktoré sa eliminujú konjugáciou prostredníctvom UDP-glukuronyltransferázy. Na začiatku liečby alebo pri ukončovaní liečby Zebinixom alebo pri zmene dávky môže trvať 2 až 3 týždne, kým sa dosiahne nová hladina enzýmovej aktivity. Toto časové zdržanie sa musí zohľadňovať pri používaní Zebinixu tesne pred alebo v kombinácii s inými liekmi, ktoré si vyžadujú úpravu dávky pri súbežom podávaní so

Zebinixom. Eslikarbazepín má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19. Preto môže dochádzať k interakciám pri súbežnom podávaní vysokých dávok eslikarbazepín acetátu s liekmi, ktoré sa metabolizujú predovšetkým prostredníctvom CYP2C19 (napr. Fenytoín).

Interakcie s inými antiepileptikami

Karbamazepín

V štúdiách na zdravých jedincoch malo súbežné podávanie 800 mg eslikarbazepín acetátu raz denne a 400 mg karbamazepínu dva razy denne za následok priemerné zníženie expozície aktívnemu metabolitu eslikarbazepínu o 32 %, ktoré s veľkou pravdepodobnosťou spôsobila indukcia glukuronidácie. V expozícii karbamazepínu alebo jeho metabolitu karbamazepín-epoxidu neboli zaznamenané žiadne zmeny. Pri súbežnom podávaní eslikarbazepín acetátu s karbamazepínom môže byť nutné v závislosti od individuálnej reakcie zvýšiť dávkovanie eslikarbazepín acetátu. Výsledky skúšaní na pacientoch ukázali, že súbežná liečba zvyšuje riziko nasledujúcich nežiaducich reakcií: diplopia, abnormálna koordinácia, a závrat. Nemožno vylúčiť ani riziko ďalších špecifických nežiaducich reakcií, spôsobených súbežným podávaním karbamazepínu a eslikarbazepín acetátu.

Fenytoín

Výsledky klinického skúšania na zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávaný eslikarbazepín acetát 1 200 mg jedenkrát denne a fenytoín, poukazujú na priemerné zníženie expozície aktívnemu metabolitu, eslikarbazepínu, o 31 – 33 %, ktoré je pravdepodobne spôsobené indukciou glukuronidácie a priemerné zvýšenie expozície fenytoínu o 31 – 35 %, ktoré je pravdepodobne spôsobené inhibíciou CYP2C19. V závislosti na individuálnej odpovedi bude možno potrebné dávku eslikarbazepín acetátu zvýšiť a dávku fenytoínu znížiť.

Lamotrigín

Hlavnou metabolickou dráhou pre eslikarbazepín a lamotrigín je glukuronidácia, a preto sa predpokladajú interakcie. Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch s eslikarbazepín acetátom 1 200 mg jedenkrát denne sa preukázala len minimálna priemerná farmakokinetická interakcia (expozícia lamotrigínu sa znížila o 15 %) medzi eslikarbazepín acetátom a lamotrigínom, a preto nie je potrebná úprava dávky. S ohľadom na interindividuálne rozdiely však tento účinok môže byť u niektorých jedincov klinicky významný.

Topiramát

Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch, ktorým bol súbežne podávaný eslikarbazepín acetát 1 200 mg jedenkrát denne a topiramát, sa nezistila významná zmena expozície eslikarbazepínu, ale zistilo sa zníženie expozície topiramátu o 18 %, ktoré bola pravdepodobne spôsobené zníženou biologickou dostupnosťou topiramátu. Nie je potrebná zmena dávky.

Valproát a levetiracetam

Farmakokinetická analýza súboru pacientov v rámci štúdie III. fázy u epileptických dospelých pacientov naznačila, že súbežné podávanie s valproátom a levetiracetamom neovplyvnilo expozíciu eslikarbazepínu, ale toto pozorovanie nebolo verifikované konvenčnými interakčnými štúdiami.

Oxkarbazepín

Súbežné používanie eslikarbazepín acetátu s oxkarbazepínom sa neodporúča, pretože to môže spôsobiť nadmernú expozíciu aktívnych metabolitov.

Iné lieky

Perorálne antikoncepčné prípravky

Podávanie eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne ženám, ktoré zároveň používali kombinovanú perorálnu antikoncepciu poukázalo na zníženie systémovej expozície levonorgestrelu priemerne o 37 % a etinylestradiolu priemerne o 42 %, čo bolo pravdepodobne spôsobené indukciou CYP3A4. Preto musia ženy vo fertilnom veku počas liečby Zebinixom a ďalej až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby používať vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Simvastatín

Štúdia na zdravých jedincoch ukázala, že v prípade súbežného podávania simvastatínu a eslikarbazepín acetátu 800 mg raz denne došlo k priemernému poklesu systémovej expozície simvastatínu o 50 %, ktorá bola pravdepodobne spôsobená indukciou CYP3A4. V prípade súbežného užívania simvastatínu a eslikarbazepínu môže byť nutné zvýšiť dávkovanie simvastatínu.

Rosuvastatín

Pri súbežnom podávaní s eslikarbazepín acetátom raz denne došlo zníženiu systémovej expozície u zdravých jedincov priemerne o 36-39 %. Mechanizmus tohto zníženia nie je známy. Môže byť však dôsledkom rušenia transportnej aktivity rosuvastatínu, a to buď samotnej aktivity alebo v kombinácii s indukciou jeho metabolizmu. Keďže je vzťah medzi expozíciou a aktivitou liečiva nejasný, odporúča sa monitorovať odpoveď na liečbu (napr. hladinu cholesterolu).

Warfarín

Súbežné podávanie eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne a warfarínu poukázalo na malé (23 %), ale štatisticky významné zníženie expozície S-warfarínu. Nezistil sa žiaden vplyv na farmakokinetiku R-warfarínu ani na koaguláciu. S ohľadom na interindividuálne rozdiely v interakcii si však osobitnú pozornosť vyžaduje monitorovanie INR v prvých týždňoch po nasadení alebo ukončení súbežnej terapie s warfarínom a eslikarbazepín acetátom.

Digoxín

Počas klinického skúšania na zdravých jedincoch nebol dokázaný efekt eslikarbazepín acetátu 1 200 mg jedenkrát denne na farmakokinetiku digoxínu, čo poukazuje na fakt, že eslikarbazepín acetát nemá vplyv na transportný P-glykoproteín.

Inhibitory monoamínooxidázy (IMAO)

Na základe štrukturálnej podobnosti eslikarbazepín acetátu s tricyklickými antidepresívami je interakcia medzi eslikarbazepín acetátom a IMAO teoreticky možná.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Riziko súvisiace s epilepsiou a antiepileptikami vo všeobecnosti

Zistilo sa, že u potomstva žien s epilepsiou používajúcich antiepileptickú terapiu je výskyt malformácií dvoj- až trojnásobne vyšší ako je približne 3 % výskyt v celkovej populácii. Najčastejšie je hlásený rásťštep pery, srdcovocievne malformácie a poruchy vývinu chrbtice. Všetky ženy fertilmom veku užívajúce antiepileptickú terapiu, hlavne ženy plánujúce tehotenstvo a tehotné ženy, majú byť poučené medicínskym špecialistom ohľadne možného rizika pre plod spôsobeného záchvatmi aj antiepileptickou terapiou. Treba sa vyhnúť náhlemu prerušeniu terapie antiepileptikom, pretože to môže spôsobiť záchvaty, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj pre nenarodené dieťa. Pri liečbe epilepsie počas gravidity sa vždy, keď to je možné, uprednostňuje monoterapia, pretože použitie viacerých antiepileptík sa môže v závislosti od použitých antiepileptík spájať s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia.

U detí matiek s epilepsiou používajúcich antiepileptickú terapiu sa pozorovali neurologické vývojové poruchy. Pre eslikarbazepín nie sú k dispozícii žiadne údaje o tomto riziku.

Ženy vo fertilmom veku a antikoncepcia

Ženy vo fertilmom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby eslikarbazepín acetátom. Eslikarbazepín acetát nepriaznivo ovplyvňuje pôsobenie perorálnej antikoncepcie. Preto je potrebné používať alternatívnu, efektívnu a bezpečnú metódu antikoncepcie počas liečby a až do konca aktuálneho menštruačného cyklu po ukončení liečby. Ženy vo fertilmom veku majú byť poučené

ohľadne používania iných účinných antikoncepčných metód. Má sa používať aspoň jedna účinná antikoncepčná metóda (ako je vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplňujúce formy antikoncepcie, vrátane bariérovej metódy. Pri voľbe antikoncepčnej metódy sa majú v jednotlivých prípadoch vyhodnotiť individuálne okolnosti pacientky.

Riziko súvisiace s eslikarbazepín acetátom

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití eslikarbazepín acetátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri Fertilita časť 5.3). Riziko pre ľudí (vrátane veľkých vrodených malformácií, neurologických vývojových porúch a iných toxických reprodukčných účinkov) nie je známe.

Eslikarbazepín acetát sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ sa po dôkladnom vyhodnotení vhodných alternatívnych možností liečby nepovažuje prínos za prevažujúci riziko.

Ak ženy dostávajúce eslikarbazepín acetát otehotnejú alebo plánujú otehotnieť, použitie Zebinixu treba starostlivo prehodnotiť. Treba podávať minimálne účinné dávky a vždy, ak je to možné, treba preferovať monoterapiu, aspoň počas prvých troch mesiacov gravidity. Pacientky treba poučiť o možnosti zvýšenia rizika malformácií a ponúknuť im možnosť predpôrodného skríningu.

Monitorovanie a prevencia

Antiepileptiká môžu prispievať k nedostatku kyseliny listovej, jednej z možných príčin abnormalít plodu. Pred a počas gravidity sa odporúča prijímať výživové doplnky s kyselinou listovou. Pretože účinnosť takýchto výživových doplnkov nie je potvrdená, špecifickú predpôrodnú diagnostiku možno ponúknuť aj ženám prijímajúcim výživové doplnky s kyselinou listovou.

U novorodenca

U novorodencov boli hlásené poruchy krvácania spôsobené antiepileptikami. Ako preventívne opatrenie treba podávať vitamín K1 v posledných týždňoch gravidity a tiež novorodencovi.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eslikarbazepín acetát vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie eslikarbazepínu do materského mlieka. Pretože riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť, dojčenie sa má počas liečby eslikarbazepín acetátom prerušiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch eslikarbazepín acetátu na ľudskú fertilitu. Štúdie na zvieratách ukázali poruchy fertility po podaní eslikarbazepín acetátu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zebinix má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektorí pacienti môžu mať príznaky ako závraty, ospalosť alebo poruchy zraku, najmä na začiatku liečby. Preto je potrebné upozorniť pacientov, že ich fyzické a/alebo psychické schopnosti, ktoré sú potrebné pri obsluhu strojov alebo vedení motorových vozidiel môžu byť ovplyvnené a odporučiť pacientom nevykonávať takéto činnosti, kým sa nedokáže, že ich schopnosť vykonávať tieto aktivity nie je obmedzená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách (prídavnej liečby a monoterapiou) sa eslikarbazepín acetátom liečilo 2 434 pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (1 983 dospelých pacientov a 451 pediatrických pacientov) a u 51 % z týchto pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie.

Nežiaduce účinky mali zvyčajne miernu až stredne závažnú intenzitu a vyskytovali sa najmä počas prvých týždňov liečby eslikarbazepín acetátom.

Riziká zistené u Zebinixu boli prevažne skupinovo špecifické a od dávky závislé nežiaduce účinky. Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovaných klinických štúdiách prídavnej liečby s dospelými epileptickými pacientmi a v aktívne kontrolovanej štúdii monoterapie porovnávajúcej eslikarbazepín acetát s karbamezepínom s riadeným uvoľňovaním, boli závraty, ospalosť, bolesť hlavy a nauzea. Väčšina nežiaducich reakcií bola zaznamenaná u < 3 % jedincov v každej liečebnej skupine.

V rámci skúseností s liečbou Zebinixom po uvedení lieku na trh sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARS) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie súvisiace s eslikarbazepín acetátom zistené v klinických štúdiách a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke nižšie.

Na zoradenie nežiaducich účinkov bola použitá nasledujúca konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa počas liečby a súvisiace so Zebinixom zaznamenané počas klinických štúdií a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	Trombocytopénia, leukopénia
Poruchy imunitného systému			Alergia	
Poruchy endokrinného systému			Hypotyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy		Hyponatriémia, znížená chuť do jedla	Nerovnováha elektrolytov, dehydratácia, hypochlorémia	Syndróm inadekvátnej sekrécie ADH s prejavmi a príznakmi letargie, nevoľnosti, závratu, zníženej osmolality v sére (krvi), vracania, bolesti hlavy, stavu zmätenosti alebo iných neurologických prejavov a príznakov

Psychické poruchy		Nespavosť	Psychotické poruchy, apatia, depresia, nervozita, nepokoj, podráždenosť, poruchy pozornosti/hyperaktivita, zmätenosť, zmeny nálady, plač, psychomotorické spomalenie, úzkosť	
Poruchy nervového systému	Závrat, ospalivosť	Bolesti hlavy, poruchy pozornosti, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy	Zhoršenie koordinácie pohybov, poruchy pamäte, amnézia, hypersomnia, sedácia, afázia, dyzestézia, dystónia, letargia, poruchy čuchu, cerebelárny syndróm, kŕče, periférna neuropatia, nystagmus, poruchy reči, dysartria, pocity pálenia, parestézia, migréna	
Poruchy oka		Diplopia, rozmazané videnie	Poruchy zraku, oscilopsia, binokulárne poruchy pohybu očí, hyperémia očí	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Hypoakúzia, tinitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie, bradykardia	
Poruchy ciev			Hypertenzia (vrátane hypertenznej krízy), hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenanie, periférny chlad	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Epistaxa, bolesť v hrudi	

Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea, vracanie, hnačka	Zápcha, dyspepsia, gastritída, abdominálne bolesti, sucho v ústach, abdominálny dyskomfort, nafúknutie brucha, gingivitída, meléna, bolesti zubov	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest			Ochorenia pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážky	Alopécia, suchá pokožka, hyperhydróza, erytém, ochorenia pokožky, pruritus, alergická dermatitída	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, reakcia na liečivo s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), angioedém, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Myalgia, poruchy metabolizmu kostí, svalová slabosť, bolesť v končatinách	
Poruchy obličiek a močových ciest			Infekcia močových ciest	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava, poruchy chôdze, asténia	Nepokoj, pocit chladu, periférny edém	

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast telesnej hmotnosti	Zníženie krvného tlaku, pokles hmotnosti, zvýšenie krvného tlaku, zníženie krvného sodíku, zníženie hladiny chloridu v krvi, zvýšenie hladiny osteokalcínu, zníženie hematokritu, zníženie hemoglobínu, zvýšenie pečerňových enzýmov	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Toxicita lieku, pád, tepelné popáleniny	

Popis vybratých nežiaducich reakcií

Poruchy oka a nervového systému

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní u pacientov súbežne liečených karbamazepínom a eslikarbazepín acetátom sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky: diplopia (11,4 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 2,4 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom), abnormality koordinácie (6,7 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 2,7 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom) a závraty (30,0 % pacientov súbežne liečených karbamazepínom, 11,5 % pacientov bez súbežnej liečby karbamazepínom), pozri časť 4.5.

Interval PR

Užívanie eslikarbazepín acetátu súvisí s predĺžením intervalu PR. Môže to spôsobovať nežiaduce účinky súvisiace s predĺžením intervalu PR (napr. AV blokáda, synkopa, bradykardia).

Skupinovo špecifické nežiaduce reakcie

Počas placebom kontrolovaných skúšaní v programe na liečbu epilepsie eslikarbazepín acetátom sa nevyskytli zriedkavé nežiaduce reakcie ako depresia kostnej drene, anafylaktické reakcie, systémový lupus erythematosus alebo závažné srdcové arytmie. Pri liečbe oxkarbazepínom však boli hlásené. Z tohto dôvodu nemožno vylúčiť ich výskyt pri liečbe eslikarbazepín acetátom.

U pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili štrukturálne podobnými antiepileptickými liekmi karbamazepínom a oxkarbazepínom, bol hlásený pokles minerálnej hustoty kostí, osteopénia, osteoporóza a zlomeniny.

Pediatrická populácia

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov vo veku od 2 do 18 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi (238 pacientov liečených eslikarbazepín acetátom a 189 placebom) sa u 35,7 % pacientov liečených eslikarbazepín acetátom a 19 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšími nežiaducimi reakciami v skupine liečenej eslikarbazepín acetátom boli diplopia (5,0 %), ospalosť (8,0 %) a vracanie (4,6 %).

Profil nežiaducich reakcií je vo všeobecnosti podobný u všetkých vekových skupín. Vo vekovej skupine od 6 do 11 rokov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami pozorovanými u viac než dvoch pacientov liečených eslikarbazepín acetátom diplopia (9,5 %), ospalosť (7,4 %), závrat (6,3 %),

kŕče (6,3 %) a nauzea (3,2 %); vo vekovej skupine od 12 do 18 rokov ospalivosť (7,4 %), vracanie (4,2 %), diplopia (3,2 %) a únava (3,2 %). Bezpečnosť Zebinixu u detí vo veku 6 rokov a mladších nebola doteraz stanovená.

