

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 200 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg eslikarbazepinacetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, podolgovate tablete z vtisnjenim napisom 'ESL 200' na eni strani in zarezo na drugi strani, dolžine 11 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zebinix je indicirano kot:

- monoterapija pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih z na novo diagnosticirano epilepsijo,
- dodatno zdravljenje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih več kot 6 let, s parcialnimi epileptičnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo Zebinix se lahko jemlje kot monoterapija ali doda k že obstoječemu antiepileptičnemu zdravljenju. Običajni začetni odmerek je 400 mg enkrat na dan, zvečati pa ga je treba do 800 mg enkrat na dan po enem ali dveh tednih. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča do 1.200 mg enkrat na dan. Nekateri bolniki na monoterapiji kot režimu zdravljenja imajo lahko večjo korist pri odmerku 1.600 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Prilagajanje odmerka pri starejši populaciji ni potrebno, če delovanje ledvic ni moteno. Zaradi zelo malo podatkov pri starejših bolnikih na monoterapiji kot režimu zdravljenja z odmerkom 1.600 mg ta odmerek za to populacijo ni priporočljiv.

Ledvična okvara

Pri zdravljenju bolnikov, odraslih in otrok, starih več kot 6 let, z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (CL_{CR}) na naslednji način:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: prilagajanje odmerka ni potrebno;
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: začetni odmerek 200 mg (ali 5 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) enkrat dnevno ali 400 mg (ali 10 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) vsak drugi dan 2 tedna, nato

- 400 mg (ali 10 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) enkrat dnevno. Glede na odziv posameznika se odmerki lahko zveča;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: pri bolnikih s hudo ledvično okvaro uporaba ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepinacetata niso ocenili (glejte poglavji 4.4 in 5.2), zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Otroci, stari več kot 6 let

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg/kg/enkrat dnevno. Odmerek je možno v tedenskih ali dvotedenskih intervalih povečevati po 10 mg/kg/dan do 30 mg/kg/dan, odvisno od odziva posameznika. Največji odmerek je 1.200 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 5.1).

Otroci s telesno maso ≥ 60 kg

Otroci s telesno maso 60 kg ali več morajo prejeti enak odmerek kot odrasli.

Varnost in učinkovitost eslikarbazepinacetata pri otrocih, starih do 6 let, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Zebinix se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, se lahko tablete tik pred uporabo zdrobijo in zmešajo z vodo ali mehko hrano, kot je na primer jabolčna čežana, ter peroralno uporabijo.

Menjava farmacevtske oblike

Na podlagi komparativnih podatkov o biološki razpoložljivosti za tableto in suspenzijo je bolniku mogoče zamenjati farmacevtsko obliko.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilne misli

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za eslikarbazepinacetat. Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in njihovim skrbnikom) je treba svetovati, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnih misli in vedenja.

Bolezni živčnega sistema

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana z nekaterimi neželenimi učinki v osrednjem živčevju, kot sta omotica in somnolenca, ki lahko povečajo pogostnost neželjenih poškodb.

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Če je treba uporabo zdravila Zebinix prekiniti, je to priporočljivo storiti postopoma, da se zmanjša možnost zvečane pogostnosti epileptičnih napadov.

Kožne reakcije

Pri 1,2 % celotne populacije bolnikov z epilepsijo, ki so zdravilo Zebinix prejeli v kliničnih študijah, se je kot neželen učinek pojavil izpuščaj. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Zebinix, so poročali o primerih urtikarije in angioedema. Angioedem v kontekstu preobčutljivostne/anafilaktične reakcije, povezane z laringealnim edemom, je lahko smrten. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivosti, je treba zdravljenje z eslikarbazepinacetatom takoj prekiniti in uvesti drugačno zdravljenje.

V obdobju trženja so pri zdravljenju z zdravilom Zebinix poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko ogrožajoče ali smrtne. Pri predpisovanju je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter jih natančno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravilo Zebinix takoj ukiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju (skladno s potrebami). Če so se pri bolnikih razvile te reakcije, se pri njih zdravljenja z zdravilom Zebinix ne sme več ponovno začeti.

Alel HLA-B* 1502 - pri populaciji Han kitajske, tajske ali druge azijske narodnosti

Pokazalo se je, da je prisotnost HLA-B* 1502 pri posameznikih Han kitajske ali tajske narodnosti, ki prejemajo karbamazepin, tesno povezana s tveganjem za razvoj hudih kožnih reakcij, znanih kot Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Kemična struktura eslikarbazepinacetata je podobna kot pri karbamazepinu, zato je možno, da obstaja pri bolnikih, pozitivnih na HLA-B*1502, tveganje za SJS tudi po zdravljenju z eslikarbazepinacetatom. Prevalenca nosilcev HLA-B*1502 je približno 10 % populacije Han kitajske in tajske narodnosti. Če je le mogoče, je treba pri posameznikih teh narodnosti opraviti presejalni pregled za ta alel, preden se začnejo zdraviti s karbamazepinom ali sorodnimi učinkovinami. Če so testi pri bolnikih tega porekla pozitivni za alel HLA- B*1502, je mogoče o uporabi eslikarbazepinacetata razmisliti, če so pričakovane koristi večje od tveganj. Zaradi prevalence tega alela pri drugih azijskih populacijah (npr. več kot 15 % na Filipinih in v Maleziji), se lahko razmisli o genskem testiranju prisotnosti HLA-B*1502 pri populaciji, kjer obstaja tveganje.

Alel HLA-A*3101- pri populacijah evropskega porekla in populacijah japonske narodnosti

Nekateri podatki nakazujejo, da je HLA-A*3101 povezan z večjim tveganjem kožnih neželenih učinkov, ki jih povzroči karbamazepin, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), izpuščajem zaradi zdravila z eozinofilijo ali manj hudo akutno generalizirano eksantematozno pustulozo in makulopapularnim izpuščajem pri populacijah evropskega porekla in japonske narodnosti.

Pogostnost alela HLA-A*3101 se pri različnih etničnih populacijah močno razlikuje. Prevalenca alela HLA-A*3101 je med 2 in 5 % pri evropski populaciji in približno 10 % pri populaciji japonske narodnosti.

Prisotnost alela HLA-A*3101 lahko poveča tveganje za kožne reakcije, ki jih povzroči karbamazepin (običajno manj resne) od 5,0 % pri splošni populaciji do 26,0 % pri potomcih evropskega porekla, medtem ko lahko njegova odsotnost tveganje zmanjša s 5,0 % na 3,8 %.

Ni dovolj podatkov, ki bi podprli priporočilo za presejalni pregled za HLA-A*3101 pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami.

Pri bolnikih evropskega ali japonskega porekla, za katere je znano, da so pozitivni za alel HLA-A*3101, je mogoče o uporabi eslikarbazepinacetata razmisliti, če so pričakovane koristi večje od tveganj.

Hiponatriemija

Pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Zebinix, se je kot neželeni učinek pojavila hiponatriemija. Hiponatriemija je v večini primerov asimptomatska, vendar jo lahko spremljajo tudi klinični simptomi, kot so poslabšanje epileptičnih napadov, zmedenost in zmanjšana zavest. Pogostnost hiponatriemije se je z večanjem odmerka eslikarbazepinacetata povečala. Pri bolnikih z obstoječo boleznijo ledvic, ki vodi v hiponatriemijo, ali pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko sama povzročajo hiponatriemijo (npr. diuretiki, dezmopresin, karbamazepin), je treba pred zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom in med njim preveriti raven natrija. Raven natrija je treba preveriti tudi, če se pojavijo klinični znaki hiponatriemije. Poleg tega je treba raven natrija določiti tudi pri rutinskih laboratorijskih preiskavah. Če se pojavi klinično pomembna hiponatriemija, je treba uporabo eslikarbazepinacetata prekiniti.

Interval PR

V kliničnih študijah z eslikarbazepinacetatom so opazili podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z boleznimi (npr. nizke ravni tiroksina, motnje srčne prevodnosti), povezanimi s podaljšanjem intervala PR, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da so povezana s podaljšanjem intervala PR, morate biti previdni.

Ledvična okvara

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih je $CL_{CR} < 30$ ml/min, uporaba ni priporočena zaradi nezadostnih podatkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je kliničnih podatkov malo, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa farmakokinetičnih in kliničnih podatkov ni, zato je treba pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro eslikarbazepinacetat uporabljati previdno, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa njegova uporaba ni priporočena.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin, ki se večinoma izloča z glukuronidacijo. Eslikarbazepin je *in vitro* šibek spodbujevalec encima CYP3A4 in UDP-glukuroniltransferaz. Izkazalo se je, da ima eslikarbazepin *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem prek sistema CYP3A4 (npr. simvastatin). Zato bo pri sočasni uporabi z eslikarbazepinacetatom morda treba povečati odmerek zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Eslikarbazepin ima morda *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem s konjugacijo z UDP-glukuroniltransferazami. Ob začetku ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Zebinix, ali pri spreminjanju njegovega odmerka, lahko doseganje nove ravni encimske aktivnosti traja 2 do 3 tedne. Ta časovni zamik je treba upoštevati, kadar se zdravilo Zebinix uporablja tik pred drugimi zdravili, pri katerih je ob sočasni uporabi z zdravilom Zebinix treba prilagoditi odmerek, ali v kombinaciji z njimi. Eslikarbazepin zavira delovanje CYP2C19, zato lahko pride do interakcij pri sočasni uporabi velikih odmerkov eslikarbazepinacetata in zdravil, ki jih večinoma presnavlja CYP2C19 (npr. fenitoin).

Interakcije z drugimi antiepileptiki

Karbamazepin

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno ter karbamazepina v odmerku 400 mg dvakrat dnevno povzročila povprečno 32-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, kar je najverjetneje posledica indukcije glukuronidacije. Spremembe v izpostavljenosti karbamazepinu ali njegovemu presnovku karbamazepin-epoksidu pa niso zaznali. Glede na odziv posameznega bolnika bo morda treba odmerek eslikarbazepinacetata povečati, kadar se ga uporablja sočasno z karbamazepinom. Izsledki kliničnih študij pri bolnikih kažejo, da sočasno zdravljenje zveča tveganje za naslednje neželene učinke: diplopija, nenormalna koordinacija in omotica. Tveganja za zvečanje pojavnosti drugih specifičnih neželenih učinkov zaradi sočasne uporabe karbamazepina in eslikarbazepinacetata ni mogoče izključiti.

Fenitoin

V študiji pri zdravih osebah je sočasna uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in fenitoina povzročila povprečno 31- do 33-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije glukuronidacije, in povprečno 31- do 35-odstotno povečanje izpostavljenosti fenitoinu, ki je najverjetneje bilo posledica zaviranja CYP2C19. Glede na odziv posameznika bo morda treba odmerek eslikarbazepinacetata povečati in odmerek fenitoina zmanjšati.

Lamotrigin

Glavna presnovna pot eslikarbazepina in lamotrigina je glukuronidacija, zato bi lahko pričakovali interakcije. V študiji pri zdravih osebah, ki so prejemale 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan, so opazili majhno povprečno farmakokinetično interakcijo (izpostavljenost lamotriginu se je povečala za 15 %) med eslikarbazepinacetatom in lamotriginom, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar je lahko zaradi velikih razlik med posamezniki ta učinek pri nekaterih posameznih klinično pomemben.

Topiramata

V študiji pri zdravih osebah sočasne uporabe 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in topiramata ni povzročila pomembne spremembe v izpostavljenosti eslikarbazepinu, vendar so ugotovili 18-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti topiramatu, ki je najverjetneje bilo rezultat zmanjšane biološke uporabnosti topiramata. Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Valproat in levetiracetam

Analiza populacijske farmakokinetike v študijah III. faze pri odraslih bolnikih z epilepsijo je pokazala, da sočasno dajanje valproata ali levetiracetama ne vpliva na izpostavljenost eslikarbazepinu, vendar to ni bilo potrjeno z običajnimi študijami interakcij.

Okskarbazepin

Sočasna uporaba eslikarbazepinacetata z okskarbazepinom ni priporočljiva, saj lahko povzroči preveliko izpostavljenost aktivnim presnovkom.

Druga zdravila

Peroralna kontracepcijska sredstva

Pri uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, je prišlo do povprečnega 37-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti levonorgestrelu in 42-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti etinilestradiolu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije CYP3A4. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Zebinix in do konca trenutnega menstrualnega cikla po prekinitvi zdravljenja uporabljati ustrezno kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Simvastatin

Študija pri zdravih preskušancih je pokazala povprečno 50-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti simvastatinu pri sočasnem dajanju eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat

dnevno, kar je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4. Morda bo treba odmerek simvastatina povečati, kadar se ga uporablja sočasno z eslikarbazepinacetatom.

Rosuvastatin

Pri sočasni uporabi z eslikarbazepinacetatom v odmerku 1.200 mg enkrat dnevno je prišlo do povprečnega znižanja sistemske izpostavljenosti za 36–39 % pri zdravih preskušancih. Mehanizem tega znižanja ni znan, možno pa je, da je posledica same motnje v delovanju transporterjev za rosuvastatin ali pa v kombinaciji z indukcijo presnove rosuvastatina. Ker je povezava med izpostavljenostjo in delovanjem zdravila nejasna, se priporoča spremljanje odziva na zdravljenje (npr. kontrola koncentracije holesterola v krvi).

Varfarin

Pri sočasni uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in varfarina so opazili majhno (23-odstotno), vendar statistično pomembno zmanjšanje izpostavljenosti S-varfarinu. Učinka na farmakokinetiko R-varfarina ali na koagulacijo ni bilo. Vendar je zaradi velikih razlik med posamezniki pri interakcijah potrebna posebna pozornost pri spremljanju vrednosti INR v prvih tednih po začetku ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z varfarinom in eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Študija pri zdravih osebah je pokazala, da uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan nima učinka na farmakokinetiko digoksina, kar kaže na to, da eslikarbazepinacetat nima učinka na transportni P-glikoprotein.

Zaviralci monoamin-oksidade (zaviralci MAO)

Na podlagi strukturne povezave med eslikarbazepinacetatom in tricikličnimi antidepresivi so interakcije med eslikarbazepinacetatom in zaviralci MAO teoretično mogoče.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganja, povezana z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Raziskave so pokazale, da je pri potomcih žensk z epilepsijo, ki uporabljajo antiepileptik, razširjenost malformacij dve- do trikrat večja kot pri splošni populaciji, kjer je 3-odstotna. Najpogostejše okvare so razcepljena ustnica, kardiovaskularne malformacije in okvare nevralne cevi. Vse ženske v rodni dobi, ki jemljejo antiepileptik, še zlasti ženske, ki načrtujejo zanositev, in nosečnice, morajo dobiti nasvet zdravnika specialista v zvezi z možnim tveganjem za plod, ki ga predstavljajo tako epileptični napadi kot tudi antiepileptik. Treba se je izogibati nenadni prekinitvi zdravljenja z antiepileptikom, saj bi sicer lahko prišlo do epileptičnih napadov z resnimi posledicami za žensko in za nerojenega otroka. Kadar je možno, je treba pri zdravljenju epilepsije med nosečnostjo dati prednost monoterapiji, saj je zdravljenje z več antiepileptiki lahko povezano z večjim tveganjem za kongenitalne malformacije kot monoterapija, odvisno od uporabljenih antiepileptikov.

Pri otrocih mater z epilepsijo, ki so uporabljale antiepileptik, so opazili nevrološko-razvojne motnje. Podatkov o tem tveganju pri eslikarbazepinacetatu ni na voljo.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom. Eslikarbazepinacetat ima neželjeno medsebojno delovanje s peroralnimi kontraceptivi. Med zdravljenjem in do konca trenutnega menstrualnega cikla po koncu zdravljenja je zato treba uporabljati drugo, učinkovito in varno kontracepcijsko metodo. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati glede uporabe drugih učinkovitih kontracepcijskih metod. Treba je uporabiti vsaj eno učinkovito kontracepcijsko metodo (na primer maternični vložek) ali dve komplementarni kontracepcijski metodi, ki vključujeta tudi pregradno metodo. V vsakem primeru je treba pri izbiri kontracepcijske metode oceniti osebne okoliščine, tako da se bolnico vključi v pogovor.

Tveganja, povezana z eslikarbazepinacetatom

Podatki o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte Plodnost, poglavje 5.3). Tveganje pri človeku (vključno z večjimi kongenitalnimi malformacijami, nevrološko-razvojnimi motnjami in drugimi vplivi na sposobnost razmnoževanja) ni znano.

Eslikarbazepinacetata ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če se po skrbnem razmisleku o drugih primernih možnosti zdravljenja ocenijo, da korist zdravljenja odtehta tveganje.

Če ženska, ki prejema eslikarbazepinacetat, zanosi ali če načrtuje zanositev, je treba uporabo zdravila Zebinix znova pozorno oceniti. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti najmanjše učinkovite odmerke in samostojno zdravljenje, vsaj v prvih treh mesecih nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnostjo povečanega tveganja za malformacije in jim dati priložnost za prenatalne presejalne preglede.

Spremljanje in preventiva

Antiepileptiki lahko prispevajo k pomanjkanju folne kisline, ki je lahko možen prispevajoči vzrok fetalnih nenormalnosti. Pred nosečnostjo in med njo je priporočljivo dajati nadomestke folne kisline. Učinkovitost te nadomestne terapije ni dokazana, zato se lahko posebna antenatalna diagnostika ponudi tudi ženskam, ki uporabljajo nadomestno zdravljenje s folno kislino.

Pri novorojencu

Pri novorojencih so poročali o motnjah strjevanja krvi, ki so jih povzročili antiepileptiki. V zadnjih nekaj tednih nosečnosti in novorojencu je treba preventivno dajati vitamin K1.

Dojenje

Ni znano, ali se eslikarbazepinacetat/presnovki izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se eslikarbazepin izloča v mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o učinkih eslikarbazepinacetata na plodnost pri ljudeh ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost po zdravljenju z eslikarbazepinacetatom (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zebinix ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo omotica, somnolenca ali motnje vida, zlasti ob začetku zdravljenja. Zato je treba bolnike obvestiti, da so lahko njihove fizične in/ali mentalne sposobnosti, ki so potrebne za upravljanje strojev ali vožnjo, zmanjšane, in jim priporočiti, da se tem dejavnostim izogibajo, dokler se ne ugotovi, da ni vpliva na njihovo zmožnost opravljanja teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah (dodatno zdravljenje in monoterapija) so z eslikarbazepinacetatom zdravili 2.434 bolnikov s parcialnimi epileptičnimi napadi (1.983 odraslih bolnikov in 451 pediatričnih bolnikov), od katerih je 51 % imelo neželene učinke.

Neželeni učinki so bili navadno blagi do zmerni, pojavljali pa so se predvsem v prvih tednih zdravljenja z eslikarbazepinacetatom.

Tveganja, ki so jih ugotovili za zdravilo Zebinix, so pretežno od odmerka odvisni neželeni učinki, ki so značilni za to skupino zdravil. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v s placebom kontroliranih študijah dodatnega zdravljenja pri odraslih bolnikih z epilepsijo in v z aktivnim zdravilom kontrolirani študiji monoterapije, kjer so primerjali eslikarbazepinacetat s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, so bili omotica, zaspanost, glavobol in navzea. Pogostnost večine neželenih učinkov je bila < 3 % pri preskušancih v kateri koli terapevtski skupini.

V obdobju trženja so pri zdravljenju z zdravilom Zebinix poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici so prikazani z eslikarbazepinacetatom povezani neželeni učinki v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Zaradi zdravljenja nastali neželeni učinki, povezani z zdravilom Zebinix, v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje		hiponatriemija, zmanjšan apetit	neravnovesje elektrolitov, dehidracija, hipokloremija	sindrom, podoben sindromu neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, z znaki in simptomi letargije, navzee, omotice, zmanjšane osmolalnosti seruma (krvi), bruhanja, glavobola, stanja zmedenosti ali drugih nevroloških znakov in simptomov

Psihiatrične motnje		insomnija	psihotična motnja, apatija, depresija, živčnost, agitacija, razdražljivost, motnje pozornosti/hiperaktivnost, stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja, jok, psihomotorična retardacija, anksioznost	
Bolezni živčevja	omotica, somnolenca	glavobol, motnje pozornosti, tremor, ataksija, motnje ravnotežja	nenormalna koordinacija, motnje spomina, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parozmija, cerebralni sindrom, napadi, periferna nevropatija, nistagmus, motnje govora, disartrija, pekoč občutek, parestezija, migrena	
Očesne bolezni		diplopija, zamegljen vid	poslabšanje vida, oscilopsija, motnje binokularnega gibanja oči, očesna hiperemija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica	hipoakuzija, tinitus	
Srčne bolezni			palpitacije, bradikardija	
Žilne bolezni			hipertenzija (vključno s hipertenzivno krizo), hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje, hladne okončine	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			epistaksa, bolečina v prsnem košu	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje, diareja	zaprtost, dispepsija, gastritis, bolečine v trebuhu, suha usta, neprijeten občutek v trebuhu, abdominalna distenzija, gingivitis, melena, zobobol	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolezni jeter	

Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, bolezni kože, pruritus, alergijski dermatitis	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, angioedem, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, motnje v presnovi kosti, mišična šibkost, bolečina v okončinah	
Bolezni sečil			okužba sečil	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, motnje pri hoji, astenija	slabotnost, mrzlica, periferni edem	
Preiskave		povečana telesna masa	znižan krvni tlak, zmanjšana telesna masa, zvišan krvni tlak, znižan natrij v krvi, znižana raven kloridov v krvi, zvišana raven osteokalcina, znižan hematokrit, znižan hemoglobin, zvišani jetrni encimi	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			toksičnost zdravila, padci, toplotne opekline	

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni živčevja in očesne bolezni

Pri bolnikih, ki so v študijah, nadzorovanih s placebom, sočasno prejeli karbamazepin in eslikarbazepinacetat, so opazili naslednje neželene učinke: diplopija (11,4 % oseb, ki so sočasno prejemale karbamazepin, 2,4 % oseb, ki niso sočasno prejemale karbamazepina), nenormalna koordinacija (6,7 % pri sočasni uporabi karbamazepina, 2,7 % brez sočasne uporabe karbamazepina), in omotica (30,0 % pri sočasni uporabi karbamazepina, 11,5 % brez sočasne uporabe karbamazepina), glejte poglavje 4.5.

Interval PR

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana s podaljšanjem intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s podaljšanjem intervala PR (npr. AV-blok, sinkopa in bradikardija).

Neželeni učinki, značilni za to skupino zdravil

Redki neželeni učinki, kot so depresija kostnega mozga, anafilaktične reakcije, sistemski erimatozni lupus ali hude srčne aritmije, se med študijami, nadzorovanimi s placebom programa zdravljenja epilepsije z eslikarbazepinacetatom, niso pojavile. Vendar so o njih poročali pri okskarbazepinu. Zato njihovega pojava po zdravljenju z zdravilom eslikarbazepinacetatom ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s strukturno sorodnima antiepileptikoma karbamazepinom in okskarbazepinom, so poročali o zmanjšanju mineralne gostote kosti, osteopeniji, osteoporozi in zlomih. Mehanizem vpliva na presnovo kosti še ni opredeljen.

Pediatrična populacija

V študijah, nadzorovanih s placebom, v katere so bili vključeni bolniki, stari od 2 do 18 let s parcialnimi napadi (238 bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 189 s placebom), je 35,7 % bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 19 % bolnikov, zdravljenih s placebom, imelo neželene učinke. Najpogostejši neželeni učinki v skupini, zdravljeni z eslikarbazepinacetatom, so bili diplopija (5,0 %), somnolenca (8,0 %) in bruhanje (4,6 %).

Profil neželenih učinkov eslikarbazepinacetata je na splošno podoben v vseh starostnih skupinah. V starostni skupini od 6 do 11 let so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri več kot dveh bolnikih, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, diplopija (9,5 %), somnolenca (7,4 %), omotičnost (6,3 %), konvulzija (6,3 %) in navzea (3,2 %); v starostni skupini od 12 do 18 let pa somnolenca (7,4 %), bruhanje (4,2 %), diplopija (3,2 %) in utrujenost (3,2 %). Varnost zdravila Zebinix pri otrocih, starih 6 let ali manj, ni bila ugotovljena.

Varnostni profil eslikarbazepinacetata je bil na splošno podoben med odraslimi in pediatričnimi bolniki, razen agitacije (pogosti, 1,3 %) in bolečine v trebuhu (pogosti, 2,1 %), ki sta bili pri otrocih pogostejši kot pri odraslih. Omotica, somnolenca, vrtoglavica, astenija, motnje pri hoji, tremor, ataksija, motnje ravnotežja, zamegljen vid, driska, izpuščaj in hiponatriemija so bili pri otrocih manj pogosti kot pri odraslih. O alergijskem dermatitisu (občasen, 0,8 %) so poročali le pri pediatrični populaciji.

Podatki o dolgoročni varnosti pri pediatrični populaciji, pridobljeni v nezaslepljenih podaljšanih obdobjih študije III. faze, so bili skladni z znanim varnostnim profilom zdravila. Novih ugotovitev, ki bi vzbujale pomisleke, ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi, ki jih opazimo pri prevelikem odmerjanju eslikarbazepinacetata, so primarno povezani s simptomi osrednjega živčevja (npr. vse vrste epileptičnih napadov, epileptični status) in srčnimi boleznimi (npr. srčna aritmija). Znanega specifičnega antidota ni. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko in podporno zdravljenje. Če je nujno, se lahko presnovki eslikarbazepinacetata učinkovito odstranijo s hemodializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, derivati karboksamida, oznaka ATC: N03AF04

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizmi delovanja eslikarbazepinacetata niso znani. Vendar elektrofiziološke študije *in vitro* kažejo, da eslikarbazepinacetat in njegovi presnovki stabilizirajo neaktivirano stanje natrijevih napetostnih kanalčkov, pri čemer preprečujejo, da bi se vrnil v aktivirano stanje in posledično preprečujejo ponavljajoče se sprožanje nevronov.

Farmakodinamični učinki

V nekliničnih modelih, s katerimi je mogoče napovedati učinkovitost antiepileptikov pri človeku, so eslikarbazepinacetat in njegovi aktivni presnovki preprečili razvoj epileptičnih napadov. Pri človeku se farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata kaže predvsem skozi aktivni presnovek eslikarbazepin.

Klinična učinkovitost

Odrasla populacija

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot dodatno zdravljenje so pokazali v štirih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah III. faze pri 1.703 randomiziranih odraslih bolnikih s parcialno epilepsijo, ki se odziva na zdravljenje z enim do tremi antiepileptiki. Okskarbazepin in felbamat v teh študijah nista bila dovoljena kot sočasno zdravljenje. Eslikarbazepinacetat so preizkusili pri odmerkih 400 mg (samo v študijah 301 in 302), 800 mg in 1.200 mg enkrat na dan. Eslikarbazepinacetat pri odmerku 800 mg enkrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan je bil bistveno učinkovitejši od placeba pri zmanjšanju pogostnosti epileptičnih napadov v 12-tedenskem vzdrževalnem obdobju. Odstotek bolnikov, pri katerih je prišlo do ≥ 50 -odstotnega zmanjšanja (1.581 analiziranih) pogostnosti epileptičnih napadov v študijah III. faze, je 19,3 % za placebo, 20,8 % za eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % za eslikarbazepinacetat 800 mg in 35,3 % za eslikarbazepinacetat 1.200 mg na dan.

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot monoterapije so dokazali v dvojno slepi, z aktivno učinkovino (karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem) kontrolirani študiji, v katero je bilo zajetih 815 randomiziranih odraslih bolnikov z na novo diagnosticiranimi parcialnimi epileptičnimi napadi. Eslikarbazepinacetat so preskušali v odmerkih 800 mg, 1.200 mg in 1.600 mg z odmerjanjem enkrat na dan. Odmerki aktivnega primerjalnega zdravila, karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem, so bili 200 mg, 400 mg in 600 mg z odmerjanjem dvakrat na dan. Vsi preskušanci so bili randomizirani v skupino z najnižjo ravno odmerka, in le če je prišlo do epileptičnega napada, so bili razporejeni v skupino z naslednjo ravno odmerka. Od 815 randomiziranih bolnikov je bil 401 bolnik zdravljen z eslikarbazepinacetatom enkrat na dan [271 bolnikov (67,6 %) je ostalo pri odmerku 800 mg, 70 bolnikov (17,5 %) je ostalo pri odmerku 1.200 mg in 60 bolnikov (15,0 %) je bilo zdravljenih z odmerkom 1.600 mg]. V primarni analizi učinkovitosti, v kateri so tiste, ki so opustili zdravljenje, obravnavali kot neodzivne, je bilo v 26-tedenskem obdobju ocenjevanja v skupini z eslikarbazepinacetatom 71,1 % preskušancev ocenjenih, da nimajo epileptičnih napadov, v skupini s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem pa 75,6 % (povprečna razlika v tveganju -4,28 %, 95-% interval zaupanja: [-10,30; 1,74]). Učinek zdravljenja, ki so ga opazili v 26-tedenskem obdobju ocenjevanja, se je ohranil skozi obdobje enega leta zdravljenja, pri čemer je bilo 64,7 % bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 70,3 % bolnikov, zdravljenih s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, ocenjenih, da nimajo epileptičnih napadov (povprečna razlika v tveganju -5,46 %, 95-% interval zaupanja: [-11,88; 0,97]). V analizi neuspešnosti zdravljenja (tveganje za epileptični napad) na osnovi analize časa, ki je pretekel do dogodka (Kaplan-Meierjeva analiza in Coxova regresija), je bila ocena tveganja za epileptični napad po Kaplan-Meierjevi metodi ob zaključku evalvacijskega obdobja 0,06 za karbamazepin in 0,12 za eslikarbazepinacetat, ob preteku enega leta pa se je tveganje dodatno zvišalo na 0,11 za karbamazepin in 0,19 za eslikarbazepinacetat ($p = 0,0002$).

Po enem letu je bila verjetnost, da preskušanec izstopi iz študije zaradi neželenih učinkov ali pomanjkanja učinkovitosti, 0,26 za eslikarbazepinacetat in 0,21 za karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem.

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot prehoda na monoterapijo so ocenili v 2 dvojno slepih, randomiziranih kontroliranih študijah pri 365 odraslih bolnikih s parcialnimi epileptičnimi napadi. Eslikarbazepinacetat so preskušali v odmerkih 1.200 mg in 1.600 mg z odmerjanjem enkrat na dan. Deleži preskušancev brez napadov v celotnem 10-tedenskem obdobju monoterapije so bili 7,6 % (1.600 mg) in 8,3 % (1.200 mg) v eni študiji ter 10,0 % (1.600 mg) in 7,4 % (1.200 mg) v drugi študiji.