Profil bezpečnosti eslikarbazepín acetátu bol medzi dospelými a pediatrickými pacientami vo všeobecnosti podobný, s výnimkou nepokoja (časté, 1,3 %) a abdominálnych bolestí (časté, 2,1 %), ktoré sa vyskytovali častejšie u detí ako u dospelých. Závrat, ospalivosť, vertigo, asténia, poruchy chôdze, tremor, ataxia, poruchy rovnováhy, rozmazané videnie, hnačka, vyrážky a hyponatriémia boli menej časté u detí ako u dospelých. Alergická dermatitída (menej časté, 0,8 %) sa hlásila iba v pediatrickej populácii.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrickej populácie získané z otvorených predĺžených období štúdie fázy III boli v súlade so známym profilom bezpečnosti lieku a nenašli sa žiadne nové riziká.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky pozorované po predávkovaní eslikarbazepín acetátom sa primárne spájajú s centrálnym nervovým systémom (napr. záchvaty všetkých typov, status epilepticus) a poruchami srdca (napr. srdcová arytmia). Nie je známe špecifické antidotum. Je potrebné podávať vhodnú symptomatickú a podpornú liečbu. V prípade potreby odstránenia metabolitov eslikarbazepín acetátu je účinným prostriedkom hemodialýza (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, deriváty karboxamidu, ATC kód: N03AF04

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus účinku eslikarbazepín acetátu nie je známy. Avšak elektrofyziologické štúdie in vitro naznačujú, že eslikarbazepín acetát a jeho metabolity stabilizujú inaktivovaný stav elektrosenzitívnych sodíkových kanálov a tak bránia návratu do aktivovaného stavu, pričom sa zabráni opakovaným neuronálnym impulzom.

Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepín acetát a jeho aktívne metabolity zabránili vzniku záchvatov na neklinických modeloch, preto sa predpokladá antikonvulzívna účinok u ľudí. Farmakologická aktivita eslikarbazepín acetátu sa u ľudí primárne realizuje prostredníctvom jeho aktívneho metabolitu.

Klinická účinnosť

Dospelí pacienti

Účinnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby sa preukázala vo fáze III v štyroch dvojito zaslepených placebom kontrolovaných klinických skúšaniach na 1 703 randomizovaných dospelých pacientoch s čiastočnou epilepsiou, ktorá nereagovala na liečbu jedným až tromi súbežne podávanými antiepileptikami. Počas týchto skúšaní sa oxkarbazepín a felbamát nemohli používať súčasne. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 400 mg (iba v skúšaniach -301 a -302), 800 mg

a 1 200 mg jedenkrát denne. Počas udržiavacieho 12-týždňov trvajúceho obdobia bol eslikarbazepín acetát 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denne signifikantne účinnejší ako placebo v znížení frekvencie epileptických záchvatov. Percentuálny podiel probandov s ≥ 50 % znížením frekvencie záchvatov (1 581 analyzovaných pacientov) vo fáze III skúšania bol 19,3 % u placebo, 20,8 % u eslikarbazepín acetátu 400 mg, 30,5 % u eslikarbazepín acetátu 800 mg a 35,3 % u eslikarbazepín acetátu 1 200 mg denne.

Účinnosť eslikarbazepín acetátu ako monoterapie sa preukázala v dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej (karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním) štúdií, ktorá zahŕňala 815 randomizovaných dospelých pacientov s novodiagnostikovanými parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg jedenkrát denne. Dávky aktívneho komparátora, karbamazepínu s riadeným uvoľňovaním, boli 200 mg, 400 mg a 600 mg dvakrát denne. Všetci jedinci boli randomizovaní na najnižšiu hladinu dávky a len pri výskyte epileptického záchvatu sa dávka zvýšila na ďalšiu hladinu. Z 815 randomizovaných pacientov sa 401 pacientov liečilo eslikarbazepín acetátom jedenkrát denne [271 pacientov (67,6 %) zostalo na dávke 800 mg, 70 pacientov (17,5 %) zostalo na dávke 1 200 mg a 60 pacientov (15,0 %) sa liečilo 1 600 mg]. V analýze primárnej účinnosti, v ktorej sa pacienti, ktorí prerušili liečbu, považovali za neodpovedajúcich na liečbu, sa počas 26-týždňového obdobia vyhodnocovania klasifikovalo bez epileptických záchvatov 71,1 % jedincov v skupine s eslikarbazepín acetátom a 75,6 % v skupine s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (priemerný rozdiel rizika -4,28 %, 95 %-ný interval spoľahlivosti: [-10,30; 1,74]. Účinok liečby pozorovaný počas 26-týždňového obdobia vyhodnocovania sa udržal počas 1 roku liečby u 64,7 % jedincov s eslikarbazepín acetátom a 70,3 % jedincov s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním klasifikovaných bez epileptických záchvatov (priemerný rozdiel rizika -5,46 %, 95 %-ný interval spoľahlivosti: [-11,88; 0,97]. V analýze zlyhania liečby (riziko výskytu epileptického záchvatu) zakladajúcej sa na analýze času do vzniku príhody (Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regresia) bol Kaplanov-Meierov odhad rizika výskytu epileptického záchvatu na konci vyhodnocovacieho obdobia 0,06 pre karbamazepín a 0,12 pre eslikarbazepín acetát a na konci 1. roka s dodatočne zvýšeným rizikom na 0,11 pre karbamazepín a 0,19 pre eslikarbazepín acetát ($p = 0,0002$).

Po 1 roku bola pravdepodobnosť prerušenia liečby buď z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií alebo chýbajúcej účinnosti 0,26 pre eslikarbazepín acetát a 0,21 pre karbamazepín s riadeným uvoľňovaním.

Účinnosť eslikarbazepín acetátu pri prechode na monoterapiu sa vyhodnocovala v 2 dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách u 365 dospelých pacientov s parciálnymi epileptickými záchvatmi. Eslikarbazepín acetát sa testoval pri dávkach 1 200 mg a 1 600 mg jedenkrát denne. Miery stavu bez epileptických záchvatov počas celej 10-týždňovej monoterapie boli 7,6 % (1 600 mg) a 8,3 % (1 200 mg) v jednej štúdií a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhej štúdií, v uvedenom poradí.

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u starších pacientov sa hodnotili v jednej nekontrolovanej štúdií trvajúcej 26 týždňov, zahŕňujúcej 72 starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov). Údaje ukazujú, že výskyt nežiaducich reakcií je u tejto populácie (65,3 %) podobný, ako u celkovej populácie zahrnutej v dvojito zaslepených štúdiách epilepsie (66,8 %). Najčastejšie jednotlivé nežiaduce reakcie boli závrat (12,5 % jedincov), ospalosť (9,7 %), únava, kŕče a hyponatriémia (každý 8,3 %), nazofaryngitída (6,9 %) a infekcia horných dýchacích ciest (5,6 %). Celkom 50 z týchto 72 jedincov, ktorí začali štúdiu, dokončilo 26 týždňové obdobie liečby, čo zodpovedá miere retencie 69,4 % (pozri časť 4.2 pre informácie o použití u starších pacientov). K dispozícii sú iba obmedzené údaje o režime monoterapie u populácie starších pacientov. S eslikarbazepín acetátom v monoterapii sa liečilo len niekoľko jedincov ($N = 27$) vo veku nad 65 rokov.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť eslikarbazepín acetátu ako prídavnej liečby pri parciálnej epilepsii u detí sa hodnotili v jednej štúdií II. fázy zahŕňujúcej deti vo veku od 6 do 16 rokov ($N = 123$) a v jednej štúdií

III. fázy zahrňujúcej deti vo veku od 2 do 18 rokov (N = 304). Obe štúdie boli dvojito zaslepené a placebom kontrolované štúdie s udržiavacím obdobím 8 týždňov (štúdia 208) a 12 týždňov (štúdia 305), v uvedenom poradí. Štúdia 208 zahŕňala 2 dodatočné, pokračujúce, dlhodobé, otvorené predĺžené obdobia (1 rok v II. časti a 2 roky v III. časti) a štúdia 305 zahŕňala 4 dodatočné, pokračujúce, dlhodobé, otvorené predĺžené obdobia (1 rok v II, III a IV časti a 2 roky v V. časti). Eslikarbazepín acetát sa skúšal v dávkach 20 a 30 mg/kg/deň až do maximálnej dávky 1 200 mg/deň. Cieľová dávka bola 30 mg/kg/deň v štúdiu 208 a 20 mg/kg/deň v štúdiu 305. Dávky sa mohli upraviť v závislosti od znášanlivosti a odpovede na liečbu.

V dvojito zaslepenom období štúdie II. fázy bolo vyhodnotenie účinnosti sekundárnym cieľom. Priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov od začiatocnej hodnoty do udržiavacieho obdobia bolo významne ($p < 0,001$) vyššie s eslikarbazepín acetátom (-34,8 %) v porovnaní s placebom (-13,8 %). 42 pacientov (50,6 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s 10 pacientami (25,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu (≥ 50 % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za výsledok významný rozdiel ($p = 0,009$).

V dvojito zaslepenom období štúdie III. fázy sa priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov s eslikarbazepín acetátom (-18,1 % oproti začiatocnej hodnote) odlišovali od placeba (-8,6 % oproti začiatocnej hodnote), avšak rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,2490$). 41 pacientov (30,6 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní so 40 pacientami (31,0 %) v skupine s placebom odpovedalo na liečbu (≥ 50 % zníženie štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov), čo malo za výsledok nevýznamný rozdiel ($p = 0,9017$). *Post-hoc* analýzy podskupín pre štúdiu III. fázy sa previedli podľa vekových skupín a nad 6 rokov ako aj podľa dávok. U detí starších ako 6 rokov odpovedalo na liečbu 36 pacientov (35,0 %) v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s 29 pacientami (30,2 %) v skupine s placebom ($p = 0,4759$) a priemerné zníženie najmenších štvorcov štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bolo vyššie v skupine s eslikarbazepín acetátom v porovnaní s placebom (-24,4 % oproti -10,5 %), avšak rozdiel 13,9 % nebol štatisticky významný ($p = 0,1040$). V štúdiu 305 bolo spolu 39 % pacientov titrovaných až na maximálnu možnú dávku (30 mg/kg/deň). Spomedzi týchto pacientov a pri vylúčení pacientov vo veku 6 rokov a mladších, odpovedalo na liečbu 14 (48,3 %) a 11 (30,6 %) pacientov v skupine s eslikarbazepín acetátom a s placebom, v uvedenom poradí ($p = 0,1514$). Aj keď robustnosť týchto *post-hoc* analýz podskupín je obmedzená, údaje naznačujú zvýšenie sily účinku závislé od veku a dávky.

V pokračujúcom 1-ročnom otvorenom predĺženom období (II. časť) štúdie III. fázy (súbor ITT N = 225) bola celková miera pacientov odpovedajúcich na liečbu 46,7 % (stabilne zvyšujúca sa z 44,9 % (1. -4. týždeň) na 57,5 % (> 40. týždeň)). Celkový medián štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bol 6,1 (znižujúci sa zo 7,0 (1. -4. týždeň) na 4,0 (> 40. týždeň), ktorý viedol k mediánu relatívnej zmeny v porovnaní so začiatočným obdobím -46,7 %). Medián relatívnej zmeny bol vyšší v predchádzajúcej skupine s placebom (-51,4 %) ako v prechádzajúcej skupine s ESL (-40,4 %). Podiel pacientov s exacerbáciou (zvýšenie o ≥ 25 %) v porovnaní so začiatočným obdobím bol 14,2 %.

V pokračujúcich 3 otvorených predĺžených obdobiach (súbor ITT N = 148) bola celková miera pacientov odpovedajúcich na liečbu 26,6 % pri porovnaní so začiatočnou hodnotou III. - V. časti (t.j. posledné 4 týždne II. časti). Celkový medián štandardizovanej frekvencie epileptických záchvatov bol 2,4 (vedúci k mediánu relatívnej zmeny v porovnaní so začiatočným obdobím III. -V. časti -22,9 %). Celkový medián relatívneho zníženia v I. časti bol vyšší u pacientov liečených ESL (-25,8 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (-16,4 %). Celkový podiel pacientov s exacerbáciou (zvýšenie o ≥ 25 %) v porovnaní so začiatočnými hodnotami III. - V- časti bol 25,7 %.

Zo 183 pacientov ktorí dokončili I. a II časť štúdie bolo 152 pacientov zaradených do III. časti. Z týchto pacientov dostávalo počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie 65 pacientov ESL a 87 pacientov dostávalo placebo. 14 pacientov (9,2 %) dokončilo otvorené obdobie liečby s ESL až

do V. časti. Najčastejším dôvodom odstúpenia počas ktorejkoľvek časti štúdie bola požiadavka sponzora štúdie (30 pacientov v III. časti [19,7 % pacientov, ktorí vstúpili do III. časti], 9 vo IV. časti [9,6 % pacientov, ktorí vstúpili do IV. časti] a 43 v V. časti [64,2 % pacientov, ktorí vstúpili do V. časti]).

S ohľadom na obmedzenia otvorených, nekontrolovaných údajov sa v otvorených častiach štúdie dlhodobá odpoveď na eslikarbazepín acetát celkovo udržala.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zebinixom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe epilepsie s parciálnymi záchvatmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Eslikarbazepín acetát sa extenzívne transformuje na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostávajú hladiny eslikarbazepínu acetátu v plazme pod limitom kvantifikácie. C_{max} eslikarbazepínu sa dosiahne 2 až 3 h po dávke (t_{max}). Biologická dostupnosť sa považuje za vysokú, pretože množstvo metabolitov získaných z moču je viac ako 90% dávky eslikarbazepínu acetátu.

Distribúcia

Eslikarbazepín sa relatívne málo viaže na proteíny plazmy (< 40 %), bez závislosti na koncentrácii. Štúdie *in vitro* poukázali na fakt, že väzba na plazmatické proteíny nebola relevantne ovplyvnená prítomnosťou warfarínu, diazepamu, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu. Väzba warfarínu, diazepamu, digoxínu, fenytoínu a tolbutamidu nebola signifikantne ovplyvnená prítomnosťou eslikarbazepínu.

Biotransformácia

Eslikarbazepín acetát sa pri prvom prechode rýchlo a extenzívne transformuje hydrolytickým metabolizmom na svoj hlavný aktívny metabolit eslikarbazepín. Rovnovážnu koncentráciu v plazme dosiahne 4 až 5 dní pri dávkovaní jedenkrát denne v súlade s efektívnym polčasom 20 - 24 h. V skúšaniach so zdravými jedincami bol polčas eslikarbazepínu 10 - 20 h, u epileptických dospelých pacientov 13 - 20 h. Menej významnými metabolitmi v plazme sú R-likarbazepín a oxkarbazepín, ktoré vykazujú aktivitu a konjugáty kyseliny glukurónovej s eslikarbazepín acetátom, eslikarbazepínom, R-likarbazepínom a oxkarbazepínom.

Eslikarbazepín acetát neovplyvňuje svoj vlastný metabolizmus ani klírens.

Eslikarbazepín je slabý induktor CYP3A4 a má inhibičné vlastnosti voči CYP2C19 (ako je uvedené v časti 4.5).

Pri štúdiách s eslikarbazepínom na čerstvých ľudských hepatocytoch bola pozorovaná mierna indukcia glukuronidácie sprostredkovanej UGT1A1.

Eliminácia

Metabolity eslikarbazepínu acetátu sa eliminujú zo systémového obehu primárne renálnym vylučovaním v nezmenenej forme alebo vo forme glukuronidovaných konjugátov. Celkovo eslikarbazepín a jeho glukuronid tvoria viac ako 90% celkových metabolitov vylúčených močom, približne dve tretiny v nezmenenej forme a jednu tretinu vo forme konjugátu glukuronidu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepín acetátu u zdravých jedincov a pacientov je lineárna a závislá na dávke v rozmedzí 400 – 1 200 mg.

Starší pacienti (viac ako 65 rokov)

Farmakokinetický profil eslikarbazepín acetátu u starších pacientov s klírens kreatinínu > 60 ml/min nie je ovplyvnený (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Metabolity eslikarbazepín acetátu sa eliminujú primárne zo systémového obehu obličkami. Klinické skúšanie u dospelých pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek poukázalo na fakt, že klírens závisí od funkcie obličiek. Dospelým pacientom a deťom starším ako 6 rokov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min sa počas liečby Zebinixom odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2).

U detí vo veku od 2 do 6 rokov sa používanie eslikarbazepín acetátu neodporúča. V tomto veku vnútorná aktivita eliminačného procesu ešte nedozrela.

Hemodialýza odstraňuje z plazmy metabolity eslikarbazepín acetátu.

Porucha funkcie pečene

Po viacnásobných perorálnych dávkach sa u zdravých jedincov a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene vyhodnocovala farmakokinetika a metabolizmus eslikarbazepín acetátu. Mierna porucha funkcie pečene neovplyvnila farmakokinetiku eslikarbazepín acetátu. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 4.2).

U pacientov s veľmi závažnou poruchou funkcie pečene sa vyhodnotenie farmakokinetiky eslikarbazepín acetátu nerealizovalo.