Starejša populacija

Varnost in učinkovitost eslikarbazepinacetata kot dodatnega zdravljenja pri parcialnih epileptičnih napadih pri starejših bolnikih so ocenili v eni nenadzorovani študiji, ki je trajala 26 tednov, z

72 starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let). Podatki kažejo, da je incidenca neželenih učinkov v tej populaciji (65,3 %) podobna kot pri splošni populaciji, vključeni v dvojno slepe študije o epilepsiji (66,8 %). Najpogostejši posamični neželeni učinki so bili omotica (12,5 % oseb), somnolenca (9,7 %), utrujenost (8,3 %), konvulzije (8,3 %), hiponatriemija (8,3 %), nazofaringitis (6,9 %) in okužba zgornjih dihal (5,6 %). Skupaj 50 od 72 oseb, ki so študijo začele, je 26-tedensko obdobje zdravljenja zaključilo, kar ustreza stopnji zadržanja 69,4 % (glejte poglavje 4.2 za podatke o uporabi pri starejših). Podatkov pri starejši populaciji na monoterapiji kot režimu zdravljenja je malo. V študiji monoterapije je bilo z eslikarbazepinacetatom zdravljenih le nekaj preskušancev, starejših od 65 let ($N = 27$).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost eslikarbazepinacetata kot dodatnega zdravljenja pri otrocih s parcialno epilepsijo so ocenili v eni študiji faze II pri otrocih, starih od 6 do 16 let ($N = 123$) in eni študiji faze III pri otrocih, starih od 2 do 18 let ($N = 304$). Obe študiji sta bili dvojno slepi in nadzorovani s placebom, z obdobjem vzdrževanja 8 tednov (študija 208) oz. 12 tednov (študija 305). Študija 208 je zajemala 2 dodatni poznejši dolgotrajni nezaslepljeni podaljšani obdobji (1 leto v II. delu in 2 leti v III. delu) in študija 305 je zajemala 4 poznejša dolgotrajna nezaslepljena podaljšana obdobja (1 leto v II., III. in IV. delu ter 2 leti v V. delu). Eslikarbazepinacetat so testirali v odmerku 20 in 30 mg/kg/dan, do največ 1.200 mg/dan. Ciljni odmerek je bile 30 mg/kg/dan v študiji 208 in 20 mg/kg/dan v študiji 305. Odmerke je bilo možno prilagajati na podlagi prenašanja in odziva na zdravljenje.

V dvojno slepem obdobju študije faze II je bila ocenitev učinkovitosti sekundarni cilj. Povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov (LS) v standardizirani pogostnosti napadov od izhodišča do vzdrževalnega obdobja je bilo značilno ($p < 0,001$) večje z eslikarbazepinacetatom (-34,8 %) v primerjavi s placebom (-13,8 %). Dvainštirideset bolnikov (50,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi z 10 bolniki (25,0 %) v skupini s placebom je bilo odzivnih (≥ 50 -% zmanjšanje standardizirane pogostnosti napadov), kar je povzročilo značilno razliko ($p = 0,009$).

V dvojno slepem obdobju študije faze III je bilo povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov v standardizirani pogostnosti napadov z eslikarbazepinacetatom (-18,1 % glede na izhodišče) drugačno kot za placebo (-8,6 % glede na izhodišče), a ne statistično značilno ($p = 0,2490$). Enainštirideset bolnikov (30,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi s 40 bolniki (31,0 %) v skupini s placebom je bilo odzivnih (≥ 50 % zmanjšanje standardizirane pogostnosti napadov), kar je povzročilo ne-značilno razliko ($p = 0,9017$). Analize podskupin *post-hoc* za študijo faze III so izvedli stratificirano po starosti in nad 6 let ter za odmerek. Pri otrocih, starih nad 6 let, je bilo odzivnih 36 bolnikov (35,0 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi z 29 bolniki (30,2 %) v skupini s placebom ($p = 0,4759$), in povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov v standardizirani pogostnosti napadov je bilo večje v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi s placebom (-24,4 % v primerjavi z -10,5 %); vendar razlika 13,9 % ni bila statistično značilna ($p = 0,1040$). Skupaj 39 % bolnikov v študiji 305 je bilo titriranih do največjega možnega odmerka (30 mg/kg/dan). Med njimi je bilo po izključitvi bolnikov, starih 6 let ali manj, odzivnih 14 (48,3 %) in 11 (30,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom oz. v skupini s placebom ($p = 0,1514$). Čeprav je bila robustnost teh *post-hoc* analiz podskupin omejena, podatki kažejo na od starosti in odmerka odvisno zvečanje učinkovitosti.

V poznejšem 1-letnem nezaslepljenem podaljšanem obdobju (II. del) študije III. faze (nabor ITT $N = 225$) je bila skupna stopnja odziva 46,7 % (ki je enakomerno naraščala od 44,9 % (1.-4. teden) do 57,5 % (> 40. teden)). Skupna mediana standardizirana pogostnost epileptičnih napadov je bila 6,1 (ki se je znižala s 7,0 (1.-4. teden) na 4,0 (> 40. teden), kar pomeni mediano relativno spremembo -46,7 % v primerjavi z izhodiščnim obdobjem). Mediana relativna sprememba je bila večja v skupini, ki je prej prejela placebo (-51,4 %), kot v skupini, ki je prej prejela eslikarbazepinacetat (-40,4 %). Delež bolnikov s poslabšanjem (povečanjem ≥ 25 %) v primerjavi z izhodiščem je bil 14,2 %.

V poznejših 3 nezaslepljenih podaljšanih obdobjih (nabor ITT $N = 148$) je bila splošna stopnja odziva 26,6 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V (tj. zadnjimi 4 tedni II. dela). Skupna mediana standardizirana pogostnost epileptičnih napadov je bila 2,4 (kar pomeni mediano relativno spremembo -22,9 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V). Splošno mediano relativno

zmanjšanje v I. delu je bilo večje pri bolnikih, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom (-25,8 %), kot pri bolnikih, zdravljenih s placebo (-16,4 %). Skupni delež bolnikov s poslabšanjem (povečanjem ≥ 25 %) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V je bil 25,7 %.

Od 183 bolnikov, ki so dokončali I. in II. del študije, je bilo 152 bolnikov vključenih v III. del. Od teh je 65 bolnikov prejelo eslikarbazepinacetat in 87 bolnikov placebo v dvojno slepem delu študije. 14 bolnikov (9,2 %) je dokončalo nezaslepljeno zdravljenje z eslikarbazepinacetatom do vključno V. dela. Najpogostejši razlog za izstop v katerem koli delu študije je bila zahteva sponzorja (30 bolnikov v III. delu [19,7 % bolnikov, ki so vstopili v III. del], 9 bolnikov v IV. delu [9,6 % bolnikov, ki so vstopili v IV. del] in 43 bolnikov v V. delu [64,2 % bolnikov, ki so vstopili v V. del]).

Ob upoštevanju omejitev nekontroliranih podatkov iz nezaslepljenega dela velja, da se je dolgoročni odziv na eslikarbazepinacetat v nezaslepljenih delih študije na splošno ohranil.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zebinix za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje epilepsije z napadi parcialnega izvora (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin. Po peroralni uporabi ostajajo ravni eslikarbazepinacetata v plazmi ponavadi pod mejo določljivosti. Vrednost C_{max} eslikarbazepina se ponavadi doseže 2 do 3 ure po odmerku (t_{max}). Količina presnovkov, ki so jih zaznali v urinu, je ustrezala več kot 90 % odmerka eslikarbazepinacetata, zato biološko uporabnost lahko štejemo za veliko.

Biološka razpoložljivost (AUC in C_{max}) eslikarbazepina je pri peroralni uporabi cele tablete primerljiva z uporabo v obliki zdrobljene tablete, pomešane z jabolčno čežano, ki se zaužije z vodo.

Porazdelitev

Sorazmerno malo eslikarbazepina se veže na beljakovine v plazmi (< 40 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Študije *in vitro* so pokazale, da prisotnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida ne vpliva bistveno na vezavo na beljakovine v plazmi. Prisotnost eslikarbazepina ni bistveno vplivala na vezavo varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida.

Biotransformacija

Eslikarbazepinacetat se s hidrolitično presnovo prvega prehoda skozi jetra hitro in v veliki meri biološko transformira v glavni aktivni presnovek, eslikarbazepin. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene po 4 do 5 dneh odmerjanja enkrat na dan, kar je skladno z učinkovitim razpolovnim časom 20–24 h. V študijah pri zdravih osebah je bil razpolovni čas eslikarbazepina 10–20 h, pri odraslih bolnikih z epilepsijo pa 13–20 h. Manj pomembni presnovki v plazmi so R-likarbazepin in okskarbazepin, za katera so ugotovili, da sta aktivna, ter konjugati glukuronske kisline z eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepinom, R-likarbazepinom in okskarbazepinom.

Eslikarbazepinacetat ne vpliva na lastno presnovo ali na svoj očistek.

Eslikarbazepin je šibak induktor encima CYP3A4 in ima zaviralno deluje na CYP2C19 (kot je navedeno v poglavju 4.5).

V študijah z eslikarbazepinom na svežih hepatocitih človeka so opazili blago indukcijo glukuronidacije, pri kateri sodeluje UGT1A1.

Izločanje

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice, v nespremenjeni obliki in kot glukuronidni konjugat. Eslikarbazepin in njegov glukuronid tvorita skupaj več kot 90 % vseh presnovkov, ki se izločajo z urinom, približno dve tretjini v nespremenjeni obliki in ena tretjina kot glukuronidni konjugat.

Linearnost / Nelinearnost

V razponu od 400 do 1.200 mg je farmakokinetika eslikarbazepinacetata linearna in odvisna od odmerka pri zdravih osebah in pri bolnikih.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Farmakokinetični profil eslikarbazepinacetata je nespremenjen pri starejših bolnikih s kreatininskim očistkom > 60 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice. Študija pri odraslih bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro je pokazala, da je očistek odvisen od delovanja ledvic. Pri bolnikih, odraslih in otrocih, starih nad 6 let, s kreatininskim očistkom < 60 ml/min, je med zdravljenjem z zdravilom Zebinix priporočeno prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2). Pri otrocih, starih od 2 do 6 let, se uporaba eslikarbazepinacetata ne priporoča. V tej starosti intrinzična dejavnost procesa izločanja še ni dozorela.

Presnovke eslikarbazepinacetata lahko iz plazme odstranimo s hemodializo.

Jetrna okvara

Po večkratnih peroralnih odmerkih so pri zdravih osebah in pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro ocenili farmakokinetiko in presnovo eslikarbazepinacetata. Zmerna jetrna okvara ni vplivala na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepinacetata niso ocenili.

Spol

Študije pri zdravih osebah in bolnikih so pokazale, da spol ne vpliva na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata.

Pediatrična populacija

Podobno kot pri odraslih se eslikarbazepinacetat obširno pretvori v eslikarbazepin. Ravni eslikarbazepinacetata v plazmi po peroralni uporabi običajno ostanejo pod ravni kvantifikacije. C_{max} eslikarbazepina nastopi 2 do 3 ure po odmerku (t_{max}).

Pokazalo se je, da ima telesna masa učinek na razdelitveni volumen in očistek. Tudi vloge starosti, neodvisno od telesne mase, na očistek eslikarbazepinacetata ni bilo možno izključiti, zlasti ne v najmlajši starostni skupini (2 do 6 let).

Otroci, stari 6 ali manj let

Populacijska farmakokinetika kaže, da so v podskupini otrok, starih od 2 do 6 let, potrebni odmerki 27,5 mg/kg/dan in 40 mg/kg/dan, da se dosežejo izpostavljenosti, enakovredne terapevtskim odmerkom 20 in 30 mg/kg/dan pri otrocih, starih več kot 6 let.

Otroci, stari več kot 6 let

Populacijska farmakokinetika kaže, da so primerljivo izpostavljenost eslikarbazepinu opazili pri odmerkih eslikarbazepinacetata med 20 in 30 mg/kg/dan pri otrocih, starih več kot 6 let, ter pri 800 mg in 1200 mg enkrat dnevno pri odraslih (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah pri živalih, so se pojavili pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile znatno nižje kot klinične ravni izpostavljenosti eslikarbazepinu (glavnemu in farmakološko aktivnemu presnovku eslikarbazepinacetata). Zato glede na primerjalno izpostavljenost meje varnosti niso bile ugotovljene.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah so opazili znake nefrotoksičnosti, vendar jih v študijah pri miših in psih niso opazili, kar je skladno s poslabšanjem spontane kronične progresivne nefropatije pri tej živalski vrsti.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših in podganah so opazili centrilobularno hipertrofijo jeter, v študijah kancerogenosti pri miših pa so opazili zvečano pogostnost jetrnih tumorjev; te ugotovitve so skladne z indukcijo mikrosomskih encimov v jetrih, kar je učinek, ki ga pri bolnikih, ki so prejeli eslikarbazepinacetat, niso opazili.

Študije pri mladih živalih

V študijah pri ponavljajočih odmerkih pri mladih psih je bil profil toksičnosti primerljiv s tistim, ki so ga opazili pri odraslih živalih. V 10-mesečni študiji so pri velikih odmerkih in stopnjah izpostavljenosti, manjših od kliničnih stopenj izpostavljenosti eslikarbazepinu pri otrocih, pri samicah opazili zmanjšanje vsebnosti kostnih mineralov, kostnega predela in/ali mineralne gostote kosti v ledvenih vretencih in/ali stegenici.

Študije genotoksičnosti z eslikarbazepinacetatom ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganjih samicah so opazili vpliv na plodnost; zmanjšanje implantacij in živih embrijev so opazili v študiji plodnosti pri miših, kar lahko kaže tudi na učinek na plodnost pri ženskah, vendar števila rumenih telesc niso ocenjevali. Eslikarbazepinacetat ni bil teratogen pri podganah ali kuncih, a je pri miših izzval nenormalnosti okostja. V študijah embriotoksičnosti pri miših, podganah in kuncih so opazili zakasnitev okostenitve, zmanjšano maso fetusa, zvečanje manjših nenormalnosti okostja in drobovja. Zakasnitev spolnega razvoja generacije F1 so opazili v peri-/postnatalnih študijah pri miših in podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K 29/32
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/aluminija, vloženi v kartonske škatle, ki vsebujejo 20 ali 60 tablet.

Steklenice iz HDPE s polipropilensko za otroke varno zaporko, vložene v kartonske škatle, ki vsebujejo 60 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/514/021-023

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. april 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 22. januar 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 400 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 400 mg eslikarbazepinacetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, bikonveksne tablete z vtisnjanim napisom 'ESL 400' na eni strani in zarezo na drugi strani, premera 11 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zebinix je indicirano kot:

- monoterapija pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih z na novo diagnosticirano epilepsijo,
- dodatno zdravljenje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih več kot 6 let, s parcialnimi epileptičnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo Zebinix se lahko jemlje kot monoterapija ali doda k že obstoječemu antiepileptičnemu zdravljenju. Običajni začetni odmerek je 400 mg enkrat na dan, zvečati pa ga je treba do 800 mg enkrat na dan po enem ali dveh tednih. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča do 1.200 mg enkrat na dan. Nekateri bolniki na monoterapiji kot režimu zdravljenja imajo lahko večjo korist pri odmerku 1.600 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Prilagajanje odmerka pri starejši populaciji ni potrebno, če delovanje ledvic ni moteno. Zaradi zelo malo podatkov pri starejših bolnikih na monoterapiji kot režimu zdravljenja z odmerkom 1.600 mg ta odmerek za to populacijo ni priporočljiv.

Ledvična okvara

Pri zdravljenju bolnikov, odraslih in otrok, starih več kot 6 let, z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (CL_{CR}) na naslednji način:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: prilagajanje odmerka ni potrebno;
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: začetni odmerek 200 mg (ali 5 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) enkrat dnevno ali 400 mg (ali 10 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) vsak drugi dan 2 tedna, nato

- 400 mg (ali 10 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) enkrat dnevno. Glede na odziv posameznika se odmerki lahko zveča;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: pri bolnikih s hudo ledvično okvaro uporaba ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepinacetata niso ocenili (glejte poglavji 4.4 in 5.2), zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Otroci, stari več kot 6 let

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg/kg/enkrat dnevno. Odmerek je možno v tedenskih ali dvotedenskih intervalih povečevati po 10 mg/kg/dan do 30 mg/kg/dan, odvisno od odziva posameznika. Največji odmerek je 1.200 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 5.1).

Otroci s telesno maso ≥ 60 kg

Otroci s telesno maso 60 kg ali več morajo prejeti enak odmerek kot odrasli.

Varnost in učinkovitost eslikarbazepinacetata pri otrocih, starih do 6 let, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Zebinix se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, se lahko tablete tik pred uporabo zdrobijo in zmešajo z vodo ali mehko hrano, kot je na primer jabolčna čežana, ter peroralno uporabijo.