Pohlavie

Štúdie na zdravých jedincoch a pacientoch ukázali, že pohlavie jedincov neovplyvňuje farmakokinetiku eslikarbazepín acetátu.

Pediatrická populácia

Podobne ako u dospelých sa eslikarbazepín acetát extenzívne premieňa na eslikarbazepín. Po perorálnom podaní zvyčajne zostávajú hladiny eslikarbazepín acetátu v plazme pod limitom kvantifikácie. C_{max} eslikarbazepínu sa dosiahne 2 až 3 h po dávke (t_{max}). Ukázalo sa, že telesná hmotnosť má vplyv na distribučný objem a klírens. Okrem toho nebolo možné vylúčiť vplyv veku nezávisle od telesnej hmotnosti na klírens eslikarbazepín acetátu, a to hlavne u najmladšej vekovej skupiny (2-6 rokov).

Deti vo veku 6 rokov a mladšie

Populačné farmakokinetické údaje ukazujú, že v podskupine detí vo veku od 2 do 6 rokov sú na dosiahnutie expozícií zodpovedajúcich terapeutickým dávkam 20 a 30 mg/kg/deň u detí starších ako 6 rokov potrebné dávky 27,5 mg/kg/deň a 40 mg/kg/deň.

Deti staršie ako 6 rokov

Populačné farmakokinetické údaje ukazujú podobnú expozíciu eslikarbazepín acetátu pri dávke 20 a 30 mg/kg/deň u detí starších ako 6 rokov a u dospelých s dávkou 800 a 1 200 mg eslikarbazepín acetátu raz denne, v uvedenom poradí (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie pozorované v štúdiách na zvieratách sa vyskytovali pri expozíciách výrazne nižších ako sú klinické expozície eslikarbazepínu (hlavný a farmakologicky aktívny metabolit eslikarbazepín acetátu). Preto nebolo na základe komparatívnej expozície stanovené bezpečnostné rozpätie.

Pozoroval sa dôkaz nefrotoxicity v skúšaní toxicity po opakovaných dávkach na potkanoch, ale nepozoroval sa v skúšaní s myšami alebo psami, čo je v súlade s exacerbáciou spontánnej chronickej progresívnej nefropatie u týchto druhov.

V klinických skúšaní toxicity po opakovaných dávkach u myší a potkanov sa pozorovala centrilobulárna hypertrofia pečene a zvýšený výskyt tumorov pečene u myší, pričom tieto nálezy sú v súlade s indukciou hepatálnych mikrozomálnych enzýmov, čo je efekt, ktorý sa nepozoroval u pacientov, ktorí dostávali eslikarbazepín acetát.

Štúdie na mladých zvieratách

V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní u mladých psov bol profil toxicity porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých zvierat. V 10-mesačnej štúdiu sa u samíc dostávajúcej vysoké dávky a pri hladinách expozície nižších, ako sú klinické hladiny expozície eslikarbazepínu u detí, pozorovali zníženia minerálnej hustoty kostí, veľkosti kostí a/alebo minerálnej hustoty kostí lumbálnych stavcov a/alebo femuru.

Štúdie genotoxicity s eslikarbazepín acetátom nenaznačujú žiadne osobitné riziká pre ľudí.

U samíc potkanov sa pozorovali poruchy fertility. Zníženia počtu implantácií a živých plodov pozorované v štúdiu fertility u myší môžu tiež naznačovať účinky na samičiu fertilitu, avšak počty žltých teliesok sa nevyhodnocovali. Eslikarbazepín acetát nebol teratogénny u potkanov ani králikov, ale spôsoboval kostrové abnormality u myší. Pri dávkach toxických pre matku v štúdiách embryotoxicity u myší, potkanov a králikov sa pozorovala oneskorená osifikácia, znížená hmotnosť plodov a zvýšenie výskytu menších kostrových a viscerálnych anomálií. V peri/postnatálnych štúdiách u myší a potkanov sa pozorovalo oneskorenie sexuálneho vývoja generácie F1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Xantánová guma (E415)

Makrogol-100 stearát

Metyl parahydroxybenzoát (E218)

Sacharín sodný (E954)

Umelá tutti-frutti aróma (obsahuje maltrodeextrín, propylénglykol, prírodné a umelé arómy a arabskú gumu (E414))

Maskovacia aróma (obsahuje propylénglykol, vodu a prírodné a umelé arómy)

Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po prvom otvorení: 2 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z jantárového skla s HDPE detskými bezpečnostnými uzávermi obsahujúce 200 ml perorálnej suspenzie a zabalené v papierových škatuliach. Každá papierová škatuľa obsahuje 10 ml polypropylénovú striekačku a kopolymérový adaptér na fľašu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/514/024

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríl 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. január 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť :

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa s 20 alebo 60 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 200 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg eslikarbazepín acetátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 tabliet
60 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku:
BIAL-Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/514/021 20 tabliet - PVC/ALU pretlačovacie balenie
EU/1/09/514/022 60 tabliet - PVC/ALU pretlačovacie balenie

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

zebinix 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.
(len pre vonkajšie balenie)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:
(len pre vonkajšie balenie)

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

PVC/ALU blister

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 200 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

BIAL

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Škatuľa pre HPDE fľaše a HPDE fľaše so 60 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 200 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg eslikarbazepín acetátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku:

BIAL-Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugalsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/514/023

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

zebinix 200 mg

(iba vonkajšie balenie)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

(iba na vonkajšom balení)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

(iba na vonkajšom balení)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa so 7, 14 alebo 28 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 400 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 400 mg eslikarbazepín acetátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 tabliet
14 tabliet
28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku:

BIAL-Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugal

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/514/001 7 tabliet - ALU/ALU pretlačovacie balenie

EU/1/09/514/002 14 tabliet - ALU/ALU pretlačovacie balenie

EU/1/09/514/003 28 tabliet - ALU/ALU pretlačovacie balenie

EU/1/09/514/004 7 tabliet - PVC/ALU pretlačovacie balenie

EU/1/09/514/005 14 tabliet - PVC/ALU pretlačovacie balenie

EU/1/09/514/006 28 tabliet - PVC/ALU pretlačovacie balenie

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

zebinix 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

(iba na vonkajšom balení)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

((iba na vonkajšom balení))

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

ALU/ALU blister PVC/ALU blister
--

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 400 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

BIAL

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa s 30 alebo 60 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 600 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 600 mg eslikarbazepín acetátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet
60 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku:
BIAL-Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/514/007 30 tabliet - ALU/ALU pretlačovacie balenie
EU/1/09/514/008 60 tabliet - ALU/ALU pretlačovacie balenie
EU/1/09/514/009 30 tabliet - PVC/ALU pretlačovacie balenie
EU/1/09/514/010 60 tabliet - PVC/ALU pretlačovacie balenie

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

zebinix 600 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.
(iba na vonkajšom balení)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:
(iba na vonkajšom balení)

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

ALU/ALU blister PVC/ALU blister
--

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 600 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

BIAL

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Škatuľa pre HPDE fľaše a HPDE fľaše s 90 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 600 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 600 mg eslikarbazepín acetátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku:

BIAL-Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugalsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/514/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

zebinix 600 mg

(iba vonkajšie balenie)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

(iba na vonkajšom balení)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

(iba na vonkajšom balení)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa s 20, 30, 60 alebo 90 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 800 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 800 mg eslikarbazepín acetátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

20 tabliet
30 tabliet
60 tabliet
90 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku:

BIAL-Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugalsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/514/012 20 tabliet - ALU/ALU pretlačovacie balenie

EU/1/09/514/013 30 tabliet - ALU/ALU pretlačovacie balenie

EU/1/09/514/014 60 tabliet - ALU/ALU pretlačovacie balenie

EU/1/09/514/015 90 tabliet - ALU/ALU pretlačovacie balenie

EU/1/09/514/016 20 tabliet - PVC/ALU pretlačovacie balenie

EU/1/09/514/017 30 tabliet - PVC/ALU pretlačovacie balenie

EU/1/09/514/018 60 tabliet - PVC/ALU pretlačovacie balenie

EU/1/09/514/019 90 tabliet - PVC/ALU pretlačovacie balenie

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

zebinix 800 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

(len pre vonkajšie balenie)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

(len pre vonkajšie balenie)

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

ALU/ALU blister PVC/ALU blister
--

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 800 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

BIAL

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Škatuľa pre HPDE fľaše a HPDE fľaše s 90 tabletami

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 800 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 800 mg eslikarbazepín acetátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku:

BIAL-Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugalsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/514/020

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

zebinix 800 mg

(iba vonkajšie balenie)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

(iba na vonkajšom balení)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

(iba na vonkajšom balení)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Vonkajšia škatuľa spoločného balenia (vrátane blue box)****1. NÁZOV LIEKU**

Zebinix 800 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 800 mg eslikarbazepín acetátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Spoločné balenie: 180 (2 balenia po 90) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku:

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/514/025-026

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

zebinix 800 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.
(len pre vonkajšie balenie)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

(len pre vonkajšie balenie)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Vnútoraná škatuľ a spoločného balenia (bez blue box)****1. NÁZOV LIEKU**

Zebinix 800 mg tablety
eslikarbazepín acetát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 800 mg eslikarbazepín acetátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

90 tabliet. Súčasť spoločného balenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku:
BIAL-Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/514/025-026

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

zebinix 800 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.
(len pre vonkajšie balenie)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

(len pre vonkajšie balenie)



ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Vonkajšia škatuľka/flaša

1. NÁZOV LIEKU

Zebinix 50 mg/ml perorálna suspenzia
eslikarbazepín acetát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 50 mg eslikarbazepín acetátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje metyl parahydroxybenzoát (E218) a siričitany
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia

200 ml fľaša

Perorálna striekačka (10 ml) (len vonkajšie balenie)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Pred použitím dobre pretrepať.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení sa perorálna suspenzia môže používať do 2 mesiacov.

Dátum otvorenia: ---/---/---

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/514/024

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

zebinix 50 mg/ml

(iba vonkajšie balenie)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.
(iba na vonkajšom balení)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

(iba na vonkajšom balení)

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zebinix 200 mg tablety

eslikarbazepín acetát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zebinix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Zebinix
3. Ako užívať Zebinix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zebinix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zebinix a na čo sa používa

Zebinix obsahuje liečivo eslikarbazepín acetát.

Zebinix patrí do skupiny liekov, ktoré sa volajú antiepileptiká a používajú sa na liečbu epilepsie, ochorenia, ktoré sa prejavuje opakovanými záchvatmi alebo kŕčmi.

Zebinix sa nasadzuje:

- samostatne (monoterapia) u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou epilepsiou,
- spolu s inými liekmi proti epilepsii (prídavná liečba) u dospelých, dospievajúcich a detských pacientov starších ako 6 rokov, u ktorých sa vyskytujú záchvaty, ktoré ovplyvňujú jednu časť mozgu (čiastočné záchvaty). Tieto záchvaty môžu, ale nemusia pokračovať záchvatom, ktorý ovplyvní celý mozog (sekundárna generalizácia).

Zebinix vám predpísal váš lekár za účelom zníženia počtu záchvatov.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Zebinix

Neužívajte Zebinix:

- ak ste alergický na eslikarbazepín acetát alebo iné karboxamidové deriváty (napr. karbamazepín alebo oxkarbazepín, lieky používané na liečbu epilepsie) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak trpíte určitým druhom poruchy srdcového rytmu (atrioventikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Zebinix.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- ak máte pľuzgiere alebo olupujúcu sa kožu a/alebo sliznice, kožné vyrážky, problémy s prehltaním alebo dýchaním, opuch pier, tváre, očných viečok, hrdla alebo jazyka. Môžu to byť príznaky alergickej reakcie.
- ak trpíte zmätenosťou, zhoršením záchvatov alebo oslabeným vedomím. Môžu to byť príznaky zníženej hladiny soli v krvi.

Oznámte vášmu lekárovi:

- ak máte problémy s obličkami. Váš lekár možno bude nútený znížiť dávku. Zebinix sa neodporúča u pacientov so závažným ochorením obličiek.
- ak máte problémy s pečeňou. Zebinix sa neodporúča u pacientov so závažnými problémami s pečeňou.
- ak užívate liek, ktorý môže spôsobovať abnormality EKG (elektrokardiogramu) nazývané predĺžený interval PR. Ak s určitosťou neviete, či lieky, ktoré užívate, môžu mať takýto účinok, poraďte sa s lekárom.
- ak trpíte srdcovým ochorením, ako je zlyhanie srdca alebo srdcový infarkt, alebo máte akúkoľvek poruchu srdcového rytmu.
- trpíte záchvatmi, ktoré začínajú rozsiahlymi elektrickým výbojom zasahujúcim obe strany mozgu

Malý počet pacientov, ktorí užívali antiepileptiká, myslelo na sebapoškodzovanie alebo samovraždu. Ak vám pri užívaní Zebinixu napadnú podobné myšlienky, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Zebinix vám môže spôsobovať pocity závratov a/alebo ospalosti, najmä na začiatku liečby. Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Zebinixu, aby ste predišli náhodnému poraneniu, ako napríklad pád.

Buďte obzvlášť opatrný pri užívaní Zebinixu:

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Zebinixom hlásili závažné a potenciálne život ohrozujúce kožné reakcie zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm/toxickú epidermálnu nekrolýzu, liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Ak sa u vás vyvinie závažná kožná vyrážka alebo iné kožné príznaky (pozri časť 4), ihneď prestaňte užívať Zebinix a kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc.

U pacientov čínskeho (Han) alebo thajského pôvodu sa môže nebezpečenstvo závažných kožných reakcií spojených s karbamazepínom alebo chemicky príbuznými zlúčeninami predpovedať na základe testovania krvnej vzorky týchto pacientov. Váš lekár má byť schopný posúdiť, či pred podaním Zebinixu je potrebné laboratórne vyšetrenie krvi.

Deti

Zebinix sa nemá podávať deťom vo veku 6 rokov a mladším.

Iné lieky a Zebinix

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to vhodné v takom prípade, ak by niektorý liek ovplyvňoval mechanizmus účinku Zebinixu alebo ak by Zebinix rušil ich účinok. Oznámte vášmu lekárovi, ak užívate:

- fenytoín (liek na liečbu epilepsie), pretože bude pravdepodobne nutné upraviť vaše dávkovanie tohto lieku.
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie), nakoľko môže byť nutné, aby upravil vaše dávkovanie a môžu sa častejšie vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky Zebinixu: dvojité videnie, zhoršená koordinácia pohybov a závrat.
- hormonálna antikoncepcia (ako je antikoncepcná pilulka), pretože Zebinix môže znižovať jej účinok.

- simvastatín (liek, ktorý sa užíva na zníženie hladiny cholesterolu), nakoľko môže byť nutná úprava vášho dávkovania.
- rosuvastatín – liek, ktorý sa užíva na zníženie hladiny cholesterolu.
- liek na zriedenie krvi - warfarín.
- inhibítory monoaminoxidázy (IMAO) používané ako antidepresíva.
- tricyklické antidepresíva napr. amitriptylín.
- neužívajte oxkarbazepín (liek na liečbu epilepsie) so Zebinixom, pretože nie je známe, či je bezpečné užívať tieto lieky spolu.

Pozrite si časť „Tehotenstvo a dojčenie“, v ktorej nájdete rady o antikoncepcii.

Tehotenstvo a dojčenie

Zebinix sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pretože účinky Zebinixu na tehotenstvo a nenarodené dieťa nie sú známe.

Ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako prestanete používať antikoncepciu a otehotniete. Váš lekár môže rozhodnúť o zmene vašej liečby.

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o použití eslikarbazepínu u tehotných žien. Výskumy preukázali zvýšené riziko vzniku vrodených vývojových chýb a problémov s neurologickým vývojom (vývojom mozgu) u detí žien, ktoré užívajú antiepileptiká, hlavne ak naraz užívajú viac ako jedno antiepileptikum.

Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Neprestaňte užívať váš liek až kým sa o tom neporadíte so svojim lekárom. Ukončenie liečby bez konzultácie s vaším lekárom môže viesť k záchvatom, ktoré môžu byť nebezpečné pre vás a vaše nenarodené dieťa. Váš lekár môže rozhodnúť o zmene vašej liečby.

Ak ste žena v plodnom veku a neplánujete otehotnieť, musíte počas liečby Zebinixom používať účinnú antikoncepciu. Zebinix môže ovplyvniť spôsob účinku hormonálnej antikoncepcie (antikoncepčné tabletky) a môže znížiť jej účinnosť pri zabráňovaní otehotneniu. Preto sa odporúča, aby ste počas užívania Zebinixu používali iné formy bezpečnej a účinnej antikoncepcie. Poradte sa so svojim lekárom, ktorý s vami prediskutuje najvhodnejší typ antikoncepcie používanej počas užívania Zebinixu. Po ukončení liečby Zebinixom pokračujte v používaní účinnej antikoncepcie až do konca vášho aktuálneho menštruačného cyklu.

Ak užívate Zebinix počas tehotenstva, u vášho dieťaťa môže byť tiež riziko problémov s krvácaním hneď po pôrode. Váš lekár môže vám a vášmu dieťaťu podať liek, aby tomu predišiel.

Nedojte počas užívania Zebinixu. Nie je známe, či prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zebinix môže spôsobovať najmä na začiatku liečby pocity závratov, ospalosti a môže ovplyvňovať Váš zrak. Ak sa objavia tieto príznaky u Vás, nepoužívajte žiadne nástroje ani prístroje a nevedzte vozidlo.

3. Ako užívať Zebinix

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dospelí pacienti

Dávka na začiatku liečby

Pred zvýšením na udržiavaciu dávku 400 mg jedenkrát denne počas jedného týždňa až dvoch týždňov. Váš lekár rozhodne, či túto dávku máte dostávať jeden týždeň alebo dva týždne.

Udržiavacia dávka

Zvyčajná udržiavacia dávka je 800 mg jedenkrát denne.

Dávku je možné zvýšiť až na 1 200 mg jedenkrát denne podľa vašej odpovede na liečbu Zebinixom.

Ak užívate Zebinix samostatne, váš lekár môže zvážiť, či môže byť pre vás prínosná dávka 1 600 mg jedenkrát denne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Ak máte ochorenie obličiek, obvyčajne dostanete nižšiu dávku Zebinixu. Váš lekár vám odporučí vhodnú dávku. Zebinix sa neodporúča, ak máte závažné problémy s obličkami.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Ak ste starší pacient a užívate Zebinix samostatne, dávka 1 600 mg pre vás nie je vhodná.

Deti staršie ako 6 rokov

Dávka na začiatku liečby

Začiatková dávka je 10 mg na kg telesnej hmotnosti užívaná jedenkrát denne po dobu jedného alebo dvoch týždňov pred zvýšením na udržiavaciu dávku.

Udržiavacia dávka

V závislosti od odpovede na Zebinix sa môže dávka zvýšiť o 10 mg na kg telesnej hmotnosti v intervaloch jedného alebo dvoch týždňov, až do 30 mg na kg telesnej hmotnosti. Maximálna dávka je 1 200 mg jedenkrát denne.

Deti s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg

Deti s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac majú užívať rovnakú dávku ako dospelí.

Pre deti môžu byť vhodnejšie iné formy tohto lieku, ako napríklad perorálna suspenzia. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob a cesta podávania

Zebinix je určený na perorálne použitie. Zapite tabletu pohárom vody.

Tablety Zebinixu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak máte ťažkosti s prehĺtaním celej tablety, môžete tabletu rozdrviť a pridať do malého množstva vody alebo jablkového pyré a ihneď užiť celú dávku.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Ak užijete viac Zebinixu, ako máte

Ak ste užili náhodne viac Zebinixu ako ste mali, môže byť u vás riziko vyššieho výskytu záchvatov alebo môžete pociťovať nepravidelný alebo rýchlejší tep srdca. Ak sa u vás vyskytne niektorý z vyššie uvedených príznakov, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo choďte do nemocnice. Zoberte si balenie lieku so sebou. Je to preto, aby lekár vedel, aký liek ste užili.

Ak zabudnete užiť Zebinix

Ak ste zabudli užiť tabletu, užite ju čo najskôr, hneď ako si spomeniete a pokračujte v podávaní ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Zebinix

Neukončíte užívanie lieku náhle. Ak tak urobíte, riskujete zvýšenie počtu záchvatov. Váš lekár rozhodne, ako dlho budete užívať Zebinix. Ak by Váš lekár rozhodol, že liečba Zebinixom sa má ukončiť, Vaša dávka bude spravidla znižovaná postupne. Je dôležité, aby bola Vaša liečba ukončená podľa rady Vášho lekára, inak sa môžu Vaše príznaky zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasledujúce vedľajšie účinky môžu byť veľmi vážne. Ak sa u vás prejavia tieto vedľajšie účinky, ukončíte užívanie Zebinixu a okamžite to oznámte lekárovi, alebo choďte do nemocnice, možno budete potrebovať naliehavú zdravotnícku starostlivosť:

- pľuzgiere alebo olupujúca sa koža a/alebo sliznice, vyrážky, problémy s prehĺtaním a dýchaním, opuch pier, tváre, očných viečok, hrdla alebo jazyka. Môžu to byť príznaky alergickej reakcie

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- pocit závratu alebo ospalosti

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- pocit nestability alebo pocit otáčania alebo nestálosti
- pocit na vracanie alebo vracanie
- bolesti hlavy
- hnačka
- dvojité alebo rozmazané videnie
- sťažená koncentrácia
- pocit nedostatku energie a únavy
- chvenie
- kožné vyrážky
- krvné testy poukazujúce na nízku hladinu sodíka vo vašej krvi
- znížená chuť do jedla
- ťažkosti so spánkom
- ťažkosti s koordináciou pohybov (ataxia)
- nárast telesnej hmotnosti.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 100 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- neobratnosť
- alergia
- zápcha
- záchvaty
- znížená aktivita štítnej žľazy. K príznakom patrí znížená hladina hormónu štítnej žľazy (pozorovaná v krvných testoch), neznášanie chladu, zväčšenie jazyka, tenké a krehké nechty rúk alebo vlasy a znížená telesná teplota.
- problémy s pečeňou (ako sú zvýšené pečeňové enzýmy)
- vysoký krvný tlak alebo závažné zvýšenie krvného tlaku
- nízky krvný tlak alebo pokles krvného tlaku pri postavení sa
- krvné testy poukazujúce na nízku hladinu soli (vrátane chloridu) vo vašej krvi alebo zníženie počtu červených krviniek
- dehydratácia (nedostatok vody v tele)
- zmeny pohybov očí, rozmazané videnie alebo červené oči
- pády
- tepelné popáleniny
- zhoršenie pamäte alebo zabudlivosť
- plač, pocit depresie, nervozity alebo zmätenosti, zníženie záujmu alebo emócií
- neschopnosť hovoriť alebo písať alebo rozumieť hovorenému alebo písanému slovu
- nepokoj

- poruchy pozornosti/hyperaktivita (zvýšená aktivita)
- podráždenosť
- zmeny nálady alebo halucinácie
- sťažené rozprávanie
- krvácanie z nosa
- bolesť v hrudníku
- trpnutie a/alebo pocity necitlivosti v akejkoľvek časti tela
- migréna
- pocit pálenia
- neobvyklý pocit pri dotyku
- poruchy zmyslov čuchu
- zvonenie v uchu
- ťažkosti so sluchom
- opuch nôh alebo rúk
- pálenie záhy, žalúdočné ťažkosti, bolesť brucha, nafukovanie brucha, citlivosť brucha alebo sucho v ústach
- tmavá stolica
- zapálené ďasná alebo bolesť zubov
- potenie alebo pocit suchej kože
- svrbenie
- zmeny na koži (napr. sčervenanie kože)
- úbytok vlasov
- infekcia močových ciest
- pocit celkovej slabosti, nepohody alebo chladu
- úbytok hmotnosti
- bolesti svalov, bolesti končatín, svalová slabosť
- poruchy metabolizmu kostí
- zvýšená hladina kostných proteínov
- sčervenanie, chladné končatiny
- pomalšia alebo nepravidelný tep srdca
- pocit extrémnej spavosti
- útlm
- neurologické pohybové poruchy so sťahovaním svalstva spôsobujúcim krúživé a opakované pohyby alebo neobvyklý postoj. K príznakom patria triaška, bolesti, zvieranie.
- lieková toxicita
- úzkosť.

Neznáme (frekvencia sa z dostupných údajov nedá určiť) vedľajšie účinky sú:

- zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo tvorenia krvnej podliatiny
- silná bolesť chrbta a žalúdka (spôsobené zápalom pankreasu)
- zníženie počtu bielych krviniek, čo zvyšuje pravdepodobnosť infekcie
- červenkasté flaky podobné terču alebo okrúhle škvrny často v strede s pľuzgierom, vyskytujúce sa na koži trupu, olupujúca sa koža, vredy v ústach, nose, na genitáliách a očiach, červené a opuchnuté oči, pričom pred príznakmi sa môže vyskytnúť horúčka a/alebo príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza)
- začiatkové príznaky podobné chrípke, kožná vyrážka na tvári, ktorá sa rozširuje po celom tele, vysoká horúčka, zvýšenie hladiny pečeneových enzýmov, abnormality krvi (eozinofília), zväčšené lymfatické uzliny a zasiahnutie iných orgánov tela (reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi, tiež známa ako DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek)
- závažná alergická reakcia spôsobujúca opuch tváre, hrdla, rúk, chodidiel, členkov alebo dolnej časti nôh
- urtikária (svrbivá kožná vyrážka)
- letargia, zmätenosť, svalové záškľby alebo výrazné zhoršenie kĺčov (možné príznaky nízkej hladiny sodíka v krvi z dôvodu nedostatočnej sekrécie ADH).

Užívanie Zebinixu sa spája s odchýlkou v EKG (elektrokardiogram) nazývanou predĺžený interval PR. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s touto odchýlkou v EKG (napr. mdloby a spomalenie tepu srdca).

Počas užívania štrukturálne podobných antiepileptických liekov karbamazepínu a oxkarbazepínu boli hlásené poruchy kostrovej sústavy vrátane osteopénie, osteoporózy (rednutie kostí) a zlomeniny. Ak podstupujete dlhodobú antiepileptickú liečbu, alebo sa u vás v minulosti vyskytla osteoporóza, alebo užívate steroidy, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zebinix

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri, fľaši a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zebinix obsahuje

- Liečivo je eslikarbazepín acetát. Každá tableta obsahuje 200 mg eslikarbazepín acetátu.
- Ďalšie zložky sú povidón K29/32, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.

Ako vyzerá Zebinix a obsah balenia

Tablety Zebinix 200 mg sú biele a podlhovasté. Tablety majú na jednej strane označenie „ESL 200“ a na druhej strane majú ryhu a dĺžku 11 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Tablety sú balené v blistroch v papierových škatuliach, ktoré obsahujú 20 alebo 60 tabliet a vo fľašiach z HDPE s detským bezpečnostným uzáverom v papierových škatuliach, ktoré obsahujú 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko
Tel.: +351 22 986 61 00
Fax: +351 22 986 61 99
E-mail: info@bial.com

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Danmark
Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

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

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

Ελλάδα
ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

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

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

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

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

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

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

Ísland

Nordicinfu Care AB

Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB

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

ItaliaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

Sverige

Nordicinfu Care AB

Tel: +46 (0) 8 601 24 40

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

United KingdomBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

LatvijaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

LietuvaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Zebinix 400 mg tablety

eslikarbazepín acetát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete užívať tento liek, pretože

obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zebinix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Zebinix
3. Ako užívať Zebinix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zebinix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zebinix a na čo sa používa

Zebinix obsahuje liečivo eslikarbazepín acetát.

Zebinix patrí do skupiny liekov, ktoré sa volajú antiepileptiká a používajú sa na liečbu epilepsie, ochorenia, ktoré sa prejavuje opakovanými záchvatmi alebo kŕčmi.

Zebinix sa nasadzuje:

- samostatne (monoterapia) u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou epilepsiou,
- spolu s inými liekmi proti epilepsii (prídavná liečba) u dospelých, dospievajúcich a detských pacientov starších ako 6 rokov, u ktorých sa vyskytujú záchvaty, ktoré ovplyvňujú jednu časť mozgu (čiastočné záchvaty). Tieto záchvaty môžu, ale nemusia pokračovať záchvatom, ktorý ovplyvní celý mozog (sekundárna generalizácia).

Zebinix vám predpísal váš lekár za účelom zníženia počtu záchvatov.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Zebinix

Neužívajte Zebinix:

- ak ste alergický na eslikarbazepín acetát alebo iné karboxamidové deriváty (napr. karbamazepín alebo oxkarbazepín, lieky používané na liečbu epilepsie) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak trpíte určitým druhom poruchy srdcového rytmu (atrioventikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Zebinix.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- ak máte pľuzgiere alebo olupujúcu sa kožu a/alebo sliznice, kožné vyrážky, problémy s prehltaním alebo dýchaním, opuch pier, tváre, očných viečok, hrdla alebo jazyka. Môžu to byť príznaky alergickej reakcie.
- ak trpíte zmätenosťou, zhoršením záchvatov alebo oslabeným vedomím. Môžu to byť príznaky zníženej hladiny soli v krvi.

Oznámte vášmu lekárovi:

- ak máte problémy s obličkami. Váš lekár možno bude nútený znížiť dávku. Zebinix sa neodporúča u pacientov so závažným ochorením obličiek.
- ak máte problémy s pečeňou. Zebinix sa neodporúča u pacientov so závažnými problémami s pečeňou.
- ak užívate liek, ktorý môže spôsobovať abnormality EKG (elektrokardiogramu) nazývané predĺžený interval PR. Ak s určitosťou neviete, či lieky, ktoré užívate, môžu mať takýto účinok, poraďte sa s lekárom.
- ak trpíte srdcovým ochorením, ako je zlyhanie srdca alebo srdcový infarkt, alebo máte akúkoľvek poruchu srdcového rytmu.
- trpíte záchvatmi, ktoré začínajú rozsiahlymi elektrickým výbojom zasahujúcim obe strany mozgu

Malý počet pacientov, ktorí užívali antiepileptiká, myslelo na sebapoškodzovanie alebo samovraždu. Ak vám pri užívaní Zebinixu napadnú podobné myšlienky, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Zebinix vám môže spôsobovať pocity závratov a/alebo ospalosti, najmä na začiatku liečby. Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Zebinixu, aby ste predišli náhodnému poraneniu, ako napríklad pád.

Buďte obzvlášť opatrný pri užívaní Zebinixu:

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Zebinixom hlásili závažné a potenciálne život ohrozujúce kožné reakcie zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm/toxickú epidermálnu nekrolýzu, liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Ak sa u vás vyvinie závažná kožná vyrážka alebo iné kožné príznaky (pozri časť 4), ihneď prestaňte užívať Zebinix a kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc.

U pacientov čínskeho (Han) alebo thajského pôvodu sa môže nebezpečenstvo závažných kožných reakcií spojených s karbamazepínom alebo chemicky príbuznými zlúčeninami predpovedať na základe testovania krvnej vzorky týchto pacientov. Váš lekár má byť schopný posúdiť, či pred podaním Zebinixu je potrebné laboratórne vyšetrenie krvi.

Deti

Zebinix sa nemá podávať deťom vo veku 6 rokov a mladším.

Iné lieky a Zebinix

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to vhodné v takom prípade, ak by niektorý liek ovplyvňoval mechanizmus účinku Zebinixu alebo ak by Zebinix rušil ich účinok. Oznámte vášmu lekárovi, ak užívate:

- fenytoín (liek na liečbu epilepsie), pretože bude pravdepodobne nutné upraviť vaše dávkovanie tohto lieku.
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie), nakoľko môže byť nutné, aby upravil vaše dávkovanie a môžu sa častejšie vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky Zebinixu: dvojité videnie, zhoršená koordinácia pohybov a závrat.
- hormonálna antikoncepcia (ako je antikoncepcná pilulka), pretože Zebinix môže znižovať jej účinok.

- simvastatín (liek, ktorý sa užíva na zníženie hladiny cholesterolu), nakoľko môže byť nutná úprava vášho dávkovania.
- rosuvastatín – liek, ktorý sa užíva na zníženie hladiny cholesterolu.
- liek na zriedenie krvi - warfarín.
- inhibítory monoaminoxidázy (MAOI) používané ako antidepresíva.
- neužívajte oxkarbazepín (liek na liečbu epilepsie) so Zebinixom, pretože nie je známe, či je bezpečné užívať tieto lieky spolu.

Pozrite si časť „Tehotenstvo a dojčenie“, v ktorej nájdete rady o antikoncepcii.

Tehotenstvo a dojčenie

Zebinix sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pretože účinky Zebinixu na tehotenstvo a nenarodené dieťa nie sú známe.

Ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako prestanete používať antikoncepciu a otehotniete. Váš lekár môže rozhodnúť o zmene vašej liečby.

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o použití eslikarbazepínu u tehotných žien. Výskumy preukázali zvýšené riziko vzniku vrodených vývojových chýb a problémov s neuronálnym vývojom (vývojom mozgu) u detí žien, ktoré užívajú antiepileptiká, hlavne ak naraz užívajú viac ako jedno antiepileptikum.

Ak si myslíte že ste tehotná alebo ak ste tehotná, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Neprestaňte užívať váš liek až kým sa o tom neporadíte so svojim lekárom. Ukončenie liečby bez konzultácie s vaším lekárom môže viesť k záchvatom, ktoré môžu byť nebezpečné pre vás a vaše nenarodené dieťa. Váš lekár môže rozhodnúť o zmene vašej liečby.

Ak ste žena v plodnom veku a neplánujete otehotnieť, musíte počas liečby Zebinixom používať účinnú antikoncepciu. Zebinix môže ovplyvniť spôsob účinku hormonálnej antikoncepcie (antikoncepčné tabletky) a môže znížiť jej účinnosť pri zabráňovaní otehotneniu. Preto sa odporúča, aby ste počas užívania Zebinixu používali iné formy bezpečnej a účinnej antikoncepcie. Poradte sa so svojim lekárom, ktorý s vami prediskutuje najvhodnejší typ antikoncepcie používanej počas užívania Zebinixu. Po ukončení liečby Zebinixom pokračujte v používaní účinnej antikoncepcie až do konca vášho aktuálneho menštruačného cyklu.