Menjava farmacevtske oblike

Na podlagi komparativnih podatkov o biološki razpoložljivosti za tableto in suspenzijo je bolniku mogoče zamenjati farmacevtsko obliko.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilne misli

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za eslikarbazepinacetat. Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in njihovim skrbnikom) je treba svetovati, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnih misli in vedenja.

Bolezni živčnega sistema

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana z nekaterimi neželenimi učinki v osrednjem živčevju, kot sta omotica in somnolenca, ki lahko povečajo pogostnost nezgodnih poškodb.

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Če je treba uporabo zdravila Zebinix prekiniti, je to priporočljivo storiti postopoma, da se zmanjša možnost zvečane pogostnosti epileptičnih napadov.

Kožne reakcije

Pri 1,2 % celotne populacije bolnikov z epilepsijo, ki so zdravilo Zebinix prejeli v kliničnih študijah, se je kot neželen učinek pojavil izpuščaj. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Zebinix, so poročali o primerih urtikarije in angioedema. Angioedem v kontekstu preobčutljivostne/anafilaktične reakcije, povezane z laringealnim edemom, je lahko smrten. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivosti, je treba zdravljenje z eslikarbazepinacetatom takoj prekiniti in uvesti drugačno zdravljenje.

V obdobju trženja so pri zdravljenju z zdravilom Zebinix poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko ogrožajoče ali smrtne. Pri predpisovanju je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter jih natančno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravilo Zebinix takoj ukiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju (skladno s potrebami). Če so se pri bolnikih razvile te reakcije, se pri njih zdravljenja z zdravilom Zebinix ne sme več ponovno začeti.

Alel HLA-B* 1502 - pri populaciji Han kitajske, tajske ali druge azijske narodnosti

Pokazalo se je, da je prisotnost HLA-B* 1502 pri posameznikih Han kitajske ali tajske narodnosti, ki prejemajo karbamazepin, tesno povezana s tveganjem za razvoj hudih kožnih reakcij, znanih kot Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Kemična struktura eslikarbazepinacetata je podobna kot pri karbamazepinu, zato je možno, da obstaja pri bolnikih, pozitivnih na HLA-B*1502, tveganje za SJS tudi po zdravljenju z eslikarbazepinacetatom. Prevalenca nosilcev HLA-B*1502 je približno 10 % populacije Han kitajske in tajske narodnosti. Če je le mogoče, je treba pri posameznikih teh narodnosti opraviti presejalni pregled za ta alel, preden se začnejo zdraviti s karbamazepinom ali sorodnimi učinkovinami. Če so testi pri bolnikih tega porekla pozitivni za alel HLA- B*1502, je mogoče o uporabi eslikarbazepinacetata razmisliti, če so pričakovane koristi večje od tveganj. Zaradi prevalence tega alela pri drugih azijskih populacijah (npr. več kot 15 % na Filipinih in v Maleziji), se lahko razmisli o genskem testiranju prisotnosti HLA-B*1502 pri populaciji, kjer obstaja tveganje.

Alel HLA-A*3101- pri populacijah evropskega porekla in populacijah japonske narodnosti

Nekateri podatki nakazujejo, da je HLA-A*3101 povezan z večjim tveganjem kožnih neželenih učinkov, ki jih povzroči karbamazepin, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), izpuščajem zaradi zdravila z eozinofilijo ali manj hudo akutno generalizirano eksantematozno pustulozo in makulopapularnim izpuščajem pri populacijah evropskega porekla in japonske narodnosti.

Pogostnost alela HLA-A*3101 se pri različnih etničnih populacijah močno razlikuje. Prevalenca alela HLA-A*3101 je med 2 in 5 % pri evropski populaciji in približno 10 % pri populaciji japonske narodnosti.

Prisotnost alela HLA-A*3101 lahko poveča tveganje za kožne reakcije, ki jih povzroči karbamazepin (običajno manj resne) od 5,0 % pri splošni populaciji do 26,0 % pri potomcih evropskega porekla, medtem ko lahko njegova odsotnost tveganje zmanjša s 5,0 % na 3,8 %.

Ni dovolj podatkov, ki bi podprli priporočilo za presejalni pregled za HLA-A*3101 pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami.

Pri bolnikih evropskega ali japonskega porekla, za katere je znano, da so pozitivni za alel HLA-A*3101, je mogoče o uporabi eslikarbazepinacetata razmisliti, če so pričakovane koristi večje od tveganj.

Hiponatriemija

Pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Zebinix, se je kot neželeni učinek pojavila hiponatriemija. Hiponatriemija je v večini primerov asimptomatska, vendar jo lahko spremljajo tudi klinični simptomi, kot so poslabšanje epileptičnih napadov, zmedenost in zmanjšana zavest. Pogostnost hiponatriemije se je z večanjem odmerka eslikarbazepinacetata povečala. Pri bolnikih z obstoječo boleznijo ledvic, ki vodi v hiponatriemijo, ali pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko sama povzročajo hiponatriemijo (npr. diuretiki, dezmopresin, karbamazepin), je treba pred zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom in med njim preveriti raven natrija. Raven natrija je treba preveriti tudi, če se pojavijo klinični znaki hiponatriemije. Poleg tega je treba raven natrija določiti tudi pri rutinskih laboratorijskih preiskavah. Če se pojavi klinično pomembna hiponatriemija, je treba uporabo eslikarbazepinacetata prekiniti.

Interval PR

V kliničnih študijah z eslikarbazepinacetatom so opazili podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z boleznimi (npr. nizke ravni tiroksina, motnje srčne prevodnosti), povezanimi s podaljšanjem intervala PR, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da so povezana s podaljšanjem intervala PR, morate biti previdni.

Ledvična okvara

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih je $CL_{CR} < 30$ ml/min, uporaba ni priporočena zaradi nezadostnih podatkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je kliničnih podatkov malo, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa farmakokinetičnih in kliničnih podatkov ni, zato je treba pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro eslikarbazepinacetat uporabljati previdno, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa njegova uporaba ni priporočena.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin, ki se večinoma izloča z glukuronidacijo. Eslikarbazepin je *in vitro* šibek spodbujevalec encima CYP3A4 in UDP-glukuroniltransferaz. Izkazalo se je, da ima eslikarbazepin *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem prek sistema CYP3A4 (npr. simvastatin). Zato bo pri sočasni uporabi z eslikarbazepinacetatom morda treba povečati odmerek zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Eslikarbazepin ima morda *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem s konjugacijo z UDP-glukuroniltransferazami. Ob začetku ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Zebinix, ali pri spreminjanju njegovega odmerka, lahko doseganje nove ravni encimske aktivnosti traja 2 do 3 tedne. Ta časovni zamik je treba upoštevati, kadar se zdravilo Zebinix uporablja tik pred drugimi zdravili, pri katerih je ob sočasni uporabi z zdravilom Zebinix treba prilagoditi odmerek, ali v kombinaciji z njimi. Eslikarbazepin zavira delovanje CYP2C19, zato lahko pride do interakcij pri sočasni uporabi velikih odmerkov eslikarbazepinacetata in zdravil, ki jih večinoma presnavlja CYP2C19 (npr. fenitoin).

Interakcije z drugimi antiepileptiki

Karbamazepin

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno ter karbamazepina v odmerku 400 mg dvakrat dnevno povzročila povprečno 32-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, kar je najverjetneje posledica indukcije glukuronidacije. Spremembe v izpostavljenosti karbamazepinu ali njegovemu presnovku karbamazepin-epoksidu pa niso zaznali. Glede na odziv posameznega bolnika bo morda treba odmerek eslikarbazepinacetata povečati, kadar se ga uporablja sočasno z karbamazepinom. Izsledki kliničnih študij pri bolnikih kažejo, da sočasno zdravljenje zveča tveganje za naslednje neželene učinke: diplopija, nenormalna koordinacija in omotica. Tveganja za zvečanje pojavnosti drugih specifičnih neželenih učinkov zaradi sočasne uporabe karbamazepina in eslikarbazepinacetata ni mogoče izključiti.

Fenitoin

V študiji pri zdravih osebah je sočasna uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in fenitoina povzročila povprečno 31- do 33-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije glukuronidacije, in povprečno 31- do 35-odstotno povečanje izpostavljenosti fenitoinu, ki je najverjetneje bilo posledica zaviranja CYP2C19. Glede na odziv posameznika bo morda treba odmerek eslikarbazepinacetata povečati in odmerek fenitoina zmanjšati.

Lamotrigin

Glavna presnovna pot eslikarbazepina in lamotrigina je glukuronidacija, zato bi lahko pričakovali interakcije. V študiji pri zdravih osebah, ki so prejemale 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan, so opazili majhno povprečno farmakokinetično interakcijo (izpostavljenost lamotriginu se je povečala za 15 %) med eslikarbazepinacetatom in lamotriginom, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar je lahko zaradi velikih razlik med posamezniki ta učinek pri nekaterih posameznih klinično pomemben.

Topiramata

V študiji pri zdravih osebah sočasne uporabe 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in topiramata ni povzročila pomembne spremembe v izpostavljenosti eslikarbazepinu, vendar so ugotovili 18-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti topiramatu, ki je najverjetneje bilo rezultat zmanjšane biološke uporabnosti topiramata. Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Valproat in levetiracetam

Analiza populacijske farmakokinetike v študijah III. faze pri odraslih bolnikih z epilepsijo je pokazala, da sočasno dajanje valproata ali levetiracetama ne vpliva na izpostavljenost eslikarbazepinu, vendar to ni bilo potrjeno z običajnimi študijami interakcij.

Okskarbazepin

Sočasna uporaba eslikarbazepinacetata z okskarbazepinom ni priporočljiva, saj lahko povzroči preveliko izpostavljenost aktivnim presnovkom.

Druga zdravila

Peroralna kontracepcijska sredstva

Pri uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, je prišlo do povprečnega 37-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti levonorgestrelu in 42-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti etinilestradiolu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije CYP3A4. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Zebinix in do konca trenutnega menstrualnega cikla po prekinitvi zdravljenja uporabljati ustrezno kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Simvastatin

Študija pri zdravih preskušancih je pokazala povprečno 50-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti simvastatinu pri sočasnem dajanju eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat

dnevno, kar je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4. Morda bo treba odmerek simvastatina povečati, kadar se ga uporablja sočasno z eslikarbazepinacetatom.

Rosuvastatin

Pri sočasni uporabi z eslikarbazepinacetatom v odmerku 1.200 mg enkrat dnevno je prišlo do povprečnega znižanja sistemske izpostavljenosti za 36–39 % pri zdravih preskušancih. Mehanizem tega znižanja ni znan, možno pa je, da je posledica same motnje v delovanju transporterjev za rosuvastatin ali pa v kombinaciji z indukcijo presnove rosuvastatina. Ker je povezava med izpostavljenostjo in delovanjem zdravila nejasna, se priporoča spremljanje odziva na zdravljenje (npr. kontrola koncentracije holesterola v krvi).

Varfarin

Pri sočasni uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in varfarina so opazili majhno (23-odstotno), vendar statistično pomembno zmanjšanje izpostavljenosti S-varfarinu. Učinka na farmakokinetiko R-varfarina ali na koagulacijo ni bilo. Vendar je zaradi velikih razlik med posamezniki pri interakcijah potrebna posebna pozornost pri spremljanju vrednosti INR v prvih tednih po začetku ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z varfarinom in eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Študija pri zdravih osebah je pokazala, da uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan nima učinka na farmakokinetiko digoksina, kar kaže na to, da eslikarbazepinacetat nima učinka na transportni P-glikoprotein.

Zaviralci monoamin-oksidade (zaviralci MAO)

Na podlagi strukturne povezave med eslikarbazepinacetatom in tricikličnimi antidepresivi so interakcije med eslikarbazepinacetatom in zaviralci MAO teoretično mogoče.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganja, povezana z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Raziskave so pokazale, da je pri potomcih žensk z epilepsijo, ki uporabljajo antiepileptik, razširjenost malformacij dve- do trikrat večja kot pri splošni populaciji, kjer je 3-odstotna. Najpogostejše okvare so razcepljena ustnica, kardiovaskularne malformacije in okvare nevralne cevi. Vse ženske v rodni dobi, ki jemljejo antiepileptik, še zlasti ženske, ki načrtujejo zanositev, in nosečnice, morajo dobiti nasvet zdravnika specialista v zvezi z možnim tveganjem za plod, ki ga predstavljajo tako epileptični napadi kot tudi antiepileptik. Treba se je izogibati nenadni prekinitvi zdravljenja z antiepileptikom, saj bi sicer lahko prišlo do epileptičnih napadov z resnimi posledicami za žensko in za nerojenega otroka. Kadar je možno, je treba pri zdravljenju epilepsije med nosečnostjo dati prednost monoterapiji, saj je zdravljenje z več antiepileptiki lahko povezano z večjim tveganjem za kongenitalne malformacije kot monoterapija, odvisno od uporabljenih antiepileptikov.

Pri otrocih mater z epilepsijo, ki so uporabljale antiepileptik, so opazili nevrološko-razvojne motnje. Podatkov o tem tveganju pri eslikarbazepinacetatu ni na voljo.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom. Eslikarbazepinacetat ima neželeno medsebojno delovanje s peroralnimi kontraceptivi. Med zdravljenjem in do konca trenutnega menstrualnega cikla po koncu zdravljenja je zato treba uporabljati drugo, učinkovito in varno kontracepcijsko metodo. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati glede uporabe drugih učinkovitih kontracepcijskih metod. Treba je uporabiti vsaj eno učinkovito kontracepcijsko metodo (na primer maternični vložek) ali dve komplementarni kontracepcijski metodi, ki vključujeta tudi pregradno metodo. V vsakem primeru je treba pri izbiri kontracepcijske metode oceniti osebne okoliščine, tako da se bolnico vključi v pogovor.

Tveganja, povezana z eslikarbazepinacetatom

Podatki o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte Plodnost, poglavje 5.3). Tveganje pri človeku (vključno z večjimi kongenitalnimi malformacijami, nevrološko-razvojnimi motnjami in drugimi vplivi na sposobnost razmnoževanja) ni znano.

Eslikarbazepinacetata ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če se po skrbnem razmisleku o drugih primernih možnosti zdravljenja ocenijo, da korist zdravljenja odtehta tveganje.

Če ženska, ki prejema eslikarbazepinacetat, zanosi ali če načrtuje zanositev, je treba uporabo zdravila Zebinix znova pozorno oceniti. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti najmanjše učinkovite odmerke in samostojno zdravljenje, vsaj v prvih treh mesecih nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnostjo povečanega tveganja za malformacije in jim dati priložnost za prenatalne presejalne preglede.

Spremljanje in preventiva

Antiepileptiki lahko prispevajo k pomanjkanju folne kisline, ki je lahko možen prispevajoči vzrok fetalnih nenormalnosti. Pred nosečnostjo in med njo je priporočljivo dajati nadomestke folne kisline. Učinkovitost te nadomestne terapije ni dokazana, zato se lahko posebna antenatalna diagnostika ponudi tudi ženskam, ki uporabljajo nadomestno zdravljenje s folno kislino.

Pri novorojencu

Pri novorojencih so poročali o motnjah strjevanja krvi, ki so jih povzročili antiepileptiki. V zadnjih nekaj tednih nosečnosti in novorojencu je treba preventivno dajati vitamin K1.

Dojenje

Ni znano, ali se eslikarbazepinacetat/presnovki izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se eslikarbazepin izloča v mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o učinkih eslikarbazepinacetata na plodnost pri ljudeh ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost po zdravljenju z eslikarbazepinacetatom (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zebinix ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo omotica, somnolenca ali motnje vida, zlasti ob začetku zdravljenja. Zato je treba bolnike obvestiti, da so lahko njihove fizične in/ali mentalne sposobnosti, ki so potrebne za upravljanje strojev ali vožnjo, zmanjšane, in jim priporočiti, da se tem dejavnostim izogibajo, dokler se ne ugotovi, da ni vpliva na njihovo zmožnost opravljanja teh dejavnosti.