Ak používate Zebinix počas tehotenstva, u vášho dieťaťa a tiež môže byť riziko problémov s krvácaním hneď po pôrode. Váš lekár môže vám a vášmu dieťaťu podať liek, aby tomu predišiel.

Nedojčite počas užívania Zebinixu. Nie je známe, či prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zebinix môže spôsobovať najmä na začiatku liečby pocity závratov, ospalosti a môže ovplyvňovať Váš zrak. Ak sa objavia tieto príznaky u Vás, nepoužívajte žiadne nástroje ani prístroje a nevedzte vozidlo.

3. Ako užívať Zebinix

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dospelí pacienti

Dávka na začiatku liečby

Pred zvýšením na udržiavaciu dávku 400 mg jedenkrát denne počas jedného týždňa až dvoch týždňov. Váš lekár rozhodne, či túto dávku máte dostávať jeden týždeň alebo dva týždne.

Udržiavacia dávka

Zvyčajná udržiavacia dávka je 800 mg jedenkrát denne.

Dávku je možné zvýšiť až na 1 200 mg jedenkrát denne podľa vašej odpovede na liečbu Zebinixom.

Ak užívate Zebinix samostatne, váš lekár môže zvážiť, či by môže byť pre vás prínosná dávka 1 600 mg jedenkrát denne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Ak máte ochorenie obličiek, obvyčajne dostanete nižšiu dávku Zebinixu. Váš lekár vám odporučí vhodnú dávku. Zebinix sa neodporúča, ak máte závažné problémy s obličkami.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Ak ste starší pacient a užívate Zebinix samostatne, dávka 1 600 mg pre vás nie je vhodná.

Deti staršie ako 6 rokov

Dávka na začiatku liečby

Začiatočná dávka je 10 mg na kg telesnej hmotnosti užívaná jedenkrát denne po dobu jedného alebo dvoch týždňov pred zvýšením na udržiavaciu dávku.

Udržiavacia dávka

V závislosti od odpovede na Zebinix sa môže dávka zvýšiť o 10 mg na kg telesnej hmotnosti v intervaloch jedného alebo dvoch týždňov, až do 30 mg na kg telesnej hmotnosti. Maximálna dávka je 1 200 mg jedenkrát denne.

Deti s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg

Deti s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac majú užívať rovnakú dávku ako dospelí.

Pre deti môžu byť vhodnejšie iné formy tohto lieku, ako napríklad perorálna suspenzia. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob a cesta podávania

Zebinix je určený na perorálne použitie. Zapite tabletu pohárom vody.

Tablety Zebinixu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak máte ťažkosti s prehĺtaním celej tablety, môžete tabletu rozdrviť a pridať do malého množstva vody alebo jablkového pyré a ihneď užiť celú dávku.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu na ľahšie prehĺtanie a neslúži na rozdelenie tablety na dve rovnaké dávky.

Ak užijete viac Zebinixu, ako máte

Ak ste užili náhodne viac Zebinixu ako ste mali, môže byť u vás riziko vyššieho výskytu záchvatov alebo môžete pociťovať nepravidelný alebo rýchlejší tep srdca. Ak sa u vás vyskytne niektorý z vyššie uvedených príznakov, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo choďte do nemocnice. Zoberte si balenie lieku so sebou. Je to preto, aby lekár vedel, aký liek ste užili.

Ak zabudnete užiť Zebinix

Ak ste zabudli užiť tabletu, užite ju čo najskôr, hneď ako si spomeniete a pokračujte v podávaní ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Zebinix

Neukončite užívanie lieku náhle. Ak tak urobíte, riskujete zvýšenie počtu záchvatov. Váš lekár rozhodne, ako dlho budete užívať Zebinix. Ak by Váš lekár rozhodol, že liečba Zebinixom sa má ukončiť, Vaša dávka bude spravidla znižovaná postupne. Je dôležité, aby bola Vaša liečba ukončená podľa rady Vášho lekára, inak sa môžu Vaše príznaky zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Nasledujúce vedľajšie účinky môžu byť veľmi vážne. Ak sa u vás prejaví tieto vedľajšie účinky, ukončíte užívanie Zebinixu a okamžite to oznámte lekárovi, alebo choďte do nemocnice, možno budete potrebovať naliehavú zdravotnícku starostlivosť:

- pľuzgiere alebo olupujúca sa koža a/alebo sliznice, vyrážky, problémy s prehĺtaním a dýchaním, opuch pier, tváre, očných viečok, hrdla alebo jazyka. Môžu to byť príznaky alergickej reakcie

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- pocit závratu alebo ospalosti

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- pocit nestability alebo pocit otáčania alebo nestálosti
- pocit na vracanie alebo vracanie
- bolesti hlavy
- hnačka
- dvojité alebo rozmazané videnie
- sťažená koncentrácia
- pocit nedostatku energie a únavy
- chvenie
- kožné vyrážky
- krvné testy poukazujúce na nízku hladinu sodíka vo vašej krvi
- znížená chuť do jedla
- ťažkosti so spánkom
- ťažkosti s koordináciou pohybov (ataxia)
- nárast telesnej hmotnosti.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 100 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- neobratnosť
- alergia
- zápcha
- záchvaty
- znížená aktivita štítnej žľazy. K príznakom patrí znížená hladina hormónu štítnej žľazy (pozorovaná v krvných testoch), neznášanie chladu, zväčšenie jazyka, tenké a krehké nechty rúk alebo vlasy a znížená telesná teplota.
- problémy s pečeňou (ako sú zvýšené pečeňové enzýmy)
- vysoký krvný tlak alebo závažné zvýšenie krvného tlaku
- nízky krvný tlak alebo pokles krvného tlaku pri postavení sa
- krvné testy poukazujúce na nízku hladinu soli (vrátane chloridu) vo vašej krvi alebo zníženie počtu červených krviniek
- dehydratácia (nedostatok vody v tele)
- zmeny pohybov očí, rozmazané videnie alebo červené oči
- pády
- tepelné popáleniny
- zhoršenie pamäte alebo zabudlivosť
- plač, pocit depresie, nervozity alebo zmätenosti, zníženie záujmu alebo emócií
- neschopnosť hovoriť alebo písať alebo rozumieť hovorenému alebo písanému slovu
- nepokoj

- poruchy pozornosti/hyperaktivita (zvýšená aktivita)
- podráždenosť
- zmeny nálady alebo halucinácie
- sťažené rozprávanie
- krvácanie z nosa
- bolesť v hrudníku
- trpnutie a/alebo pocity necitlivosti v akejkoľvek časti tela
- migréna
- pocit pálenia
- neobvyklý pocit pri dotyku
- poruchy zmyslov čuchu
- zvonenie v uchu
- ťažkosti so sluchom
- opuch nôh alebo rúk
- pálenie záhy, žalúdočné ťažkosti, bolesť brucha, nafukovanie brucha, citlivosť brucha alebo sucho v ústach
- tmavá stolica
- zapálené ďasná alebo bolesť zubov
- potenie alebo pocit suchej kože
- svrbenie
- zmeny na koži (napr. sčervenanie kože)
- úbytok vlasov
- infekcia močových ciest
- pocit celkovej slabosti, nepohody alebo chladu
- úbytok hmotnosti
- bolesti svalov, bolesti končatín, svalová slabosť
- poruchy metabolizmu kostí
- zvýšená hladina kostných proteínov
- sčervenanie, chladné končatiny
- pomalšia alebo nepravidelný tep srdca
- pocit extrémnej spavosti
- útlm
- neurologické pohybové poruchy so sťahovaním svalstva spôsobujúcim krúživé a opakované pohyby alebo neobvyklý postoj. K príznakom patria triaška, bolesti, zvieranie.
- lieková toxicita
- úzkosť.

Neznáme (frekvencia sa z dostupných údajov nedá určiť) vedľajšie účinky sú:

- zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo tvorenia krvnej podliatiny
- silná bolesť chrbta a žalúdka (spôsobené zápalom pankreasu)
- zníženie počtu bielych krviniek, čo zvyšuje pravdepodobnosť infekcie
- červenkasté flaky podobné terču alebo okrúhle škvrny často v strede s pľuzgierom, vyskytujúce sa na koži trupu, olupujúca sa koža, vredy v ústach, nose, na genitáliách a očiach, červené a opuchnuté oči, pričom pred príznakmi sa môže vyskytnúť horúčka a/alebo príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza)
- začiatkové príznaky podobné chrípke, kožná vyrážka na tvári, ktorá sa rozširuje po celom tele, vysoká horúčka, zvýšenie hladiny pečeneových enzýmov, abnormality krvi (eozinofília), zväčšené lymfatické uzliny a zasiahnutie iných orgánov tela (reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi, tiež známa ako DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek)
- závažná alergická reakcia spôsobujúca opuch tváre, hrdla, rúk, chodidiel, členkov alebo dolnej časti nôh
- urtikária (svrbivá kožná vyrážka)
- letargia, zmätenosť, svalové záškľby alebo výrazné zhoršenie kĺbov (možné príznaky nízkej hladiny sodíka v krvi z dôvodu nedostatočnej sekrécie ADH).

Užívanie Zebinixu sa spája s odchýlkou v EKG (elektrokardiogram) nazývanou predĺžený interval PR. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s touto odchýlkou v EKG (napr. mdloby a spomalenie tepu srdca).

Počas užívania štruktúrne podobných antiepileptických liekov karbamazepínu a oxkarbazepínu boli hlásené poruchy kostrovej sústavy vrátane osteopénie, osteoporózy (rednutie kostí) a zlomeniny. Ak podstupujete dlhodobú antiepileptickú liečbu, alebo sa u vás v minulosti vyskytla osteoporóza, alebo užívate steroidy, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zebinix

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri, fľaši a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zebinix obsahuje

- Liečivo je eslikarbazepín acetát. Každá tableta obsahuje 400 mg eslikarbazepín acetátu.
- Ďalšie zložky sú povidón K29/32, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.

Ako vyzerá Zebinix a obsah balenia

Tablety Zebinix 400 mg sú biele, okrúhle a bikonvexné. Tablety majú na jednej strane označenie „ESL 400“ a na druhej strane majú ryhu a priemer 11 mm.

Tablety sú balené v blistroch v papierových škatuliach, ktoré obsahujú 7, 14 alebo 28 tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko
Tel.: +351 22 986 61 00
Fax: +351 22 986 61 99
E-mail: info@bial.com

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Danmark
Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

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

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

Ελλάδα
ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

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

Lietuva

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Zebinix 600 mg tablety

eslikarbazepín acetát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete užívať tento liek, pretože

obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zebinix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Zebinix
3. Ako užívať Zebinix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zebinix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zebinix a na čo sa používa

Zebinix obsahuje liečivo eslikarbazepín acetát.

Zebinix patrí do skupiny liekov, ktoré sa volajú antiepileptiká a používajú sa na liečbu epilepsie, ochorenia, ktoré sa prejavuje opakovanými záchvatmi alebo kŕčmi.

Zebinix sa nasadzuje:

- samostatne (monoterapia) u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou epilepsiou,
- spolu s inými liekmi proti epilepsii (prídavná liečba) u dospelých, dospievajúcich a detských pacientov starších ako 6 rokov, u ktorých sa vyskytujú záchvaty, ktoré ovplyvňujú jednu časť mozgu (čiastočné záchvaty). Tieto záchvaty môžu, ale nemusia pokračovať záchvatom, ktorý ovplyvní celý mozog (sekundárna generalizácia).

Zebinix vám predpísal váš lekár za účelom zníženia počtu záchvatov.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Zebinix

Neužívajte Zebinix:

- ak ste alergický na eslikarbazepín acetát alebo iné karboxamidové deriváty (napr. karbamazepín alebo oxkarbazepín, lieky používané na liečbu epilepsie) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak trpíte určitým druhom poruchy srdcového rytmu (atrioventikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Zebinix.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- ak máte pľuzgiere alebo olupujúcu sa kožu a/alebo sliznice, kožné vyrážky, problémy s prehltaním alebo dýchaním, opuch pier, tváre, očných viečok, hrdla alebo jazyka. Môžu to byť príznaky alergickej reakcie.
- ak trpíte zmätenosťou, zhoršením záchvatov alebo oslabeným vedomím. Môžu to byť príznaky zníženej hladiny soli v krvi.

Oznámte vášmu lekárovi:

- ak máte problémy s obličkami. Váš lekár možno bude nútený znížiť dávku. Zebinix sa neodporúča u pacientov so závažným ochorením obličiek.
- ak máte problémy s pečeňou. Zebinix sa neodporúča u pacientov so závažnými problémami s pečeňou.
- ak užívate liek, ktorý môže spôsobovať abnormality EKG (elektrokardiogramu) nazývané predĺžený interval PR. Ak s určitosťou neviete, či lieky, ktoré užívate, môžu mať takýto účinok, poraďte sa s lekárom.
- ak trpíte srdcovým ochorením, ako je zlyhanie srdca alebo srdcový infarkt, alebo máte akúkoľvek poruchu srdcového rytmu.
- trpíte záchvatmi, ktoré začínajú rozsiahlymi elektrickým výbojom zasahujúcim obe strany mozgu

Malý počet pacientov, ktorí užívali antiepileptiká, myslelo na sebapoškodzovanie alebo samovraždu. Ak vám pri užívaní Zebinixu napadnú podobné myšlienky, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Zebinix vám môže spôsobovať pocity závratov a/alebo ospalosti, najmä na začiatku liečby. Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Zebinixu, aby ste predišli náhodnému poraneniu, ako napríklad pád.

Buďte obzvlášť opatrný pri užívaní Zebinixu:

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Zebinixom hlásili závažné a potenciálne život ohrozujúce kožné reakcie zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm/toxickú epidermálnu nekrolýzu, liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Ak sa u vás vyvinie závažná kožná vyrážka alebo iné kožné príznaky (pozri časť 4), ihneď prestaňte užívať Zebinix a kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc.

U pacientov čínskeho (Han) alebo thajského pôvodu sa môže nebezpečenstvo závažných kožných reakcií spojených s karbamazepínom alebo chemicky príbuznými zlúčeninami predpovedať na základe testovania krvnej vzorky týchto pacientov. Váš lekár má byť schopný posúdiť, či pred podaním Zebinixu je potrebné laboratórne vyšetrenie krvi.

Deti

Zebinix sa nemá podávať deťom vo veku 6 rokov a mladším.

Iné lieky a Zebinix

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to vhodné v takom prípade, ak by niektorý liek ovplyvňoval mechanizmus účinku Zebinixu alebo ak by Zebinix rušil ich účinok. Oznámte vášmu lekárovi, ak užívate:

- fenytoín (liek na liečbu epilepsie), pretože bude pravdepodobne nutné upraviť vaše dávkovanie tohto lieku.
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie), nakoľko môže byť nutné, aby upravil vaše dávkovanie a môžu sa častejšie vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky Zebinixu: dvojité videnie, zhoršená koordinácia pohybov a závrat.
- hormonálna antikoncepcia (ako je antikoncepcná pilulka), pretože Zebinix môže znižovať jej účinok.

- simvastatín (liek, ktorý sa užíva na zníženie hladiny cholesterolu), nakoľko môže byť nutná úprava vášho dávkovania.
- rosuvastatín – liek, ktorý sa užíva na zníženie hladiny cholesterolu.
- liek na zriedenie krvi - warfarín.
- inhibítory monoaminoxidázy (MAOI) používané ako antidepresíva.
- neužívajte oxkarbazepín (liek na liečbu epilepsie) so Zebinixom, pretože nie je známe, či je bezpečné užívať tieto lieky spolu.

Pozrite si časť „Tehotenstvo a dojčenie“, v ktorej nájdete rady o antikoncepcii.

Tehotenstvo a dojčenie

Zebinix sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pretože účinky Zebinixu na tehotenstvo a nenarodené dieťa nie sú známe.

Ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako prestanete používať antikoncepciu a otehotniete. Váš lekár môže rozhodnúť o zmene vašej liečby.

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o použití eslikarbazepínu u tehotných žien. Výskumy preukázali zvýšené riziko vzniku vrodených vývojových chýb a problémov s neuronálnym vývojom (vývojom mozgu) u detí žien, ktoré užívajú antiepileptiká, hlavne ak naraz užívajú viac ako jedno antiepileptikum.

Ak si myslíte že ste tehotná alebo ak ste tehotná, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Neprestaňte užívať váš liek až kým sa o tom neporadíte so svojim lekárom. Ukončenie liečby bez konzultácie s vaším lekárom môže viesť k záchvatom, ktoré môžu byť nebezpečné pre vás a vaše nenarodené dieťa. Váš lekár môže rozhodnúť o zmene vašej liečby.

Ak ste žena v plodnom veku a neplánujete otehotnieť, musíte počas liečby Zebinixom používať účinnú antikoncepciu. Zebinix môže ovplyvniť spôsob účinku hormonálnej antikoncepcie (antikoncepčné tabletky) a môže znížiť jej účinnosť pri zabráňovaní otehotneniu. Preto sa odporúča, aby ste počas užívania Zebinixu používali iné formy bezpečnej a účinnej antikoncepcie. Poradte sa so svojim lekárom, ktorý s vami prediskutuje najvhodnejší typ antikoncepcie používanej počas užívania Zebinixu. Po ukončení liečby Zebinixom pokračujte v používaní účinnej antikoncepcie až do konca vášho aktuálneho menštruačného cyklu.