4.8 Neželene učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah (dodatno zdravljenje in monoterapija) so z eslikarbazepinacetatom zdravili 2.434 bolnikov s parcialnimi epileptičnimi napadi (1.983 odraslih bolnikov in 451 pediatričnih bolnikov), od katerih je 51 % imelo neželene učinke.

Neželene učinki so bili navadno blagi do zmerni, pojavljali pa so se predvsem v prvih tednih zdravljenja z eslikarbazepinacetatom.

Tveganja, ki so jih ugotovili za zdravilo Zebinix, so pretežno od odmerka odvisni neželeni učinki, ki so značilni za to skupino zdravil. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v s placebom kontroliranih študijah dodatnega zdravljenja pri odraslih bolnikih z epilepsijo in v z aktivnim zdravilom kontrolirani študiji monoterapije, kjer so primerjali eslikarbazepinacetat s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, so bili omotica, zaspanost, glavobol in navzea. Pogostnost večine neželenih učinkov je bila < 3 % pri preskušancih v kateri koli terapevtski skupini.

V obdobju trženja so pri zdravljenju z zdravilom Zebinix poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici so prikazani z eslikarbazepinacetatom povezani neželeni učinki v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Zaradi zdravljenja nastali neželeni učinki, povezani z zdravilom Zebinix, v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje		hiponatremija, zmanjšan apetit	neravnovesje elektrolitov, dehidracija, hipokloremija	sindrom, podoben sindromu neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, z znaki in simptomi letargije, navzee, omotice, zmanjšane osmolalnosti seruma (krvi), bruhanja, glavobola, stanja zmedenosti ali drugih nevroloških znakov in simptomov

Psihiatrične motnje		insomnija	psihotična motnja, apatija, depresija, živčnost, agitacija, razdražljivost, motnje pozornosti/hiperaktivnost, stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja, jok, psihomotorična retardacija, anksioznost	
Bolezni živčevja	omotica, somnolenca	glavobol, motnje pozornosti, tremor, ataksija, motnje ravnotežja	nenormalna koordinacija, motnje spomina, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parozmija, cerebralni sindrom, napadi, periferna nevropatija, nistagmus, motnje govora, disartrija, pekoč občutek, parestezija, migrena	
Očesne bolezni		diplopija, zamegljen vid	poslabšanje vida, oscilopsija, motnje binokularnega gibanja oči, očesna hiperemija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica	hipoakuzija, tinitus	
Srčne bolezni			palpitacije, bradikardija	
Žilne bolezni			hipertenzija (vključno s hipertenzivno krizo), hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje, hladne okončine	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			epistaksa, bolečina v prsnem košu	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje, diareja	zaprtost, dispepsija, gastritis, bolečine v trebuhu, suha usta, neprijeten občutek v trebuhu, abdominalna distenzija, gingivitis, melena, zobobol	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolezni jeter	

Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, bolezni kože, pruritus, alergijski dermatitis	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, angioedem, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, motnje v presnovi kosti, mišična šibkost, bolečina v okončinah	
Bolezni sečil			okužba sečil	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, motnje pri hoji, astenija	slabotnost, mrzlica, periferni edem	
Preiskave		povečana telesna masa	znižan krvni tlak, zmanjšana telesna masa, zvišan krvni tlak, znižan natrij v krvi, znižana raven kloridov v krvi, zvišana raven osteokalcina, znižan hematokrit, znižan hemoglobin, zvišani jetrni encimi	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			toksičnost zdravila, padci, toplotne opekline	

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni živčevja in očesne bolezni

Pri bolnikih, ki so v študijah, nadzorovanih s placebom, sočasno prejeli karbamazepin in eslikarbazepinacetat, so opazili naslednje neželene učinke: diplopija (11,4 % oseb, ki so sočasno prejemale karbamazepin, 2,4 % oseb, ki niso sočasno prejemale karbamazepina), nenormalna koordinacija (6,7 % pri sočasni uporabi karbamazepina, 2,7 % brez sočasne uporabe karbamazepina), in omotica (30,0 % pri sočasni uporabi karbamazepina, 11,5 % brez sočasne uporabe karbamazepina), glejte poglavje 4.5.

Interval PR

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana s podaljšanjem intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s podaljšanjem intervala PR (npr. AV-blok, sinkopa in bradikardija).

Neželeni učinki, značilni za to skupino zdravil

Redki neželeni učinki, kot so depresija kostnega mozga, anafilaktične reakcije, sistemski erimatozni lupus ali hude srčne aritmije, se med študijami, nadzorovanimi s placebom programa zdravljenja epilepsije z eslikarbazepinacetatom, niso pojavile. Vendar so o njih poročali pri okskarbazepinu. Zato njihovega pojava po zdravljenju z zdravilom eslikarbazepinacetatom ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s strukturno sorodnima antiepileptikoma karbamazepinom in okskarbazepinom, so poročali o zmanjšanju mineralne gostote kosti, osteopeniji, osteoporozi in zlomih. Mehanizem vpliva na presnovo kosti še ni opredeljen.

Pediatrična populacija

V študijah, nadzorovanih s placebom, v katere so bili vključeni bolniki, stari od 2 do 18 let s parcialnimi napadi (238 bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 189 s placebom), je 35,7 % bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 19 % bolnikov, zdravljenih s placebom, imelo neželene učinke. Najpogostejši neželeni učinki v skupini, zdravljeni z eslikarbazepinacetatom, so bili diplopija (5,0 %), somnolenca (8,0 %) in bruhanje (4,6 %).

Profil neželenih učinkov eslikarbazepinacetata je na splošno podoben v vseh starostnih skupinah. V starostni skupini od 6 do 11 let so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri več kot dveh bolnikih, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, diplopija (9,5 %), somnolenca (7,4 %), omotičnost (6,3 %), konvulzija (6,3 %) in navzea (3,2 %); v starostni skupini od 12 do 18 let pa somnolenca (7,4 %), bruhanje (4,2 %), diplopija (3,2 %) in utrujenost (3,2 %). Varnost zdravila Zebinix pri otrocih, starih 6 let ali manj, ni bila ugotovljena.

Varnostni profil eslikarbazepinacetata je bil na splošno podoben med odraslimi in pediatričnimi bolniki, razen agitacije (pogosti, 1,3 %) in bolečine v trebuhu (pogosti, 2,1 %), ki sta bili pri otrocih pogostejši kot pri odraslih. Omotica, somnolenca, vrtoglavica, astenija, motnje pri hoji, tremor, ataksija, motnje ravnotežja, zamegljen vid, driska, izpuščaj in hiponatriemija so bili pri otrocih manj pogosti kot pri odraslih. O alergijskem dermatitisu (občasen, 0,8 %) so poročali le pri pediatrični populaciji.

Podatki o dolgoročni varnosti pri pediatrični populaciji, pridobljeni v nezaslepljenih podaljšanih obdobjih študije III. faze, so bili skladni z znanim varnostnim profilom zdravila. Novih ugotovitev, ki bi vzbujale pomisleke, ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi, ki jih opazimo pri prevelikem odmerjanju eslikarbazepinacetata, so primarno povezani s simptomi osrednjega živčevja (npr. vse vrste epileptičnih napadov, epileptični status) in srčnimi boleznimi (npr. srčna aritmija). Znanega specifičnega antidota ni. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko in podporno zdravljenje. Če je nujno, se lahko presnovki eslikarbazepinacetata učinkovito odstranijo s hemodializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, derivati karboksamida, oznaka ATC: N03AF04

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizmi delovanja eslikarbazepinacetata niso znani. Vendar elektrofiziološke študije in vitro kažejo, da eslikarbazepinacetat in njegovi presnovki stabilizirajo neaktivirano stanje natrijevih napetostnih kanalčkov, pri čemer preprečujejo, da bi se vrnili v aktivirano stanje in posledično preprečujejo ponavljajoče se sprožanje nevronov.

Farmakodinamični učinki

V nekliničnih modelih, s katerimi je mogoče napovedati učinkovitost antiepileptikov pri človeku, so eslikarbazepinacetat in njegovi aktivni presnovki preprečili razvoj epileptičnih napadov. Pri človeku se farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata kaže predvsem skozi aktivni presnovek eslikarbazepin.

Klinična učinkovitost

Odrasla populacija

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot dodatno zdravljenje so pokazali v štirih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah III. faze pri 1.703 randomiziranih odraslih bolnikih s parcialno epilepsijo, ki se odziva na zdravljenje z enim do tremi antiepileptiki. Okskarbazepin in felbamat v teh študijah nista bila dovoljena kot sočasno zdravljenje. Eslikarbazepinacetat so preizkusili pri odmerkih 400 mg (samo v študijah 301 in 302), 800 mg in 1.200 mg enkrat na dan. Eslikarbazepinacetat pri odmerku 800 mg enkrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan je bil bistveno učinkovitejši od placeba pri zmanjšanju pogostnosti epileptičnih napadov v 12-tedenskem vzdrževalnem obdobju. Odstotek bolnikov, pri katerih je prišlo do ≥ 50 -odstotnega zmanjšanja (1.581 analiziranih) pogostnosti epileptičnih napadov v študijah III. faze, je 19,3 % za placebo, 20,8 % za eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % za eslikarbazepinacetat 800 mg in 35,3 % za eslikarbazepinacetat 1.200 mg na dan.

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot monoterapije so dokazali v dvojno slepi, z aktivno učinkovino (karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem) kontrolirani študiji, v katero je bilo zajetih 815 randomiziranih odraslih bolnikov z na novo diagnosticiranimi parcialnimi epileptičnimi napadi. Eslikarbazepinacetat so preskušali v odmerkih 800 mg, 1.200 mg in 1.600 mg z odmerjanjem enkrat na dan. Odmerki aktivnega primerjalnega zdravila, karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem, so bili 200 mg, 400 mg in 600 mg z odmerjanjem dvakrat na dan. Vsi preskušanci so bili randomizirani v skupino z najnižjo ravno odmerka, in le če je prišlo do epileptičnega napada, so bili razporejeni v skupino z naslednjo ravno odmerka. Od 815 randomiziranih bolnikov je bil 401 bolnik zdravljen z eslikarbazepinacetatom enkrat na dan [271 bolnikov (67,6 %) je ostalo pri odmerku 800 mg, 70 bolnikov (17,5 %) je ostalo pri odmerku 1.200 mg in 60 bolnikov (15,0 %) je bilo zdravljenih z odmerkom 1.600 mg]. V primarni analizi učinkovitosti, v kateri so tiste, ki so opustili zdravljenje, obravnavali kot neodzivne, je bilo v 26-tedenskem obdobju ocenjevanja v skupini z eslikarbazepinacetatom 71,1 % preskušancev ocenjenih, da nimajo epileptičnih napadov, v skupini s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem pa 75,6 % (povprečna razlika v tveganju -4,28 %, 95-% interval zaupanja: [-10,30; 1,74]). Učinek zdravljenja, ki so ga opazili v 26-tedenskem obdobju ocenjevanja, se je ohranil skozi obdobje enega leta zdravljenja, pri čemer je bilo 64,7 % bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 70,3 % bolnikov, zdravljenih s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, ocenjenih, da nimajo epileptičnih napadov (povprečna razlika v tveganju -5,46 %, 95-% interval zaupanja: [-11,88; 0,97]). V analizi neuspešnosti zdravljenja (tveganje za epileptični napad) na osnovi analize časa, ki je pretekel do dogodka (Kaplan-Meierjeva analiza in Coxova regresija), je bila ocena tveganja za epileptični napad po Kaplan-Meierjevi metodi ob zaključku evalvacijskega obdobja 0,06 za karbamazepin in 0,12 za eslikarbazepinacetat, ob preteku enega leta pa se je tveganje dodatno zvišalo na 0,11 za karbamazepin in 0,19 za eslikarbazepinacetat ($p = 0,0002$).

Po enem letu je bila verjetnost, da preskušanec izstopi iz študije zaradi neželenih učinkov ali pomanjkanja učinkovitosti, 0,26 za eslikarbazepinacetat in 0,21 za karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem.

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot prehoda na monoterapijo so ocenili v 2 dvojno slepih, randomiziranih kontroliranih študijah pri 365 odraslih bolnikih s parcialnimi epileptičnimi napadi. Eslikarbazepinacetat so preskušali v odmerkih 1.200 mg in 1.600 mg z odmerjanjem enkrat na dan. Deleži preskušancev brez napadov v celotnem 10-tedenskem obdobju monoterapije so bili 7,6 % (1.600 mg) in 8,3 % (1.200 mg) v eni študiji ter 10,0 % (1.600 mg) in 7,4 % (1.200 mg) v drugi študiji.

Starejša populacija

Varnost in učinkovitost eslikarbazepinacetata kot dodatnega zdravljenja pri parcialnih epileptičnih napadih pri starejših bolnikih so ocenili v eni nenadzorovani študiji, ki je trajala 26 tednov, z

72 starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let). Podatki kažejo, da je incidenca neželenih učinkov v tej populaciji (65,3 %) podobna kot pri splošni populaciji, vključeni v dvojno slepe študije o epilepsiji (66,8 %). Najpogostejši posamični neželeni učinki so bili omotica (12,5 % oseb), somnolenca (9,7 %), utrujenost (8,3 %), konvulzije (8,3 %), hiponatriemija (8,3 %), nazofaringitis (6,9 %) in okužba zgornjih dihal (5,6 %). Skupaj 50 od 72 oseb, ki so študijo začele, je 26-tedensko obdobje zdravljenja zaključilo, kar ustreza stopnji zadržanja 69,4 % (glejte poglavje 4.2 za podatke o uporabi pri starejših). Podatkov pri starejši populaciji na monoterapiji kot režimu zdravljenja je malo. V študiji monoterapije je bilo z eslikarbazepinacetatom zdravljenih le nekaj preskušancev, starejših od 65 let ($N = 27$).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost eslikarbazepinacetata kot dodatnega zdravljenja pri otrocih s parcialno epilepsijo so ocenili v eni študiji faze II pri otrocih, starih od 6 do 16 let ($N = 123$) in eni študiji faze III pri otrocih, starih od 2 do 18 let ($N = 304$). Obe študiji sta bili dvojno slepi in nadzorovani s placebom, z obdobjem vzdrževanja 8 tednov (študija 208) oz. 12 tednov (študija 305). Študija 208 je zajemala 2 dodatni poznejši dolgotrajni nezaslepljeni podaljšani obdobji (1 leto v II. delu in 2 leti v III. delu) in študija 305 je zajemala 4 poznejša dolgotrajna nezaslepljena podaljšana obdobja (1 leto v II., III. in IV. delu ter 2 leti v V. delu). Eslikarbazepinacetat so testirali v odmerku 20 in 30 mg/kg/dan, do največ 1.200 mg/dan. Ciljni odmerek je bile 30 mg/kg/dan v študiji 208 in 20 mg/kg/dan v študiji 305. Odmerke je bilo možno prilagajati na podlagi prenašanja in odziva na zdravljenje.

V dvojno slepem obdobju študije faze II je bila ocenitev učinkovitosti sekundarni cilj. Povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov (LS) v standardizirani pogostnosti napadov od izhodišča do vzdrževalnega obdobja je bilo značilno ($p < 0,001$) večje z eslikarbazepinacetatom (-34,8 %) v primerjavi s placebom (-13,8 %). Dvainštirideset bolnikov (50,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi z 10 bolniki (25,0 %) v skupini s placebom je bilo odzivnih (≥ 50 -% zmanjšanje standardizirane pogostnosti napadov), kar je povzročilo značilno razliko ($p = 0,009$).

V dvojno slepem obdobju študije faze III je bilo povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov v standardizirani pogostnosti napadov z eslikarbazepinacetatom (-18,1 % glede na izhodišče) drugačno kot za placebo (-8,6 % glede na izhodišče), a ne statistično značilno ($p = 0,2490$). Enainštirideset bolnikov (30,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi s 40 bolniki (31,0 %) v skupini s placebom je bilo odzivnih (≥ 50 % zmanjšanje standardizirane pogostnosti napadov), kar je povzročilo ne-značilno razliko ($p = 0,9017$). Analize podskupin *post-hoc* za študijo faze III so izvedli stratificirano po starosti in nad 6 let ter za odmerek. Pri otrocih, starih nad 6 let, je bilo odzivnih 36 bolnikov (35,0 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi z 29 bolniki (30,2 %) v skupini s placebom ($p = 0,4759$), in povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov v standardizirani pogostnosti napadov je bilo večje v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi s placebom (-24,4 % v primerjavi z -10,5 %); vendar razlika 13,9 % ni bila statistično značilna ($p = 0,1040$). Skupaj 39 % bolnikov v študiji 305 je bilo titriranih do največjega možnega odmerka (30 mg/kg/dan). Med njimi je bilo po izključitvi bolnikov, starih 6 let ali manj, odzivnih 14 (48,3 %) in 11 (30,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom oz. v skupini s placebom ($p = 0,1514$). Čeprav je bila robustnost teh *post-hoc* analiz podskupin omejena, podatki kažejo na od starosti in odmerka odvisno zvečanje učinkovitosti.

V poznejšem 1-letnem nezaslepljenem podaljšanem obdobju (II. del) študije III. faze (nabor ITT $N = 225$) je bila skupna stopnja odziva 46,7 % (ki je enakomerno naraščala od 44,9 % (1.-4. teden) do 57,5 % (> 40. teden)). Skupna mediana standardizirana pogostnost epileptičnih napadov je bila 6,1 (ki se je znižala s 7,0 (1.-4. teden) na 4,0 (> 40. teden), kar pomeni mediano relativno spremembo -46,7 % v primerjavi z izhodiščnim obdobjem). Mediana relativna sprememba je bila večja v skupini, ki je prej prejemale placebo (-51,4 %), kot v skupini, ki je prej prejemale eslikarbazepinacetat (-40,4 %). Delež bolnikov s poslabšanjem (povečanjem ≥ 25 %) v primerjavi z izhodiščem je bil 14,2 %.

V poznejših 3 nezaslepljenih podaljšanih obdobjih (nabor ITT $N = 148$) je bila splošna stopnja odziva 26,6 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V (tj. zadnjimi 4 tedni II. dela). Skupna mediana standardizirana pogostnost epileptičnih napadov je bila 2,4 (kar pomeni mediano relativno spremembo -22,9 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V). Splošno mediano relativno

zmanjšanje v I. delu je bilo večje pri bolnikih, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom (-25,8 %), kot pri bolnikih, zdravljenih s placebo (-16,4 %). Skupni delež bolnikov s poslabšanjem (povečanjem ≥ 25 %) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V je bil 25,7 %.

Od 183 bolnikov, ki so dokončali I. in II. del študije, je bilo 152 bolnikov vključenih v III. del. Od teh je 65 bolnikov prejelo eslikarbazepinacetat in 87 bolnikov placebo v dvojno slepem delu študije. 14 bolnikov (9,2 %) je dokončalo nezaslepljeno zdravljenje z eslikarbazepinacetatom do vključno V. dela. Najpogostejši razlog za izstop v katerem koli delu študije je bila zahteva sponzorja (30 bolnikov v III. delu [19,7 % bolnikov, ki so vstopili v III. del], 9 bolnikov v IV. delu [9,6 % bolnikov, ki so vstopili v IV. del] in 43 bolnikov v V. delu [64,2 % bolnikov, ki so vstopili v V. del]).

Ob upoštevanju omejitev nekontroliranih podatkov iz nezaslepljenega dela velja, da se je dolgoročni odziv na eslikarbazepinacetat v nezaslepljenih delih študije na splošno ohranil.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zebinix za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje epilepsije z napadi parcialnega izvora (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin. Po peroralni uporabi ostajajo ravni eslikarbazepinacetata v plazmi ponavadi pod mejo določljivosti. Vrednost C_{max} eslikarbazepina se ponavadi doseže 2 do 3 ure po odmerku (t_{max}). Količina presnovkov, ki so jih zaznali v urinu, je ustrezala več kot 90 % odmerka eslikarbazepinacetata, zato biološko uporabnost lahko štejemo za veliko.

Biološka razpoložljivost (AUC in C_{max}) eslikarbazepina je pri peroralni uporabi cele tablete primerljiva z uporabo v obliki zdrobljene tablete, pomešane z jabolčno čežano, ki se zaužije z vodo.

Porazdelitev

Sorazmerno malo eslikarbazepina se veže na beljakovine v plazmi (< 40 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Študije *in vitro* so pokazale, da prisotnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida ne vpliva bistveno na vezavo na beljakovine v plazmi. Prisotnost eslikarbazepina ni bistveno vplivala na vezavo varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida.

Biotransformacija

Eslikarbazepinacetat se s hidrolitično presnovo prvega prehoda skozi jetra hitro in v veliki meri biološko transformira v glavni aktivni presnovek, eslikarbazepin. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene po 4 do 5 dneh odmerjanja enkrat na dan, kar je skladno z učinkovitim razpolovnim časom 20–24 h. V študijah pri zdravih osebah je bil razpolovni čas eslikarbazepina 10–20 h, pri odraslih bolnikih z epilepsijo pa 13–20 h. Manj pomembni presnovki v plazmi so R-likarbazepin in okskarbazepin, za katera so ugotovili, da sta aktivna, ter konjugati glukuronske kisline z eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepinom, R-likarbazepinom in okskarbazepinom.

Eslikarbazepinacetat ne vpliva na lastno presnovo ali na svoj očistek.

Eslikarbazepin je šibak induktor encima CYP3A4 in ima zaviralno deluje na CYP2C19 (kot je navedeno v poglavju 4.5).

V študijah z eslikarbazepinom na svežih hepatocitih človeka so opazili blago indukcijo glukuronidacije, pri kateri sodeluje UGT1A1.

Izločanje

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice, v nespremenjeni obliki in kot glukuronidni konjugat. Eslikarbazepin in njegov glukuronid tvorita skupaj več kot 90 % vseh presnovkov, ki se izločajo z urinom, približno dve tretjini v nespremenjeni obliki in ena tretjina kot glukuronidni konjugat.

Linearnost / Nelinearnost

V razponu od 400 do 1.200 mg je farmakokinetika eslikarbazepinacetata linearna in odvisna od odmerka pri zdravih osebah in pri bolnikih.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Farmakokinetični profil eslikarbazepinacetata je nespremenjen pri starejših bolnikih s kreatininskim očistkom > 60 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice. Študija pri odraslih bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro je pokazala, da je očistek odvisen od delovanja ledvic. Pri bolnikih, odraslih in otrocih, starih nad 6 let, s kreatininskim očistkom < 60 ml/min, je med zdravljenjem z zdravilom Zebinix priporočeno prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2). Pri otrocih, starih od 2 do 6 let, se uporaba eslikarbazepinacetata ne priporoča. V tej starosti intrinzična dejavnost procesa izločanja še ni dozorela.

Presnovke eslikarbazepinacetata lahko iz plazme odstranimo s hemodializo.

Jetrna okvara

Po večkratnih peroralnih odmerkih so pri zdravih osebah in pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro ocenili farmakokinetiko in presnovo eslikarbazepinacetata. Zmerna jetrna okvara ni vplivala na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepinacetata niso ocenili.

Spol

Študije pri zdravih osebah in bolnikih so pokazale, da spol ne vpliva na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata.

Pediatrična populacija

Podobno kot pri odraslih se eslikarbazepinacetat obširno pretvori v eslikarbazepin. Ravni eslikarbazepinacetata v plazmi po peroralni uporabi običajno ostanejo pod ravni kvantifikacije. C_{max} eslikarbazepina nastopi 2 do 3 ure po odmerku (t_{max}).

Pokazalo se je, da ima telesna masa učinek na razdelitveni volumen in očistek. Tudi vloge starosti, neodvisno od telesne mase, na očistek eslikarbazepinacetata ni bilo možno izključiti, zlasti ne v najmlajši starostni skupini (2 do 6 let).

Otroci, stari 6 ali manj let

Populacijska farmakokinetika kaže, da so v podskupini otrok, starih od 2 do 6 let, potrebni odmerki 27,5 mg/kg/dan in 40 mg/kg/dan, da se dosežejo izpostavljenosti, enakovredne terapevtskim odmerkom 20 in 30 mg/kg/dan pri otrocih, starih več kot 6 let.

Otroci, stari več kot 6 let

Populacijska farmakokinetika kaže, da so primerljivo izpostavljenost eslikarbazepinu opazili pri odmerkih eslikarbazepinacetata med 20 in 30 mg/kg/dan pri otrocih, starih več kot 6 let, ter pri 800 mg in 1200 mg enkrat dnevno pri odraslih (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah pri živalih, so se pojavili pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile znatno nižje kot klinične ravni izpostavljenosti eslikarbazepinu (glavnemu in farmakološko aktivnemu presnovku eslikarbazepinacetata). Zato glede na primerjalno izpostavljenost meje varnosti niso bile ugotovljene.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah so opazili znake nefrotoksičnosti, vendar jih v študijah pri miših in psih niso opazili, kar je skladno s poslabšanjem spontane kronične progresivne nefropatije pri tej živalski vrsti.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših in podganah so opazili centrilobularno hipertrofijo jeter, v študijah kancerogenosti pri miših pa so opazili zvečano pogostnost jetrnih tumorjev; te ugotovitve so skladne z indukcijo mikrosomskih encimov v jetrih, kar je učinek, ki ga pri bolnikih, ki so prejeli eslikarbazepinacetat, niso opazili.

Študije pri mladih živalih

V študijah pri ponavljajočih odmerkih pri mladih psih je bil profil toksičnosti primerljiv s tistim, ki so ga opazili pri odraslih živalih. V 10-mesečni študiji so pri velikih odmerkih in stopnjah izpostavljenosti, manjših od kliničnih stopenj izpostavljenosti eslikarbazepinu pri otrocih, pri samicah opazili zmanjšanje vsebnosti kostnih mineralov, kostnega predela in/ali mineralne gostote kosti v ledvenih vretencih in/ali stegenici.

Študije genotoksičnosti z eslikarbazepinacetatom ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganjih samicah so opazili vpliv na plodnost; zmanjšanje implantacij in živih embrijev so opazili v študiji plodnosti pri miših, kar lahko kaže tudi na učinek na plodnost pri ženskah, vendar števila rumenih telesc niso ocenjevali. Eslikarbazepinacetat ni bil teratogen pri podganah ali kuncih, a je pri miših izzval nenormalnosti okostja. V študijah embriotoksičnosti pri miših, podganah in kuncih so opazili zakasnitev okostenitve, zmanjšano maso fetusa, zvečanje manjših nenormalnosti okostja in drobovja. Zakasnitev spolnega razvoja generacije F1 so opazili v peri-/postnatalnih študijah pri miših in podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K 29/32
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/aluminija, vloženi v kartonske škatle, ki vsebujejo 7, 14 ali 28 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/514/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. april 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 22. januar 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 600 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 600 mg eslikarbazepinacetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, podolgovate tablete z vtisnjenim napisom 'ESL 600' na eni strani in zarezo na drugi strani, dolžine 17,3 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zebinix je indicirano kot:

- monoterapija pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih z na novo diagnosticirano epilepsijo,
- dodatno zdravljenje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih več kot 6 let, s parcialnimi epileptičnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo Zebinix se lahko jemlje kot monoterapija ali doda k že obstoječemu antiepileptičnemu zdravljenju. Običajni začetni odmerek je 400 mg enkrat na dan, zvečati pa ga je treba do 800 mg enkrat na dan po enem ali dveh tednih. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča do 1.200 mg enkrat na dan. Nekateri bolniki na monoterapiji kot režimu zdravljenja imajo lahko večjo korist pri odmerku 1.600 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Prilagajanje odmerka pri starejši populaciji ni potrebno, če delovanje ledvic ni moteno. Zaradi zelo malo podatkov pri starejših bolnikih na monoterapiji kot režimu zdravljenja z odmerkom 1.600 mg ta odmerek za to populacijo ni priporočljiv.

Ledvična okvara

Pri zdravljenju bolnikov, odraslih in otrok, starih več kot 6 let, z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (CL_{CR}) na naslednji način:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: prilagajanje odmerka ni potrebno;
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: začetni odmerek 200 mg (ali 5 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) enkrat dnevno ali 400 mg (ali 10 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) vsak drugi dan 2 tedna, nato

- 400 mg (ali 10 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) enkrat dnevno. Glede na odziv posameznika se odmerki lahko zveča;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: pri bolnikih s hudo ledvično okvaro uporaba ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepinacetata niso ocenili (glejte poglavji 4.4 in 5.2), zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Otroci, stari več kot 6 let

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg/kg/enkrat dnevno. Odmerek je možno v tedenskih ali dvotedenskih intervalih povečevati po 10 mg/kg/dan do 30 mg/kg/dan, odvisno od odziva posameznika. Največji odmerek je 1.200 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 5.1).

Otroci s telesno maso ≥ 60 kg

Otroci s telesno maso 60 kg ali več morajo prejeti enak odmerek kot odrasli.

Varnost in učinkovitost eslikarbazepinacetata pri otrocih, starih do 6 let, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Zebinix se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, se lahko tablete tik pred uporabo zdrobijo in zmešajo z vodo ali mehko hrano, kot je na primer jabolčna čežana, ter peroralno uporabijo.

Menjava farmacevtske oblike

Na podlagi komparativnih podatkov o biološki razpoložljivosti za tableto in suspenzijo je bolniku mogoče zamenjati farmacevtsko obliko.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilne misli

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za eslikarbazepinacetat. Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in njihovim skrbnikom) je treba svetovati, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnih misli in vedenja.

Bolezni živčnega sistema

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana z nekaterimi neželenimi učinki v osrednjem živčevju, kot sta omotica in somnolenca, ki lahko povečajo pogostnost nezgodnih poškodb.

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Če je treba uporabo zdravila Zebinix prekiniti, je to priporočljivo storiti postopoma, da se zmanjša možnost zvečane pogostnosti epileptičnih napadov.

Kožne reakcije

Pri 1,2 % celotne populacije bolnikov z epilepsijo, ki so zdravilo Zebinix prejeli v kliničnih študijah, se je kot neželen učinek pojavil izpuščaj. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Zebinix, so poročali o primerih urtikarije in angioedema. Angioedem v kontekstu preobčutljivostne/anafilaktične reakcije, povezane z laringealnim edemom, je lahko smrten. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivosti, je treba zdravljenje z eslikarbazepinacetatom takoj prekiniti in uvesti drugačno zdravljenje.

V obdobju trženja so pri zdravljenju z zdravilom Zebinix poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko ogrožajoče ali smrtne. Pri predpisovanju je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter jih natančno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravilo Zebinix takoj ukiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju (skladno s potrebami). Če so se pri bolnikih razvile te reakcije, se pri njih zdravljenja z zdravilom Zebinix ne sme več ponovno začeti.

Alel HLA-B* 1502 - pri populaciji Han kitajske, tajske ali druge azijske narodnosti

Pokazalo se je, da je prisotnost HLA-B* 1502 pri posameznikih Han kitajske ali tajske narodnosti, ki prejemajo karbamazepin, tesno povezana s tveganjem za razvoj hudih kožnih reakcij, znanih kot Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Kemična struktura eslikarbazepinacetata je podobna kot pri karbamazepinu, zato je možno, da obstaja pri bolnikih, pozitivnih na HLA-B*1502, tveganje za SJS tudi po zdravljenju z eslikarbazepinacetatom. Prevalenca nosilcev HLA-B*1502 je približno 10 % populacije Han kitajske in tajske narodnosti. Če je le mogoče, je treba pri posameznikih teh narodnosti opraviti presejalni pregled za ta alel, preden se začnejo zdraviti s karbamazepinom ali sorodnimi učinkovinami. Če so testi pri bolnikih tega porekla pozitivni za alel HLA- B*1502, je mogoče o uporabi eslikarbazepinacetata razmisliti, če so pričakovane koristi večje od tveganj. Zaradi prevalence tega alela pri drugih azijskih populacijah (npr. več kot 15 % na Filipinih in v Maleziji), se lahko razmisli o genskem testiranju prisotnosti HLA-B*1502 pri populaciji, kjer obstaja tveganje.