Ak používate Zebinix počas tehotenstva, u vášho dieťaťa a tiež môže byť riziko problémov s krvácaním hneď po pôrode. Váš lekár môže vám a vášmu dieťaťu podať liek, aby tomu predišiel.

Nedojčite počas užívania Zebinixu. Nie je známe, či prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zebinix môže spôsobovať najmä na začiatku liečby pocity závratov, ospalosti a môže ovplyvňovať Váš zrak. Ak sa objavia tieto príznaky u Vás, nepoužívajte žiadne nástroje ani prístroje a nevedzte vozidlo.

3. Ako užívať Zebinix

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dospelí pacienti

Dávka na začiatku liečby

Pred zvýšením na udržiavaciu dávku 400 mg jedenkrát denne počas jedného týždňa až dvoch týždňov. Váš lekár rozhodne, či túto dávku máte dostávať jeden týždeň alebo dva týždne.

Udržiavacia dávka

Zvyčajná udržiavacia dávka je 800 mg jedenkrát denne.

Dávku je možné zvýšiť až na 1 200 mg jedenkrát denne podľa vašej odpovede na liečbu Zebinixom.

Ak užívate Zebinix samostatne, váš lekár môže zvážiť, či môže byť pre vás prínosná dávka 1 600 mg jedenkrát denne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Ak máte ochorenie obličiek, obvyčajne dostanete nižšiu dávku Zebinixu. Váš lekár vám odporučí vhodnú dávku. Zebinix sa neodporúča, ak máte závažné problémy s obličkami.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Ak ste starší pacient a užívate Zebinix samostatne, dávka 1 600 mg pre vás nie je vhodná.

Deti staršie ako 6 rokov

Dávka na začiatku liečby

Začiatočná dávka je 10 mg na kg telesnej hmotnosti užívaná jedenkrát denne po dobu jedného alebo dvoch týždňov pred zvýšením na udržiavaciu dávku.

Udržiavacia dávka

V závislosti od odpovede na Zebinix sa môže dávka zvýšiť o 10 mg na kg telesnej hmotnosti v intervaloch jedného alebo dvoch týždňov, až do 30 mg na kg telesnej hmotnosti. Maximálna dávka je 1 200 mg jedenkrát denne.

Deti s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg

Deti s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac majú užívať rovnakú dávku ako dospelí.

Pre deti môžu byť vhodnejšie iné formy tohto lieku, ako napríklad perorálna suspenzia. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob a cesta podávania

Zebinix je určený na perorálne použitie. Zapite tabletu pohárom vody.

Tablety Zebinixu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak máte ťažkosti s prehĺtaním celej tablety, môžete tabletu rozdrviť a pridať do malého množstva vody alebo jablkového pyré a ihneď užiť celú dávku.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Ak užijete viac Zebinixu, ako máte

Ak ste užili náhodne viac Zebinixu ako ste mali, môže byť u vás riziko vyššieho výskytu záchvatov alebo môžete pociťovať nepravidelný alebo rýchlejší tep srdca. Ak sa u vás vyskytne niektorý z vyššie uvedených príznakov, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo choďte do nemocnice. Zoberte si balenie lieku so sebou. Je to preto, aby lekár vedel, aký liek ste užili.

Ak zabudnete užiť Zebinix

Ak ste zabudli užiť tabletu, užite ju čo najskôr, hneď ako si spomeniete a pokračujte v podávaní ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Zebinix

Neukončite užívanie lieku náhle. Ak tak urobíte, riskujete zvýšenie počtu záchvatov. Váš lekár rozhodne, ako dlho budete užívať Zebinix. Ak by Váš lekár rozhodol, že liečba Zebinixom sa má ukončiť, Vaša dávka bude spravidla znižovaná postupne. Je dôležité, aby bola Vaša liečba ukončená podľa rady Vášho lekára, inak sa môžu Vaše príznaky zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasledujúce vedľajšie účinky môžu byť veľmi vážne. Ak sa u vás prejavia tieto vedľajšie účinky, ukončíte užívanie Zebinixu a okamžite to oznámte lekárovi, alebo choďte do nemocnice, možno budete potrebovať naliehavú zdravotnícku starostlivosť:

- pluzgiere alebo olupujúca sa koža a/alebo sliznice, vyrážky, problémy s prehĺtaním a dýchaním, opuch pier, tváre, očných viečok, hrdla alebo jazyka. Môžu to byť príznaky alergickej reakcie

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- pocit závratu alebo ospalosti

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- pocit nestability alebo pocit otáčania alebo nestálosti
- pocit na vracanie alebo vracanie
- bolesti hlavy
- hnačka
- dvojité alebo rozmazané videnie
- sťažená koncentrácia
- pocit nedostatku energie a únavy
- chvenie
- kožné vyrážky
- krvné testy poukazujúce na nízku hladinu sodíka vo vašej krvi
- znížená chuť do jedla
- ťažkosti so spánkom
- ťažkosti s koordináciou pohybov (ataxia)
- nárast telesnej hmotnosti.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 100 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- neobratnosť
- alergia
- zápcha
- záchvaty
- znížená aktivita štítnej žľazy. K príznakom patrí znížená hladina hormónu štítnej žľazy (pozorovaná v krvných testoch), neznášanie chladu, zväčšenie jazyka, tenké a krehké nechty rúk alebo vlasy a znížená telesná teplota.
- problémy s pečeňou (ako sú zvýšené pečeňové enzýmy)
- vysoký krvný tlak alebo závažné zvýšenie krvného tlaku
- nízky krvný tlak alebo pokles krvného tlaku pri postavení sa
- krvné testy poukazujúce na nízku hladinu soli (vrátane chloridu) vo vašej krvi alebo zníženie počtu červených krviniek
- dehydratácia (nedostatok vody v tele)
- zmeny pohybov očí, rozmazané videnie alebo červené oči
- pády
- tepelné popáleniny
- zhoršenie pamäte alebo zábudlivosť
- plač, pocit depresie, nervozity alebo zmätenosti, zníženie záujmu alebo emócií
- neschopnosť hovoriť alebo písať alebo rozumieť hovorenému alebo písanému slovu
- nepokoj
- poruchy pozornosti/hyperaktivita (zvýšená aktivita) podráždenosť
- zmeny nálady alebo halucinácie

- sťažené rozprávanie
- krvácanie z nosa
- bolesť v hrudníku
- trpnutie a/alebo pocity necitlivosti v akejkolvek časti tela
- migréna
- pocit pálenia
- neobvyklý pocit pri dotyku
- poruchy zmyslov čuchu
- zvonenie v uchu
- ťažkosti so sluchom
- opuch nôh alebo rúk
- pálenie záhy, žalúdočné ťažkosti, bolesť brucha, nafukovanie brucha, citlivosť brucha alebo sucho v ústach
- tmavá stolica
- zapálené ďasná alebo bolesť zubov
- potenie alebo pocit suchej kože
- svrbenie
- zmeny na koži (napr. sčervenanie kože)
- úbytok vlasov
- infekcia močových ciest
- pocit celkovej slabosti, nepohody alebo chladu
- úbytok hmotnosti
- bolesti svalov, bolesti končatín, svalová slabosť
- poruchy metabolizmu kostí
- zvýšená hladina kostných proteínov
- sčervenanie, chladné končatiny
- pomalšia alebo nepravidelný tep srdca
- pocit extrémnej spavosti
- útlm
- neurologické pohybové poruchy so sťahovaním svalstva spôsobujúcim krúživé a opakované pohyby alebo neobvyklý postoj. K príznakom patria triaška, bolesti, zvieranie.
- lieková toxicita
- úzkosť.

Neznáme (frekvencia sa z dostupných údajov nedá určiť) vedľajšie účinky sú:

- zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo tvorenia krvnej podliatiny
- silná bolesť chrbta a žalúdka (spôsobené zápalom pankreasu)
- zníženie počtu bielych krviniek, čo zvyšuje pravdepodobnosť infekcie
- červenkasté flaky podobné terču alebo okrúhle škvrny často v strede s pľuzgierom, vyskytujúce sa na koži trupu, olupujúca sa koža, vredy v ústach, nose, na genitáliách a očiach, červené a opuchnuté oči, pričom pred príznakmi sa môže vyskytnúť horúčka a/alebo príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza)
- začiatkové príznaky podobné chrípke, kožná vyrážka na tvári, ktorá sa rozširuje po celom tele, vysoká horúčka, zvýšenie hladiny pečeneových enzýmov, abnormality krvi (eozinofília), zväčšené lymfatické uzliny a zasiahnutie iných orgánov tela (reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi, tiež známa ako DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek)
- závažná alergická reakcia spôsobujúca opuch tváre, hrdla, rúk, chodidiel, členkov alebo dolnej časti nôh
- urtikária (svrbivá kožná vyrážka)
- letargia, zmätenosť, svalové záškľby alebo výrazné zhoršenie kŕčov (možné príznaky nízkej hladiny sodíka v krvi z dôvodu nedostatočnej sekrécie ADH).

Užívanie Zebinixu sa spája s odchýlkou v EKG (elektrokardiogram) nazývanou predĺžený interval PR. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s touto odchýlkou v EKG (napr. mdloby a spomalenie tepu srdca).

Počas užívania štrukturálne podobných antiepileptických liekov karbamazepínu a oxkarbazepínu boli hlásené poruchy kostrovej sústavy vrátane osteopénie, osteoporózy (rednutie kostí) a zlomeniny. Ak podstupujete dlhodobú antiepileptickú liečbu, alebo sa u vás v minulosti vyskytla osteoporóza, alebo užívate steroidy, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zebinix

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri, fľaši a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zebinix obsahuje

- Liečivo je eslikarbazepín acetát. Každá tableta obsahuje 600 mg eslikarbazepín acetátu.
- Ďalšie zložky sú povidón K29/32, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.

Ako vyzerá Zebinix a obsah balenia

Tablety Zebinix 600 mg sú biele a podlhovasté. Tablety majú na jednej strane označenie „ESL 600“ a na druhej strane majú ryhu a dĺžku 17,3 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Tablety sú balené v blistroch v papierových škatuliach, ktoré obsahujú 30 alebo 60 tabliet a vo fľašiach z HDPE s detským bezpečnostným uzáverom v papierových škatuliach, ktoré obsahujú 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko
Tel.: +351 22 986 61 00
Fax: +351 22 986 61 99
E-mail: info@bial.com

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Danmark
Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

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

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

Ελλάδα
ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

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

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

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

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

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

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

Ísland

Nordicinfu Care AB

Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB

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

ItaliaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

Sverige

Nordicinfu Care AB

Tel: +46 (0) 8 601 24 40

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

United KingdomBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

LatvijaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

LietuvaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Zebinix 800 mg tablety

eslikarbazepín acetát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete užívať tento liek, pretože

obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zebinix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Zebinix
3. Ako užívať Zebinix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zebinix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zebinix a na čo sa používa

Zebinix obsahuje liečivo eslikarbazepín acetát.

Zebinix patrí do skupiny liekov, ktoré sa volajú antiepileptiká a používajú sa na liečbu epilepsie, ochorenia, ktoré sa prejavuje opakovanými záchvatmi alebo kŕčmi.

Zebinix sa nasadzuje:

- samostatne (monoterapia) u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou epilepsiou,
- spolu s inými liekmi proti epilepsii (prídavná liečba) u dospelých, dospievajúcich a detských pacientov starších ako 6 rokov, u ktorých sa vyskytujú záchvaty, ktoré ovplyvňujú jednu časť mozgu (čiastočné záchvaty). Tieto záchvaty môžu, ale nemusia pokračovať záchvatom, ktorý ovplyvní celý mozog (sekundárna generalizácia).

Zebinix vám predpísal váš lekár za účelom zníženia počtu záchvatov.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Zebinix

Neužívajte Zebinix:

- ak ste alergický na eslikarbazepín acetát alebo iné karboxamidové deriváty (napr. karbamazepín alebo oxkarbazepín, lieky používané na liečbu epilepsie) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak trpíte určitým druhom poruchy srdcového rytmu (atrioventikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Zebinix.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- ak máte pľuzgiere alebo olupujúcu sa kožu a/alebo sliznice, kožné vyrážky, problémy s prehltaním alebo dýchaním, opuch pier, tváre, očných viečok, hrdla alebo jazyka. Môžu to byť príznaky alergickej reakcie.
- ak trpíte zmätenosťou, zhoršením záchvatov alebo oslabeným vedomím. Môžu to byť príznaky zníženej hladiny soli v krvi.

Oznámte vášmu lekárovi:

- ak máte problémy s obličkami. Váš lekár možno bude nútený znížiť dávku. Zebinix sa neodporúča u pacientov so závažným ochorením obličiek.
- ak máte problémy s pečeňou. Zebinix sa neodporúča u pacientov so závažnými problémami s pečeňou.
- ak užívate liek, ktorý môže spôsobovať abnormality EKG (elektrokardiogramu) nazývané predĺžený interval PR. Ak s určitosťou neviete, či lieky, ktoré užívate, môžu mať takýto účinok, poraďte sa s lekárom.
- ak trpíte srdcovým ochorením, ako je zlyhanie srdca alebo srdcový infarkt, alebo máte akúkoľvek poruchu srdcového rytmu.
- trpíte záchvatmi, ktoré začínajú rozsiahlymi elektrickým výbojom zasahujúcim obe strany mozgu

Malý počet pacientov, ktorí užívali antiepileptiká, myslelo na sebapoškodzovanie alebo samovraždu. Ak vám pri užívaní Zebinixu napadnú podobné myšlienky, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Zebinix vám môže spôsobovať pocity závratov a/alebo ospalosti, najmä na začiatku liečby. Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Zebinixu, aby ste predišli náhodnému poraneniu, ako napríklad pád.

Buďte obzvlášť opatrný pri užívaní Zebinixu:

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Zebinixom hlásili závažné a potenciálne život ohrozujúce kožné reakcie zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm/toxickú epidermálnu nekrolýzu, liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Ak sa u vás vyvinie závažná kožná vyrážka alebo iné kožné príznaky (pozri časť 4), ihneď prestaňte užívať Zebinix a kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc.

U pacientov čínskeho (Han) alebo thajského pôvodu sa môže nebezpečenstvo závažných kožných reakcií spojených s karbamazepínom alebo chemicky príbuznými zlúčeninami predpovedať na základe testovania krvnej vzorky týchto pacientov. Váš lekár má byť schopný posúdiť, či pred podaním Zebinixu je potrebné laboratórne vyšetrenie krvi.

Deti

Zebinix sa nemá podávať deťom vo veku 6 rokov a mladším.

Iné lieky a Zebinix

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to vhodné v takom prípade, ak by niektorý liek ovplyvňoval mechanizmus účinku Zebinixu alebo ak by Zebinix rušil ich účinok. Oznámte vášmu lekárovi, ak užívate:

- fenytoín (liek na liečbu epilepsie), pretože bude pravdepodobne nutné upraviť vaše dávkovanie tohto lieku.
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie), nakoľko môže byť nutné, aby upravil vaše dávkovanie a môžu sa častejšie vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky Zebinixu: dvojité videnie, zhoršená koordinácia pohybov a závrat.
- hormonálna antikoncepcia (ako je antikoncepcná pilulka), pretože Zebinix môže znižovať jej účinok.

- simvastatín (liek, ktorý sa užíva na zníženie hladiny cholesterolu), nakoľko môže byť nutná úprava vášho dávkovania.
- rosuvastatín – liek, ktorý sa užíva na zníženie hladiny cholesterolu.
- liek na zriedenie krvi - warfarín.
- inhibítory monoaminoxidázy (MAOI) používané ako antidepresíva.
- neužívajte oxkarbazepín (liek na liečbu epilepsie) so Zebinixom, pretože nie je známe, či je bezpečné užívať tieto lieky spolu.

Pozrite si časť „Tehotenstvo a dojčenie“, v ktorej nájdete rady o antikoncepcii.

Tehotenstvo a dojčenie

Zebinix sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pretože účinky Zebinixu na tehotenstvo a nenarodené dieťa nie sú známe.

Ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako prestanete používať antikoncepciu a otehotniete. Váš lekár môže rozhodnúť o zmene vašej liečby.

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o použití eslikarbazepínu u tehotných žien. Výskumy preukázali zvýšené riziko vzniku vrodených vývojových chýb a problémov s neuronálnym vývojom (vývojom mozgu) u detí žien, ktoré užívajú antiepileptiká, hlavne ak naraz užívajú viac ako jedno antiepileptikum.

Ak si myslíte že ste tehotná alebo ak ste tehotná, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Neprestaňte užívať váš liek až kým sa o tom neporadíte so svojim lekárom. Ukončenie liečby bez konzultácie s vaším lekárom môže viesť k záchvatom, ktoré môžu byť nebezpečné pre vás a vaše nenarodené dieťa. Váš lekár môže rozhodnúť o zmene vašej liečby.

Ak ste žena v plodnom veku a neplánujete otehotnieť, musíte počas liečby Zebinixom používať účinnú antikoncepciu. Zebinix môže ovplyvniť spôsob účinku hormonálnej antikoncepcie (antikoncepčné tabletky) a môže znížiť jej účinnosť pri zabráňovaní otehotneniu. Preto sa odporúča, aby ste počas užívania Zebinixu používali iné formy bezpečnej a účinnej antikoncepcie. Poradte sa so svojim lekárom, ktorý s vami prediskutuje najvhodnejší typ antikoncepcie používanej počas užívania Zebinixu. Po ukončení liečby Zebinixom pokračujte v používaní účinnej antikoncepcie až do konca vášho aktuálneho menštruačného cyklu.