Alel HLA-A*3101- pri populacijah evropskega porekla in populacijah japonske narodnosti

Nekateri podatki nakazujejo, da je HLA-A*3101 povezan z večjim tveganjem kožnih neželenih učinkov, ki jih povzroči karbamazepin, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), izpuščajem zaradi zdravila z eozinofilijo ali manj hudo akutno generalizirano eksantematozno pustulozo in makulopapularnim izpuščajem pri populacijah evropskega porekla in japonske narodnosti.

Pogostnost alela HLA-A*3101 se pri različnih etničnih populacijah močno razlikuje. Prevalenca alela HLA-A*3101 je med 2 in 5 % pri evropski populaciji in približno 10 % pri populaciji japonske narodnosti.

Prisotnost alela HLA-A*3101 lahko poveča tveganje za kožne reakcije, ki jih povzroči karbamazepin (običajno manj resne) od 5,0 % pri splošni populaciji do 26,0 % pri potomcih evropskega porekla, medtem ko lahko njegova odsotnost tveganje zmanjša s 5,0 % na 3,8 %.

Ni dovolj podatkov, ki bi podprli priporočilo za presejalni pregled za HLA-A*3101 pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami.

Pri bolnikih evropskega ali japonskega porekla, za katere je znano, da so pozitivni za alel HLA-A*3101, je mogoče o uporabi eslikarbazepinacetata razmisliti, če so pričakovane koristi večje od tveganj.

Hiponatriemija

Pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Zebinix, se je kot neželeni učinek pojavila hiponatriemija. Hiponatriemija je v večini primerov asimptomatska, vendar jo lahko spremljajo tudi klinični simptomi, kot so poslabšanje epileptičnih napadov, zmedenost in zmanjšana zavest. Pogostnost hiponatriemije se je z večanjem odmerka eslikarbazepinacetata povečala. Pri bolnikih z obstoječo boleznijo ledvic, ki vodi v hiponatriemijo, ali pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko sama povzročajo hiponatriemijo (npr. diuretiki, dezmopresin, karbamazepin), je treba pred zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom in med njim preveriti raven natrija. Raven natrija je treba preveriti tudi, če se pojavijo klinični znaki hiponatriemije. Poleg tega je treba raven natrija določiti tudi pri rutinskih laboratorijskih preiskavah. Če se pojavi klinično pomembna hiponatriemija, je treba uporabo eslikarbazepinacetata prekiniti.

Interval PR

V kliničnih študijah z eslikarbazepinacetatom so opazili podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z boleznimi (npr. nizke ravni tiroksina, motnje srčne prevodnosti), povezanimi s podaljšanjem intervala PR, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da so povezana s podaljšanjem intervala PR, morate biti previdni.

Ledvična okvara

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih je $CL_{CR} < 30$ ml/min, uporaba ni priporočena zaradi nezadostnih podatkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je kliničnih podatkov malo, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa farmakokinetičnih in kliničnih podatkov ni, zato je treba pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro eslikarbazepinacetat uporabljati previdno, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa njegova uporaba ni priporočena.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin, ki se večinoma izloča z glukuronidacijo. Eslikarbazepin je *in vitro* šibek spodbujevalec encima CYP3A4 in UDP-glukuroniltransferaz. Izkazalo se je, da ima eslikarbazepin *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem prek sistema CYP3A4 (npr. simvastatin). Zato bo pri sočasni uporabi z eslikarbazepinacetatom morda treba povečati odmerek zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Eslikarbazepin ima morda *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem s konjugacijo z UDP-glukuroniltransferazami. Ob začetku ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Zebinix, ali pri spreminjanju njegovega odmerka, lahko doseganje nove ravni encimske aktivnosti traja 2 do 3 tedne. Ta časovni zamik je treba upoštevati, kadar se zdravilo Zebinix uporablja tik pred drugimi zdravili, pri katerih je ob sočasni uporabi z zdravilom Zebinix treba prilagoditi odmerek, ali v kombinaciji z njimi. Eslikarbazepin zavira delovanje CYP2C19, zato lahko pride do interakcij pri sočasni uporabi velikih odmerkov eslikarbazepinacetata in zdravil, ki jih večinoma presnavlja CYP2C19 (npr. fenitoin).

Interakcije z drugimi antiepileptiki

Karbamazepin

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno ter karbamazepina v odmerku 400 mg dvakrat dnevno povzročila povprečno 32-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, kar je najverjetneje posledica indukcije glukuronidacije. Spremembe v izpostavljenosti karbamazepinu ali njegovemu presnovku karbamazepin-epoksidu pa niso zaznali. Glede na odziv posameznega bolnika bo morda treba odmerek eslikarbazepinacetata povečati, kadar se ga uporablja sočasno z karbamazepinom. Izsledki kliničnih študij pri bolnikih kažejo, da sočasno zdravljenje zveča tveganje za naslednje neželene učinke: diplopija, nenormalna koordinacija in omotica. Tveganja za zvečanje pojavnosti drugih specifičnih neželenih učinkov zaradi sočasne uporabe karbamazepina in eslikarbazepinacetata ni mogoče izključiti.

Fenitoin

V študiji pri zdravih osebah je sočasna uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in fenitoina povzročila povprečno 31- do 33-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije glukuronidacije, in povprečno 31- do 35-odstotno povečanje izpostavljenosti fenitoinu, ki je najverjetneje bilo posledica zaviranja CYP2C19. Glede na odziv posameznika bo morda treba odmerek eslikarbazepinacetata povečati in odmerek fenitoina zmanjšati.

Lamotrigin

Glavna presnovna pot eslikarbazepina in lamotrigina je glukuronidacija, zato bi lahko pričakovali interakcije. V študiji pri zdravih osebah, ki so prejemale 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan, so opazili majhno povprečno farmakokinetično interakcijo (izpostavljenost lamotriginu se je povečala za 15 %) med eslikarbazepinacetatom in lamotriginom, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar je lahko zaradi velikih razlik med posamezniki ta učinek pri nekaterih posameznih klinično pomemben.

Topiramata

V študiji pri zdravih osebah sočasne uporabe 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in topiramata ni povzročila pomembne spremembe v izpostavljenosti eslikarbazepinu, vendar so ugotovili 18-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti topiramatu, ki je najverjetneje bilo rezultat zmanjšane biološke uporabnosti topiramata. Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Valproat in levetiracetam

Analiza populacijske farmakokinetike v študijah III. faze pri odraslih bolnikih z epilepsijo je pokazala, da sočasno dajanje valproata ali levetiracetama ne vpliva na izpostavljenost eslikarbazepinu, vendar to ni bilo potrjeno z običajnimi študijami interakcij.

Okskarbazepin

Sočasna uporaba eslikarbazepinacetata z okskarbazepinom ni priporočljiva, saj lahko povzroči preveliko izpostavljenost aktivnim presnovkom.

Druga zdravila

Peroralna kontracepcijska sredstva

Pri uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, je prišlo do povprečnega 37-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti levonorgestrelu in 42-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti etinilestradiolu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije CYP3A4. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Zebinix in do konca trenutnega menstrualnega cikla po prekinitvi zdravljenja uporabljati ustrezno kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Simvastatin

Študija pri zdravih preskušancih je pokazala povprečno 50-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti simvastatinu pri sočasnem dajanju eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat

dnevno, kar je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4. Morda bo treba odmerek simvastatina povečati, kadar se ga uporablja sočasno z eslikarbazepinacetatom.

Rosuvastatin

Pri sočasni uporabi z eslikarbazepinacetatom v odmerku 1.200 mg enkrat dnevno je prišlo do povprečnega znižanja sistemske izpostavljenosti za 36–39 % pri zdravih preskušancih. Mehanizem tega znižanja ni znan, možno pa je, da je posledica same motnje v delovanju transporterjev za rosuvastatin ali pa v kombinaciji z indukcijo presnove rosuvastatina. Ker je povezava med izpostavljenostjo in delovanjem zdravila nejasna, se priporoča spremljanje odziva na zdravljenje (npr. kontrola koncentracije holesterola v krvi).

Varfarin

Pri sočasni uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in varfarina so opazili majhno (23-odstotno), vendar statistično pomembno zmanjšanje izpostavljenosti S-varfarinu. Učinka na farmakokinetiko R-varfarina ali na koagulacijo ni bilo. Vendar je zaradi velikih razlik med posamezniki pri interakcijah potrebna posebna pozornost pri spremljanju vrednosti INR v prvih tednih po začetku ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z varfarinom in eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Študija pri zdravih osebah je pokazala, da uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan nima učinka na farmakokinetiko digoksina, kar kaže na to, da eslikarbazepinacetat nima učinka na transportni P-glikoprotein.

Zaviralci monoamin-oksidade (zaviralci MAO)

Na podlagi strukturne povezave med eslikarbazepinacetatom in tricikličnimi antidepresivi so interakcije med eslikarbazepinacetatom in zaviralci MAO teoretično mogoče.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganja, povezana z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Raziskave so pokazale, da je pri potomcih žensk z epilepsijo, ki uporabljajo antiepileptik, razširjenost malformacij dve- do trikrat večja kot pri splošni populaciji, kjer je 3-odstotna. Najpogostejše okvare so razcepljena ustnica, kardiovaskularne malformacije in okvare nevrčne cevi. Vse ženske v rodni dobi, ki jemljejo antiepileptik, še zlasti ženske, ki načrtujejo zanositev, in nosečnice, morajo dobiti nasvet zdravnika specialista v zvezi z možnim tveganjem za plod, ki ga predstavljajo tako epileptični napadi kot tudi antiepileptik. Treba se je izogibati nenadni prekinitvi zdravljenja z antiepileptikom, saj bi sicer lahko prišlo do epileptičnih napadov z resnimi posledicami za žensko in za nerojenega otroka. Kadar je možno, je treba pri zdravljenju epilepsije med nosečnostjo dati prednost monoterapiji, saj je zdravljenje z več antiepileptiki lahko povezano z večjim tveganjem za kongenitalne malformacije kot monoterapija, odvisno od uporabljenih antiepileptikov.

Pri otrocih mater z epilepsijo, ki so uporabljale antiepileptik, so opazili nevrološko-razvojne motnje. Podatkov o tem tveganju pri eslikarbazepinacetatu ni na voljo.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom. Eslikarbazepinacetat ima neželeno medsebojno delovanje s peroralnimi kontraceptivi. Med zdravljenjem in do konca trenutnega menstrualnega cikla po koncu zdravljenja je zato treba uporabljati drugo, učinkovito in varno kontracepcijsko metodo. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati glede uporabe drugih učinkovitih kontracepcijskih metod. Treba je uporabiti vsaj eno učinkovito kontracepcijsko metodo (na primer maternični vložek) ali dve komplementarni kontracepcijski metodi, ki vključujeta tudi pregradno metodo. V vsakem primeru je treba pri izbiri kontracepcijske metode oceniti osebne okoliščine, tako da se bolnico vključi v pogovor.

Tveganja, povezana z eslikarbazepinacetatom

Podatki o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte Plodnost, poglavje 5.3). Tveganje pri človeku (vključno z večjimi kongenitalnimi malformacijami, nevrološko-razvojnimi motnjami in drugimi vplivi na sposobnost razmnoževanja) ni znano.

Eslikarbazepinacetata ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če se po skrbnem razmisleku o drugih primernih možnosti zdravljenja ocenijo, da korist zdravljenja odtehta tveganje.

Če ženska, ki prejema eslikarbazepinacetat, zanosi ali če načrtuje zanositev, je treba uporabo zdravila Zebinix znova pozorno oceniti. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti najmanjše učinkovite odmerke in samostojno zdravljenje, vsaj v prvih treh mesecih nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnostjo povečanega tveganja za malformacije in jim dati priložnost za prenatalne presejalne preglede.

Spremljanje in preventiva

Antiepileptiki lahko prispevajo k pomanjkanju folne kisline, ki je lahko možen prispevajoči vzrok fetalnih nenormalnosti. Pred nosečnostjo in med njo je priporočljivo dajati nadomestke folne kisline. Učinkovitost te nadomestne terapije ni dokazana, zato se lahko posebna antenatalna diagnostika ponudi tudi ženskam, ki uporabljajo nadomestno zdravljenje s folno kislino.

Pri novorojencu

Pri novorojencih so poročali o motnjah strjevanja krvi, ki so jih povzročili antiepileptiki. V zadnjih nekaj tednih nosečnosti in novorojencu je treba preventivno dajati vitamin K1.

Dojenje

Ni znano, ali se eslikarbazepinacetat/presnovki izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se eslikarbazepin izloča v mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o učinkih eslikarbazepinacetata na plodnost pri ljudeh ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost po zdravljenju z eslikarbazepinacetatom (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zebinix ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo omotica, somnolenca ali motnje vida, zlasti ob začetku zdravljenja. Zato je treba bolnike obvestiti, da so lahko njihove fizične in/ali mentalne sposobnosti, ki so potrebne za upravljanje strojev ali vožnjo, zmanjšane, in jim priporočiti, da se tem dejavnostim izogibajo, dokler se ne ugotovi, da ni vpliva na njihovo zmožnost opravljanja teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah (dodatno zdravljenje in monoterapija) so z eslikarbazepinacetatom zdravili 2.434 bolnikov s parcialnimi epileptičnimi napadi (1.983 odraslih bolnikov in 451 pediatričnih bolnikov), od katerih je 51 % imelo neželene učinke.

Neželeni učinki so bili navadno blagi do zmerni, pojavljali pa so se predvsem v prvih tednih zdravljenja z eslikarbazepinacetatom.

Tveganja, ki so jih ugotovili za zdravilo Zebinix, so pretežno od odmerka odvisni neželeni učinki, ki so značilni za to skupino zdravil. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v s placebom kontroliranih študijah dodatnega zdravljenja pri odraslih bolnikih z epilepsijo in v z aktivnim zdravilom kontrolirani študiji monoterapije, kjer so primerjali eslikarbazepinacetat s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, so bili omotica, zaspanost, glavobol in navzea. Pogostnost večine neželenih učinkov je bila < 3 % pri preskušancih v kateri koli terapevtski skupini.