Ak používate Zebinix počas tehotenstva, u vášho dieťaťa a tiež môže byť riziko problémov s krvácaním hneď po pôrode. Váš lekár môže vám a vášmu dieťaťu podať liek, aby tomu predišiel.

Nedojčite počas užívania Zebinixu. Nie je známe, či prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zebinix môže spôsobovať najmä na začiatku liečby pocity závratov, ospalosti a môže ovplyvňovať Váš zrak. Ak sa objavia tieto príznaky u Vás, nepoužívajte žiadne nástroje ani prístroje a nevedzte vozidlo.

3. Ako užívať Zebinix

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dospelí pacienti

Dávka na začiatku liečby

Pred zvýšením na udržiavaciu dávku 400 mg jedenkrát denne počas jedného týždňa až dvoch týždňov. Váš lekár rozhodne, či túto dávku máte dostávať jeden týždeň alebo dva týždne.

Udržiavacia dávka

Zvyčajná udržiavacia dávka je 800 mg jedenkrát denne.

Dávku je možné zvýšiť až na 1 200 mg jedenkrát denne podľa vašej odpovede na liečbu Zebinixom.

Ak užívate Zebinix samostatne, váš lekár môže zvážiť, či môže byť pre vás prínosná dávka 1 600 mg jedenkrát denne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Ak máte ochorenie obličiek, obvyčajne dostanete nižšiu dávku Zebinixu. Váš lekár vám odporučí vhodnú dávku. Zebinix sa neodporúča, ak máte závažné problémy s obličkami.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Ak ste starší pacient a užívate Zebinix samostatne, dávka 1 600 mg pre vás nie je vhodná.

Deti staršie ako 6 rokov

Dávka na začiatku liečby

Začiatočná dávka je 10 mg na kg telesnej hmotnosti užívaná jedenkrát denne po dobu jedného alebo dvoch týždňov pred zvýšením na udržiavaciu dávku.

Udržiavacia dávka

V závislosti od odpovede na Zebinix sa môže dávka zvýšiť o 10 mg na kg telesnej hmotnosti v intervaloch jedného alebo dvoch týždňov, až do 30 mg na kg telesnej hmotnosti. Maximálna dávka je 1 200 mg jedenkrát denne.

Deti s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg

Deti s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac majú užívať rovnakú dávku ako dospelí.

Pre deti môžu byť vhodnejšie iné formy tohto lieku, ako napríklad perorálna suspenzia. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob a cesta podávania

Zebinix je určený na perorálne použitie. Zapite tabletu pohárom vody.

Tablety Zebinixu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak máte ťažkosti s prehĺtaním celej tablety, môžete tabletu rozdrviť a pridať do malého množstva vody alebo jablkového pyré a ihneď užiť celú dávku.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Ak užijete viac Zebinixu, ako máte

Ak ste užili náhodne viac Zebinixu ako ste mali, môže byť u vás riziko vyššieho výskytu záchvatov alebo môžete pociťovať nepravidelný alebo rýchlejší tep srdca. Ak sa u vás vyskytne niektorý z vyššie uvedených príznakov, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo choďte do nemocnice. Zoberte si balenie lieku so sebou. Je to preto, aby lekár vedel, aký liek ste užili.

Ak zabudnete užiť Zebinix

Ak ste zabudli užiť tabletu, užite ju čo najskôr, hneď ako si spomeniete a pokračujte v podávaní ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Zebinix

Neukončite užívanie lieku náhle. Ak tak urobíte, riskujete zvýšenie počtu záchvatov. Váš lekár rozhodne, ako dlho budete užívať Zebinix. Ak by Váš lekár rozhodol, že liečba Zebinixom sa má ukončiť, Vaša dávka bude spravidla znižovaná postupne. Je dôležité, aby bola Vaša liečba ukončená podľa rady Vášho lekára, inak sa môžu Vaše príznaky zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasledujúce vedľajšie účinky môžu byť veľmi vážne. Ak sa u vás prejavia tieto vedľajšie účinky, ukončíte užívanie Zebinixu a okamžite to oznámte lekárovi, alebo choďte do nemocnice, možno budete potrebovať naliehavú zdravotnícku starostlivosť:

- pluzgiere alebo olupujúca sa koža a/alebo sliznice, vyrážky, problémy s prehĺtaním a dýchaním, opuch pier, tváre, očných viečok, hrdla alebo jazyka. Môžu to byť príznaky alergickej reakcie

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- pocit závratu alebo ospalosti

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- pocit nestability alebo pocit otáčania alebo nestálosti
- pocit na vracanie alebo vracanie
- bolesti hlavy
- hnačka
- dvojité alebo rozmazané videnie
- sťažená koncentrácia
- pocit nedostatku energie a únavy
- chvenie
- kožné vyrážky
- krvné testy poukazujúce na nízku hladinu sodíka vo vašej krvi
- znížená chuť do jedla
- ťažkosti so spánkom
- ťažkosti s koordináciou pohybov (ataxia)
- nárast telesnej hmotnosti.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 100 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- neobratnosť
- alergia
- zápcha
- záchvaty
- znížená aktivita štítnej žľazy. K príznakom patrí znížená hladina hormónu štítnej žľazy (pozorovaná v krvných testoch), neznášanie chladu, zväčšenie jazyka, tenké a krehké nechty rúk alebo vlasy a znížená telesná teplota.
- problémy s pečeňou (ako sú zvýšené pečeňové enzýmy)
- vysoký krvný tlak alebo závažné zvýšenie krvného tlaku
- nízky krvný tlak alebo pokles krvného tlaku pri postavení sa
- krvné testy poukazujúce na nízku hladinu soli (vrátane chloridu) vo vašej krvi alebo zníženie počtu červených krviniek
- dehydratácia (nedostatok vody v tele)
- zmeny pohybov očí, rozmazané videnie alebo červené oči
- pády
- tepelné popáleniny
- zhoršenie pamäte alebo zábudlivosť
- plač, pocit depresie, nervozity alebo zmätenosti, zníženie záujmu alebo emócií
- neschopnosť hovoriť alebo písať alebo rozumieť hovorenému alebo písanému slovu
- nepokoj
- poruchy pozornosti/hyperaktivita (zvýšená aktivita)
- podráždenosť

- zmeny nálady alebo halucinácie
- sťažené rozprávanie
- krvácanie z nosa
- bolesť v hrudníku
- trpnutie a/alebo pocity necitlivosti v akejkolvek časti tela
- migréna
- pocit pálenia
- neobvyklý pocit pri dotyku
- poruchy zmyslov čuchu
- zvonenie v uchu
- ťažkosti so sluchom
- opuch nôh alebo rúk
- pálenie záhy, žalúdočné ťažkosti, bolesť brucha, nafukovanie brucha, citlivosť brucha alebo sucho v ústach
- tmavá stolica
- zapálené ďasná alebo bolesť zubov
- potenie alebo pocit suchej kože
- svrbenie
- zmeny na koži (napr. sčervenanie kože)
- úbytok vlasov
- infekcia močových ciest
- pocit celkovej slabosti, nepohody alebo chladu
- úbytok hmotnosti
- bolesti svalov, bolesti končatín, svalová slabosť
- poruchy metabolizmu kostí
- zvýšená hladina kostných proteínov
- sčervenanie, chladné končatiny
- pomalšia alebo nepravidelný tep srdca
- pocit extrémnej spavosti
- útlm
- neurologické pohybové poruchy so sťahovaním svalstva spôsobujúcim krúživé a opakované pohyby alebo neobvyklý postoj. K príznakom patria triaška, bolesti, zvieranie.
- lieková toxicita
- úzkosť.

Neznáme (frekvencia sa z dostupných údajov nedá určiť) vedľajšie účinky sú:

- zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo tvorenia krvnej podliatiny
- silná bolesť chrbta a žalúdka (spôsobené zápalom pankreasu)
- zníženie počtu bielych krviniek, čo zvyšuje pravdepodobnosť infekcie
- červenkasté fláky podobné terču alebo okrúhle škvrny často v strede s pľuzgierom, vyskytujúce sa na koži trupu, olupujúca sa koža, vredy v ústach, nose, na genitáliách a očiach, červené a opuchnuté oči, pričom pred príznakmi sa môže vyskytnúť horúčka a/alebo príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza)
- začiatkové príznaky podobné chrípke, kožná vyrážka na tvári, ktorá sa rozširuje po celom tele, vysoká horúčka, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, abnormality krvi (eozinofília), zväčšené lymfatické uzliny a zasiahnutie iných orgánov tela (reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi, tiež známa ako DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek)
- závažná alergická reakcia spôsobujúca opuch tváre, hrdla, rúk, chodidiel, členkov alebo dolnej časti nôh
- urtikária (svrbivá kožná vyrážka)
- letargia, zmätenosť, svalové zášklby alebo výrazné zhoršenie kŕčov (možné príznaky nízkej hladiny sodíka v krvi z dôvodu nedostatočnej sekrécie ADH).

Užívanie Zebinixu sa spája s odchýlkou v EKG (elektrokardiogram) nazývanou predĺžený interval PR. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s touto odchýlkou v EKG (napr. mdloby a spomalenie tepu srdca).

Počas užívania štrukturálne podobných antiepileptických liekov karbamazepínu a oxkarbazepínu boli hlásené poruchy kostrovej sústavy vrátane osteopénie, osteoporózy (rednutie kostí) a zlomeniny. Ak podstupujete dlhodobú antiepileptickú liečbu, alebo sa u vás v minulosti vyskytla osteoporóza, alebo užívate steroidy, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zebinix

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri, fľaši a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zebinix obsahuje

- Liečivo je eslikarbazepín acetát. Každá tableta obsahuje 800 mg eslikarbazepín acetátu.
- Ďalšie zložky sú povidón K29/32, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.

Ako vyzerá Zebinix a obsah balenia

Tablety Zebinix 800 mg sú biele a podlhovasté. Tablety sú označené „ESL 800“ na jednej strane a na druhej strane majú ryhu a dĺžku 19 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Tablety sú balené v blistroch v papierových škatuliach, ktoré obsahujú 20, 30, 60 alebo 90 tabliet alebo v spoločných baleniach obsahujúcich 180 (2x90) tabliet, a vo fľašiach z HDPE s detským bezpečnostným uzáverom v papierových škatuliach, ktoré obsahujú 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobcu

BIAL - Portela & C^a, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko
Tel.: +351 22 986 61 00
Fax: +351 22 986 61 99
E-mail: info@bial.com

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Danmark
Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

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

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

Ελλάδα
ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 668 3000

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

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

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

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

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

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

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

Ísland

Nordicinfu Care AB

Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB

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

ItaliaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

Sverige

Nordicinfu Care AB

Tel: +46 (0) 8 601 24 40

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

United KingdomBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

LatvijaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugāle)

LietuvaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Zebinix 50 mg/ml perorálna suspenzia eslikarbazepín acetát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zebinix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Zebinix
3. Ako užívať Zebinix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zebinix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zebinix a na čo sa používa

Zebinix obsahuje liečivo eslikarbazepín acetát.

Zebinix patrí do skupiny liekov, ktoré sa volajú antiepileptiká a používajú sa na liečbu epilepsie, ochorenia, ktoré sa prejavuje opakovanými záchvatmi alebo kŕčmi.

Zebinix sa nasadzuje:

- samostatne (monoterapia) u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou epilepsiou,
- spolu s inými liekmi proti epilepsii (prídavná liečba) u dospelých, dospievajúcich a detských pacientov starších ako 6 rokov, u ktorých sa vyskytujú záchvaty, ktoré ovplyvňujú jednu časť mozgu (čiastočné záchvaty). Tieto záchvaty môžu, ale nemusia pokračovať záchvatom, ktorý ovplyvní celý mozog (sekundárna generalizácia).

Zebinix vám predpísal váš lekár za účelom zníženia počtu záchvatov.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Zebinix

Neužívajte Zebinix:

- ak ste alergický na eslikarbazepín acetát alebo iné karboxamidové deriváty (napr. karbamazepín alebo oxkarbazepín, lieky používané na liečbu epilepsie) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak trpíte určitým druhom poruchy srdcového rytmu (atrioventikulárna (AV) blokáda druhého alebo tretieho stupňa).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Zebinix.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- ak máte pľuzgiere alebo olupujúcu sa kožu a/alebo sliznice, kožné vyrážky, problémy s prehĺtaním alebo dýchaním, opuch pier, tváre, očných viečok, hrdla alebo jazyka. Môžu to byť príznaky alergickej reakcie.
- ak trpíte zmätenosťou, zhoršením záchvatov alebo oslabeným vedomím. Môžu to byť príznaky zníženej hladiny soli v krvi.

Oznámte vášmu lekárovi:

- ak máte problémy s obličkami. Váš lekár možno bude nútený znížiť dávku. Zebinix sa neodporúča u pacientov so závažným ochorením obličiek.
- ak máte problémy s pečeňou. Zebinix sa neodporúča u pacientov so závažnými problémami s pečeňou.
- ak užívate liek, ktorý môže spôsobovať abnormality EKG (elektrokardiogramu) nazývané predĺžený interval PR. Ak s určitosťou neviete, či lieky, ktoré užívate, môžu mať takýto účinok, poraďte sa s lekárom.
- ak trpíte srdcovým ochorením, ako je zlyhanie srdca alebo srdcový infarkt, alebo máte akúkoľvek poruchu srdcového rytmu.
- trpíte záchvatmi, ktoré začínajú rozsiahlymi elektrickým výbojom zasahujúcim obe strany mozgu

Malý počet pacientov, ktorí užívali antiepileptiká, myslelo na sebapoškodzovanie alebo samovraždu. Ak vám pri užívaní Zebinixu napadnú podobné myšlienky, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Zebinix vám môže spôsobovať pocity závratov a/alebo ospalosti, najmä na začiatku liečby. Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Zebinixu, aby ste predišli náhodnému poraneniu, ako napríklad pád.

Buďte obzvlášť opatrný pri užívaní Zebinixu:

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Zebinixom hlásili závažné a potenciálne život ohrozujúce kožné reakcie zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm/toxickú epidermálnu nekrolýzu, liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Ak sa u vás vyvinie závažná kožná vyrážka alebo iné kožné príznaky (pozri časť 4), ihneď prestaňte užívať Zebinix a kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc.

U pacientov čínskeho (Han) alebo thajského pôvodu sa môže nebezpečenstvo závažných kožných reakcií spojených s karbamazepínom alebo chemicky príbuznými zlúčeninami predpovedať na základe testovania krvnej vzorky týchto pacientov. Váš lekár má byť schopný posúdiť, či pred podaním Zebinixu je potrebné laboratórne vyšetrenie krvi.

Deti

Zebinix sa nemá podávať deťom mladším ako 6 rokov.

Iné lieky a Zebinix

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to vhodné v takom prípade, ak by niektorý liek ovplyvňoval mechanizmus účinku Zebinixu alebo ak by Zebinix rušil ich účinok. Oznámte vášmu lekárovi, ak užívate:

- fenytoín (liek na liečbu epilepsie), pretože bude pravdepodobne nutné upraviť vaše dávkovanie tohto lieku.
- karbamazepín (liek na liečbu epilepsie), nakoľko môže byť nutné, aby upravil vaše dávkovanie a môžu sa častejšie vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky Zebinixu: dvojité videnie, zhoršená koordinácia pohybov a závrat.
- hormonálna antikoncepcia (ako je antikoncepcná pilulka), pretože Zebinix môže znižovať jej účinok.

- simvastatín (liek, ktorý sa užíva na zníženie hladiny cholesterolu), nakoľko môže byť nutná úprava vášho dávkovania.
- rosuvastatín – liek, ktorý sa užíva na zníženie hladiny cholesterolu.
- liek na zriedenie krvi - warfarín.
- inhibítory monoaminoxidázy (MAOI) používané ako antidepresíva.
- neužívajte oxkarbazepín (liek na liečbu epilepsie) so Zebinixom, pretože nie je známe, či je bezpečné užívať tieto lieky spolu.

Pozrite si časť „Tehotenstvo a dojčenie“, v ktorej nájdete rady o antikoncepcii.

Tehotenstvo a dojčenie

Zebinix sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pretože účinky Zebinixu na tehotenstvo a nenarodené dieťa nie sú známe.

Ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako prestanete používať antikoncepciu a otehotniete. Váš lekár môže rozhodnúť o zmene vašej liečby.

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o použití eslikarbazepínu u tehotných žien. Výskumy preukázali zvýšené riziko vzniku vrodených vývojových chýb a problémov s neuronálnym vývojom (vývojom mozgu) u detí žien, ktoré užívajú antiepileptiká, hlavne ak naraz užívajú viac ako jedno antiepileptikum.

Ak si myslíte že ste tehotná alebo ak ste tehotná, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Neprestaňte užívať váš liek až kým sa o tom neporadíte so svojim lekárom. Ukončenie liečby bez konzultácie s vaším lekárom môže viesť k záchvatom, ktoré môžu byť nebezpečné pre vás a vaše nenarodené dieťa. Váš lekár môže rozhodnúť o zmene vašej liečby.

Ak ste žena v plodnom veku a neplánujete otehotnieť, musíte počas liečby Zebinixom používať účinnú antikoncepciu. Zebinix môže ovplyvniť spôsob účinku hormonálnej antikoncepcie (antikoncepčné tabletky) a môže znížiť jej účinnosť pri zabráňovaní otehotneniu. Preto sa odporúča, aby ste počas užívania Zebinixu používali iné formy bezpečnej a účinnej antikoncepcie. Poradte sa so svojim lekárom, ktorý s vami prediskutuje najvhodnejší typ antikoncepcie používanej počas užívania Zebinixu. Po ukončení liečby Zebinixom pokračujte v používaní účinnej antikoncepcie až do konca vášho aktuálneho menštruačného cyklu.

Ak používate Zebinix počas tehotenstva, u vášho dieťaťa a tiež môže byť riziko problémov s krvácaním hneď po pôrode. Váš lekár môže vám a vášmu dieťaťu podať liek, aby tomu predišiel.

Nedojčite počas užívania Zebinixu. Nie je známe, či prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zebinix môže spôsobovať najmä na začiatku liečby pocity závratov, ospalosti a môže ovplyvňovať Váš zrak. Ak sa objavia tieto príznaky u Váš, nepoužívajte žiadne nástroje ani prístroje a nevedzte vozidlo.

Zebinix obsahuje metyl parahydroxybenzoát (E218) a siričitany

Zebinix perorálna suspenzia obsahuje metyl parahydroxybenzoát (E218), ktorý môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené) a siričitany, ktoré môžu zriedkavo vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

3. Ako užívať Zebinix

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dospelí pacienti

Dávka na začiatku liečby

Pred zvýšením na udržiavaciu dávku 400 mg jedenkrát denne počas jedného týždňa až dvoch týždňov. Váš lekár rozhodne, či túto dávku máte dostávať jeden týždeň alebo dva týždne.

Udržiavacia dávka

Zvyčajná udržiavacia dávka je 800 mg jedenkrát denne.

Dávku je možné zvýšiť až na 1 200 mg jedenkrát denne podľa vašej odpovede na liečbu Zebinixom.

Ak užívate Zebinix samostatne, váš lekár môže zvážiť, či môže byť pre vás prínosná dávka 1 600 mg jedenkrát denne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Ak máte ochorenie obličiek, obvyčajne dostanete nižšiu dávku Zebinixu. Váš lekár vám odporučí vhodnú dávku. Zebinix sa neodporúča, ak máte závažné problémy s obličkami.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Ak ste starší pacient a užívate Zebinix samostatne, dávka 1 600 mg pre vás nie je vhodná.

Deti staršie ako 6 rokov

Dávka na začiatku liečby

Začiatková dávka je 10 mg na kg telesnej hmotnosti užívaná jedenkrát denne po dobu jedného alebo dvoch týždňov pred zvýšením na udržiavaciu dávku.

Udržiavacia dávka

V závislosti od odpovede na Zebinix sa môže dávka zvýšiť o 10 mg na kg telesnej hmotnosti v intervaloch jedného alebo dvoch týždňov, až do 30 mg na kg telesnej hmotnosti. Maximálna dávka je 1 200 mg jedenkrát denne.

Deti s telesnou hmotnosťou > 60 kg

Deti s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac majú užívať rovnakú dávku ako dospelí.

Pre deti môžu byť vhodnejšie iné formy tohto lieku, ako napríklad perorálna suspenzia. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob a cesta podávania

Zebinix je určený na perorálne použitie.

Perorálna suspenzia Zebinix sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

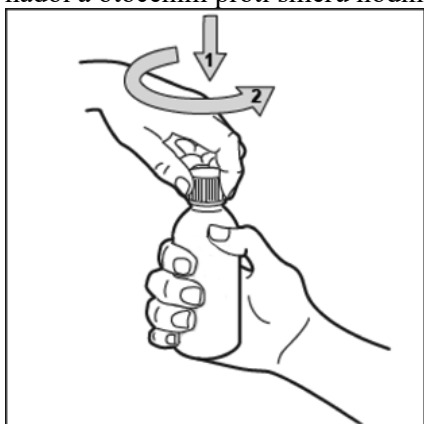
Pred použitím dobre ale jemne pretrepte.

Vždy používajte perorálnu striekačku, ktorá je priložená na účely užitia lieku.

Pokyny na použitie:

Krok 1: Vyberte fľašu, perorálnu striekačku a adaptér na fľašu zo škatule.

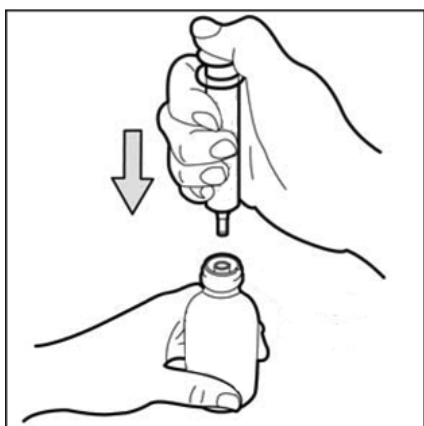
Krok 2: Potraste fľašou aspoň 10 sekúnd a odstráňte detský bezpečnostný uzáver stlačením smerom nadol a otočením proti smeru hodinových ručičiek (doľava).



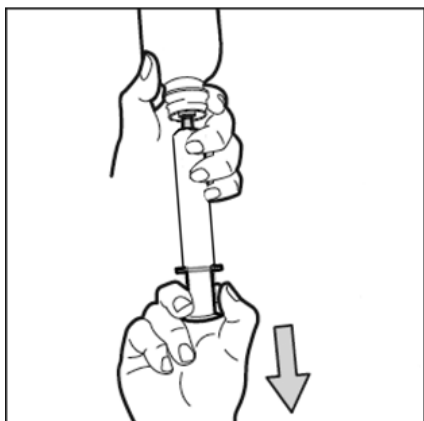
Krok 3. Zasuňte adaptér na fľašu do hrdla fľaše. Na bezpečné vloženie možno budete musieť použiť určitý tlak. Keď je adaptér vsunutý, už sa nesmie vyberať. Fľašu je možné zatvoriť uzáverom s nasadeným adaptérom na fľašu.



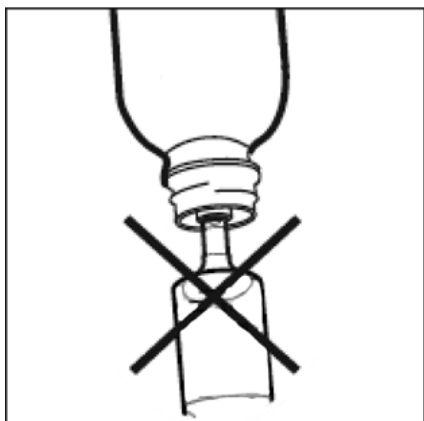
Krok 4. Na uľahčenie podávania si označte želaný objem na striekačke posunutím piestu. Nasad'ite špičku perorálnej striekačky do otvoru adaptéru na fľašu, pričom udržiavajte fľašu vo vzpriamenej polohe. Piest úplne stlačte smerom nadol. To vytvorí tlak vo fľaši, ktorý umožní dávkovanie suspenzie poháňaním suspenzie z fľaše do perorálnej striekačky.



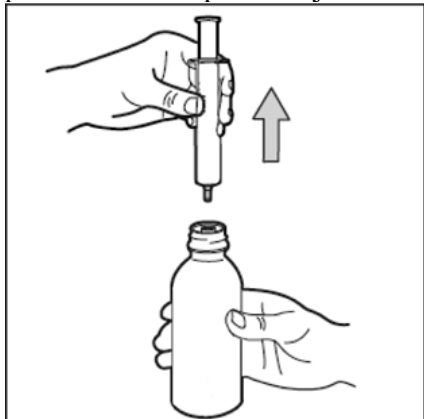
Krok 5: Držte perorálnu striekačku na mieste a otočte fľašu hore dnom. jemne ťahajte piest perorálnej striekačky do želaného objemu.



Krok 6: Ak v perorálnej striekačke uvidíte vzduchové bubliny, stlačte piest nahor až kým nevytlačíte všetky väčšie vzduchové bubliny. jemne ťahajte piest späť smerom nadol až do dávky predpísanej vaším lekárom.



Krok 7: Otočte fľašu smerom nahor a vytiahnite celú perorálnu striekačku z fľaše. Buďte opatrný(-á), pri odstraňovaní perorálnej striekačky z fľaše nestláčajte piest smerom nadol.



Krok 8. Nasadíte späť uzáver na fľašu otočením v smere hodinových ručičiek (doprava).



Krok 9. Vložte perorálnu striekačku do úst proti vnútornej strane líca. Pomaly stlačte piest smerom nadol na uvoľnenie Zebinixu do úst.

Krok 10: Vypláchnite prázdnu perorálnu striekačku po každom použití v pohári s čistou vodou. Vyplachovanie zopakujte 3 krát.

Uložte fľašu spolu s perorálnou striekačkou do škatule až do ďalšieho použitia.

Ak užijete viac Zebinixu, ako máte

Ak ste užili náhodne viac Zebinixu ako ste mali, môže byť u vás riziko vyššieho výskytu záchvatov alebo môžete pociťovať nepravidelný alebo rýchlejší tep srdca. Ak sa u vás vyskytne niektorý z vyššie uvedených príznakov, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo choďte do nemocnice. Zoberte si balenie lieku so sebou. Je to preto, aby lekár vedel, aký liek ste užili.

Ak zabudnete užít Zebinix

Ak ste zabudli užít dávku, užite ju čo najskôr, hneď ako si spomeniete a pokračujte v podávaní ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Zebinix

Neukončíte užívanie perorálnej suspenzie náhle. Ak tak urobíte, riskujete zvýšenie počtu záchvatov. Váš lekár rozhodne, ako dlho budete užívať Zebinix. Ak by Váš lekár rozhodol, že liečba Zebinixom sa má ukončiť, Vaša dávka bude spravidla znižovaná postupne. Je dôležité, aby bola Vaša liečba ukončená podľa rady Vášho lekára, inak sa môžu Vaše príznaky zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasledujúce vedľajšie účinky môžu byť veľmi vážne. Ak sa u vás prejavia tieto vedľajšie účinky, ukončíte užívanie Zebinixu a okamžite to oznámte lekárovi, alebo choďte do nemocnice, možno budete potrebovať naliehavú zdravotnícku starostlivosť:

- pľuzgiere alebo olupujúca sa koža a/alebo sliznice, vyrážky, problémy s prehĺtaním a dýchaním, opuch pier, tváre, očných viečok, hrdla alebo jazyka. Môžu to byť príznaky alergickej reakcie

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- pocit závratu alebo ospalosti

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- pocit nestability alebo pocit otáčania alebo nestálosti
- pocit na vracanie alebo vracanie
- bolesti hlavy
- hnačka
- dvojité alebo rozmazané videnie
- sťažená koncentrácia
- pocit nedostatku energie a únavy
- chvenie
- kožné vyrážky
- krvné testy poukazujúce na nízku hladinu sodíka vo vašej krvi
- znížená chuť do jedla
- ťažkosti so spánkom
- ťažkosti s koordináciou pohybov (ataxia)
- nárast telesnej hmotnosti.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 100 pacientov) vedľajšie účinky sú:

- neobratnosť
- alergia
- zápcha
- záchvaty
- znížená aktivita štítnej žľazy. K príznakom patrí znížená hladina hormónu štítnej žľazy (pozorovaná v krvných testoch), neznášanie chladu, zväčšenie jazyka, tenké a krehké nechty rúk alebo vlasy a znížená telesná teplota.
- problémy s pečeňou (ako sú zvýšené pečeňové enzýmy)
- vysoký krvný tlak alebo závažné zvýšenie krvného tlaku
- nízky krvný tlak alebo pokles krvného tlaku pri postavení sa
- krvné testy poukazujúce na nízku hladinu soli (vrátane chloridu) vo vašej krvi alebo zníženie počtu červených krviniek
- dehydratácia (nedostatok vody v tele)
- zmeny pohybov očí, rozmazané videnie alebo červené oči
- pády
- tepelné popáleniny
- zhoršenie pamäte alebo zabudlivosť
- plač, pocit depresie, nervozity alebo zmätenosti, zníženie záujmu alebo emócií
- neschopnosť hovoriť alebo písať alebo rozumieť hovorenému alebo písanému slovu
- nepokoj
- poruchy pozornosti/hyperaktivita (zvýšená aktivita)
- podráždenosť
- zmeny nálady alebo halucinácie
- sťažené rozprávanie
- krvácanie z nosa
- bolesť v hrudníku
- trpnutie a/alebo pocity necitlivosti v akejkoľvek časti tela
- migréna
- pocit pálenia
- neobvyklý pocit pri dotyku
- poruchy zmyslov čuchu
- zvonenie v uchu
- ťažkosti so sluchom
- opuch nôh alebo rúk
- pálenie záhy, žalúdočné ťažkosti, bolesť brucha, nafukovanie brucha, citlivosť brucha alebo sucho v ústach

- tmavá stolica
- zapálené ďasná alebo bolesť zubov
- potenie alebo pocit suchej kože
- svrbenie
- zmeny na koži (napr. sčervenanie kože)
- úbytok vlasov
- infekcia močových ciest
- pocit celkovej slabosti, nepohody alebo chladu
- úbytok hmotnosti
- bolesti svalov, bolesti končatín, svalová slabosť
- poruchy metabolizmu kostí
- zvýšená hladina kostných proteínov
- sčervenanie, chladné končatiny
- pomalšia alebo nepravidelný tep srdca
- pocit extrémnej spavosti
- útlm
- neurologické pohybové poruchy so sťahovaním svalstva spôsobujúcim krúživé a opakované pohyby alebo neobvyklý postoj. K príznakom patria triaška, bolesti, zvieranie.
- lieková toxicita
- úzkosť.

Neznáme (frekvencia sa z dostupných údajov nedá určiť) vedľajšie účinky sú:

- zníženie počtu krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo tvorenia krvnej podliatiny
- silná bolesť chrbta a žalúdka (spôsobené zápalom pankreasu)
- zníženie počtu bielych krviniek, čo zvyšuje pravdepodobnosť infekcie
- červenasté fľaky podobné terču alebo okrúhle škvrny často v strede s pľuzgierom, vyskytujúce sa na koži trupu, olupujúca sa koža, vredy v ústach, nose, na genitáliách a očiach, červené a opuchnuté oči, pričom pred príznakmi sa môže vyskytnúť horúčka a/alebo príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza)
- začiatkové príznaky podobné chrípke, kožná vyrážka na tvári, ktorá sa rozširuje po celom tele, vysoká horúčka, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, abnormality krvi (eozinofília), zväčšené lymfatické uzliny a zasiahnutie iných orgánov tela (reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi, tiež známa ako DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek)
- závažná alergická reakcia spôsobujúca opuch tváre, hrdla, rúk, chodidiel, členkov alebo dolnej časti nôh
- urtikária (svrbivá kožná vyrážka)
- letargia, zmätenosť, svalové záškľby alebo výrazné zhoršenie kŕčov (možné príznaky nízkej hladiny sodíka v krvi z dôvodu nedostatočnej sekrécie ADH).

Užívanie Zebinixu sa spája s odchýlkou v EKG (elektrokardiogram) nazývanou predĺžený interval PR. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s touto odchýlkou v EKG (napr. mdloby a spomalenie tepu srdca).

Počas užívania štrukturálne podobných antiepileptických liekov karbamazepínu a oxkarbazepínu boli hlásené poruchy kostrovej sústavy vrátane osteopénie, osteoporózy (rednutie kostí) a zlomeniny. Ak podstupujete dlhodobú antiepileptickú liečbu, alebo sa u vás v minulosti vyskytla osteoporóza, alebo užívate steroidy, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zebinix

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po prvom otvorení fľaše musíte liek použiť najneskôr do 2 mesiacov.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zebinix obsahuje

- Liečivo je eslikarbazepín acetát. Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 50 mg eslikarbazepín acetátu.
- Ďalšie zložky sú xantánová guma (E415), makrogol-100 stearát, metyl parahydroxybenzoát (E218), sacharín sodný (E954), umelá tutti-frutti aróma (obsahuje maltrodeextrín, propylénglykol, prírodné a umelé arómy a arabskú gumu (E414)), maskovacia aróma (obsahuje propylénglykol, vodu a prírodné a umelé arómy) a čistená voda

Ako vyzerá Zebinix a obsah balenia

Zebinix 50 mg/ml je biela až šedobiela perorálna suspenzia.

Perorálna suspenzia je balená vo fľašiach z jantárového skla s HDPE detskými bezpečnostnými uzávermi obsahujúcich 200 ml perorálnej suspenzie, ktoré sú zabalené v papierových škatuliach. Každá papierová škatuľa obsahuje 10 ml polypropylénovú striekačku a kopolymérový adaptér fľašu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

BIAL - Portela & C^a, S.A.,
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalsko
Tel.: +351 22 986 61 00
Fax: +351 22 986 61 99
E-mail: info@bial.com

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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)

Malta

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

Nederland

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

Norge

Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

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

Lietuva

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.