V obdobju trženja so pri zdravljenju z zdravilom Zebinix poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici so prikazani z eslikarbazepinacetatom povezani neželeni učinki v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Zaradi zdravljenja nastali neželeni učinki, povezani z zdravilom Zebinix, v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje		hiponatriemija, zmanjšan apetit	neravnovesje elektrolitov, dehidracija, hipokloremija	sindrom, podoben sindromu neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, z znaki in simptomi letargije, navzee, omotice, zmanjšane osmolalnosti seruma (krvi), bruhanja, glavobola, stanja zmedenosti ali drugih nevroloških znakov in simptomov

Psihiatrične motnje		insomnija	psihotična motnja, apatija, depresija, živčnost, agitacija, razdražljivost, motnje pozornosti/hiperaktivnost, stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja, jok, psihomotorična retardacija, anksioznost	
Bolezni živčevja	omotica, somnolenca	glavobol, motnje pozornosti, tremor, ataksija, motnje ravnotežja	nenormalna koordinacija, motnje spomina, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parozmija, cerebralni sindrom, napadi, periferna nevropatija, nistagmus, motnje govora, disartrija, pekoč občutek, parestezija, migrena	
Očesne bolezni		diplopija, zamegljen vid	poslabšanje vida, oscilopsija, motnje binokularnega gibanja oči, očesna hiperemija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica	hipoakuzija, tinitus	
Srčne bolezni			palpitacije, bradikardija	
Žilne bolezni			hipertenzija (vključno s hipertenzivno krizo), hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje, hladne okončine	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			epistaksa, bolečina v prsnem košu	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje, diareja	zaprtost, dispepsija, gastritis, bolečine v trebuhu, suha usta, neprijeten občutek v trebuhu, abdominalna distenzija, gingivitis, melena, zobobol	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolezni jeter	

Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, bolezni kože, pruritus, alergijski dermatitis	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, angioedem, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, motnje v presnovi kosti, mišična šibkost, bolečina v okončinah	
Bolezni sečil			okužba sečil	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, motnje pri hoji, astenija	slabotnost, mrzlica, periferni edem	
Preiskave		povečana telesna masa	znižan krvni tlak, zmanjšana telesna masa, zvišan krvni tlak, znižan natrij v krvi, znižana raven kloridov v krvi, zvišana raven osteokalcina, znižan hematokrit, znižan hemoglobin, zvišani jetrni encimi	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			toksičnost zdravila, padci, toplotne opekline	

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni živčevja in očesne bolezni

Pri bolnikih, ki so v študijah, nadzorovanih s placebom, sočasno prejeli karbamazepin in eslikarbazepinacetat, so opazili naslednje neželene učinke: diplopija (11,4 % oseb, ki so sočasno prejemale karbamazepin, 2,4 % oseb, ki niso sočasno prejemale karbamazepina), nenormalna koordinacija (6,7 % pri sočasni uporabi karbamazepina, 2,7 % brez sočasne uporabe karbamazepina), in omotica (30,0 % pri sočasni uporabi karbamazepina, 11,5 % brez sočasne uporabe karbamazepina), glejte poglavje 4.5.

Interval PR

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana s podaljšanjem intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s podaljšanjem intervala PR (npr. AV-blok, sinkopa in bradikardija).

Neželeni učinki, značilni za to skupino zdravil

Redki neželeni učinki, kot so depresija kostnega mozga, anafilaktične reakcije, sistemski erimatozni lupus ali hude srčne aritmije, se med študijami, nadzorovanimi s placebom programa zdravljenja epilepsije z eslikarbazepinacetatom, niso pojavile. Vendar so o njih poročali pri okskarbazepinu. Zato njihovega pojava po zdravljenju z zdravilom eslikarbazepinacetatom ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s strukturno sorodnima antiepileptikoma karbamazepinom in okskarbazepinom, so poročali o zmanjšanju mineralne gostote kosti, osteopeniji, osteoporozi in zlomih. Mehanizem vpliva na presnovo kosti še ni opredeljen.

Pediatrična populacija

V študijah, nadzorovanih s placebom, v katere so bili vključeni bolniki, stari od 2 do 18 let s parcialnimi napadi (238 bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 189 s placebom), je 35,7 % bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 19 % bolnikov, zdravljenih s placebom, imelo neželene učinke. Najpogostejši neželeni učinki v skupini, zdravljeni z eslikarbazepinacetatom, so bili diplopija (5,0 %), somnolenca (8,0 %) in bruhanje (4,6 %).

Profil neželenih učinkov eslikarbazepinacetata je na splošno podoben v vseh starostnih skupinah. V starostni skupini od 6 do 11 let so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri več kot dveh bolnikih, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, diplopija (9,5 %), somnolenca (7,4 %), omotičnost (6,3 %), konvulzija (6,3 %) in navzea (3,2 %); v starostni skupini od 12 do 18 let pa somnolenca (7,4 %), bruhanje (4,2 %), diplopija (3,2 %) in utrujenost (3,2 %). Varnost zdravila Zebinix pri otrocih, starih 6 let ali manj, ni bila ugotovljena.

Varnostni profil eslikarbazepinacetata je bil na splošno podoben med odraslimi in pediatričnimi bolniki, razen agitacije (pogosti, 1,3 %) in bolečine v trebuhu (pogosti, 2,1 %), ki sta bili pri otrocih pogostejši kot pri odraslih. Omotica, somnolenca, vrtoglavica, astenija, motnje pri hoji, tremor, ataksija, motnje ravnotežja, zamegljen vid, driska, izpuščaj in hiponatriemija so bili pri otrocih manj pogosti kot pri odraslih. O alergijskem dermatitisu (občasen, 0,8 %) so poročali le pri pediatrični populaciji.

Podatki o dolgoročni varnosti pri pediatrični populaciji, pridobljeni v nezaslepljenih podaljšanih obdobjih študije III. faze, so bili skladni z znanim varnostnim profilom zdravila. Novih ugotovitev, ki bi vzbujale pomisleke, ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi, ki jih opazimo pri prevelikem odmerjanju eslikarbazepinacetata, so primarno povezani s simptomi osrednjega živčevja (npr. vse vrste epileptičnih napadov, epileptični status) in srčnimi boleznimi (npr. srčna aritmija). Znanega specifičnega antidota ni. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko in podporno zdravljenje. Če je nujno, se lahko presnovki eslikarbazepinacetata učinkovito odstranijo s hemodializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, derivati karboksamida, oznaka ATC: N03AF04

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizmi delovanja eslikarbazepinacetata niso znani. Vendar elektrofiziološke študije in vitro kažejo, da eslikarbazepinacetat in njegovi presnovki stabilizirajo neaktivirano stanje natrijevih napetostnih kanalčkov, pri čemer preprečujejo, da bi se vrnili v aktivirano stanje in posledično preprečujejo ponavljajoče se sprožanje nevronov.

Farmakodinamični učinki

V nekliničnih modelih, s katerimi je mogoče napovedati učinkovitost antiepileptikov pri človeku, so eslikarbazepinacetat in njegovi aktivni presnovki preprečili razvoj epileptičnih napadov. Pri človeku se farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata kaže predvsem skozi aktivni presnovek eslikarbazepin.

Klinična učinkovitost

Odrasla populacija

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot dodatno zdravljenje so pokazali v štirih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah III. faze pri 1.703 randomiziranih odraslih bolnikih s parcialno epilepsijo, ki se odziva na zdravljenje z enim do tremi antiepileptiki. Okskarbazepin in felbammat v teh študijah nista bila dovoljena kot sočasno zdravljenje. Eslikarbazepinacetat so preizkusili pri odmerkih 400 mg (samo v študijah 301 in 302), 800 mg in 1.200 mg enkrat na dan. Eslikarbazepinacetat pri odmerku 800 mg enkrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan je bil bistveno učinkovitejši od placeba pri zmanjšanju pogostnosti epileptičnih napadov v 12-tedenskem vzdrževalnem obdobju. Odstotek bolnikov, pri katerih je prišlo do ≥ 50 -odstotnega zmanjšanja (1.581 analiziranih) pogostnosti epileptičnih napadov v študijah III. faze, je 19,3 % za placebo, 20,8 % za eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % za eslikarbazepinacetat 800 mg in 35,3 % za eslikarbazepinacetat 1.200 mg na dan.

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot monoterapije so dokazali v dvojno slepi, z aktivno učinkovino (karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem) kontrolirani študiji, v katero je bilo zajetih 815 randomiziranih odraslih bolnikov z na novo diagnosticiranimi parcialnimi epileptičnimi napadi. Eslikarbazepinacetat so preskušali v odmerkih 800 mg, 1.200 mg in 1.600 mg z odmerjanjem enkrat na dan. Odmerki aktivnega primerjalnega zdravila, karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem, so bili 200 mg, 400 mg in 600 mg z odmerjanjem dvakrat na dan. Vsi preskušanci so bili randomizirani v skupino z najnižjo ravno odmerka, in le če je prišlo do epileptičnega napada, so bili razporejeni v skupino z naslednjo ravno odmerka. Od 815 randomiziranih bolnikov je bil 401 bolnik zdravljen z eslikarbazepinacetatom enkrat na dan [271 bolnikov (67,6 %) je ostalo pri odmerku 800 mg, 70 bolnikov (17,5 %) je ostalo pri odmerku 1.200 mg in 60 bolnikov (15,0 %) je bilo zdravljenih z odmerkom 1.600 mg]. V primarni analizi učinkovitosti, v kateri so tiste, ki so opustili zdravljenje, obravnavali kot neodzivne, je bilo v 26-tedenskem obdobju ocenjevanja v skupini z eslikarbazepinacetatom 71,1 % preskušancev ocenjenih, da nimajo epileptičnih napadov, v skupini s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem pa 75,6 % (povprečna razlika v tveganju -4,28 %, 95-% interval zaupanja: [-10,30; 1,74]). Učinek zdravljenja, ki so ga opazili v 26-tedenskem obdobju ocenjevanja, se je ohranil skozi obdobje enega leta zdravljenja, pri čemer je bilo 64,7 % bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 70,3 % bolnikov, zdravljenih s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, ocenjenih, da nimajo epileptičnih napadov (povprečna razlika v tveganju -5,46 %, 95-% interval zaupanja: [-11,88; 0,97]). V analizi neuspešnosti zdravljenja (tveganje za epileptični napad) na osnovi analize časa, ki je pretekel do dogodka (Kaplan-Meierjeva analiza in Coxova regresija), je bila ocena tveganja za epileptični napad po Kaplan-Meierjevi metodi ob zaključku evalvacijskega obdobja 0,06 za karbamazepin in 0,12 za eslikarbazepinacetat, ob preteku enega leta pa se je tveganje dodatno zvišalo na 0,11 za karbamazepin in 0,19 za eslikarbazepinacetat ($p = 0,0002$).

Po enem letu je bila verjetnost, da preskušanec izstopi iz študije zaradi neželenih učinkov ali pomanjkanja učinkovitosti, 0,26 za eslikarbazepinacetat in 0,21 za karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem.

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot prehoda na monoterapijo so ocenili v 2 dvojno slepih, randomiziranih kontroliranih študijah pri 365 odraslih bolnikih s parcialnimi epileptičnimi napadi. Eslikarbazepinacetat so preskušali v odmerkih 1.200 mg in 1.600 mg z odmerjanjem enkrat na dan. Deleži preskušancev brez napadov v celotnem 10-tedenskem obdobju monoterapije so bili 7,6 % (1.600 mg) in 8,3 % (1.200 mg) v eni študiji ter 10,0 % (1.600 mg) in 7,4 % (1.200 mg) v drugi študiji.

Starejša populacija

Varnost in učinkovitost eslikarbazepinacetata kot dodatnega zdravljenja pri parcialnih epileptičnih napadih pri starejših bolnikih so ocenili v eni nenadzorovani študiji, ki je trajala 26 tednov, z 72 starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let). Podatki kažejo, da je incidenca neželenih učinkov v tej

populaciji (65,3 %) podobna kot pri splošni populaciji, vključeni v dvojno slepe študije o epilepsiji (66,8 %). Najpogostejši posamični neželeni učinki so bili omotica (12,5 % oseb), somnolenca (9,7 %), utrujenost (8,3 %), konvulzije (8,3 %), hiponatriemija (8,3 %), nazofaringitis (6,9 %) in okužba zgornjih dihal (5,6 %). Skupaj 50 od 72 oseb, ki so študijo začele, je 26-tedensko obdobje zdravljenja zaključilo, kar ustreza stopnji zadržanja 69,4 % (glejte poglavje 4.2 za podatke o uporabi pri starejših). Podatkov pri starejši populaciji na monoterapiji kot režimu zdravljenja je malo. V študiji monoterapije je bilo z eslikarbazepinacetatom zdravljenih le nekaj preskušancev, starejših od 65 let (N = 27).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost eslikarbazepinacetata kot dodatnega zdravljenja pri otrocih s parcialno epilepsijo so ocenili v eni študiji faze II pri otrocih, starih od 6 do 16 let (N = 123) in eni študiji faze III pri otrocih, starih od 2 do 18 let (N = 304). Obe študiji sta bili dvojno slepi in nadzorovani s placebom, z obdobjem vzdrževanja 8 tednov (študija 208) oz. 12 tednov (študija 305). Študija 208 je zajemala 2 dodatni poznejši dolgotrajni nezaslepljeni podaljšani obdobji (1 leto v II. delu in 2 leti v III. delu) in študija 305 je zajemala 4 poznejša dolgotrajna nezaslepljena podaljšana obdobja (1 leto v II., III. in IV. delu ter 2 leti v V. delu). Eslikarbazepinacetat so testirali v odmerku 20 in 30 mg/kg/dan, do največ 1.200 mg/dan. Ciljni odmerek je bile 30 mg/kg/dan v študiji 208 in 20 mg/kg/dan v študiji 305. Odmerke je bilo možno prilagajati na podlagi prenašanja in odziva na zdravljenje.

V dvojno slepem obdobju študije faze II je bila ocenitev učinkovitosti sekundarni cilj. Povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov (LS) v standardizirani pogostnosti napadov od izhodišča do vzdrževalnega obdobja je bilo značilno ($p < 0,001$) večje z eslikarbazepinacetatom (-34,8 %) v primerjavi s placebom (-13,8 %). Dvainštirideset bolnikov (50,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi z 10 bolniki (25,0 %) v skupini s placebom je bilo odzivnih ($\geq 50\%$ zmanjšanje standardizirane pogostnosti napadov), kar je povzročilo značilno razliko ($p = 0,009$).

V dvojno slepem obdobju študije faze III je bilo povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov v standardizirani pogostnosti napadov z eslikarbazepinacetatom (-18,1 % glede na izhodišče) drugačno kot za placebo (-8,6 % glede na izhodišče), a ne statistično značilno ($p = 0,2490$). Enainštirideset bolnikov (30,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi s 40 bolniki (31,0 %) v skupini s placebom je bilo odzivnih ($\geq 50\%$ zmanjšanje standardizirane pogostnosti napadov), kar je povzročilo ne-značilno razliko ($p = 0,9017$). Analize podskupin *post-hoc* za študijo faze III so izvedli stratificirano po starosti in nad 6 let ter za odmerek. Pri otrocih, starih nad 6 let, je bilo odzivnih 36 bolnikov (35,0 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi z 29 bolniki (30,2 %) v skupini s placebom ($p = 0,4759$), in povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov v standardizirani pogostnosti napadov je bilo večje v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi s placebom (-24,4 % v primerjavi z -10,5 %); vendar razlika 13,9 % ni bila statistično značilna ($p = 0,1040$). Skupaj 39 % bolnikov v študiji 305 je bilo titriranih do največjega možnega odmerka (30 mg/kg/dan). Med njimi je bilo po izključitvi bolnikov, starih 6 let ali manj, odzivnih 14 (48,3 %) in 11 (30,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom oz. v skupini s placebom ($p = 0,1514$). Čeprav je bila robustnost teh *post-hoc* analiz podskupin omejena, podatki kažejo na od starosti in odmerka odvisno zvečanje učinkovitosti.

V poznejšem 1-letnem nezaslepljenem podaljšanem obdobju (II. del) študije III. faze (nabor ITT N = 225) je bila skupna stopnja odziva 46,7 % (ki je enakomerno naraščala od 44,9 % (1.-4. teden) do 57,5 % (> 40. teden)). Skupna mediana standardizirana pogostnost epileptičnih napadov je bila 6,1 (ki se je znižala s 7,0 (1.-4. teden) na 4,0 (> 40. teden), kar pomeni mediano relativno spremembo -46,7 % v primerjavi z izhodiščnim obdobjem). Mediana relativna sprememba je bila večja v skupini, ki je prej prejela placebo (-51,4 %), kot v skupini, ki je prej prejela eslikarbazepinacetat (-40,4 %). Delež bolnikov s poslabšanjem (povečanjem $\geq 25\%$) v primerjavi z izhodiščem je bil 14,2 %.

V poznejših 3 nezaslepljenih podaljšanih obdobjih (nabor ITT N = 148) je bila splošna stopnja odziva 26,6 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V (tj. zadnjimi 4 tedni II. dela). Skupna mediana standardizirana pogostnost epileptičnih napadov je bila 2,4 (kar pomeni mediano relativno spremembo -22,9 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V). Splošno mediano relativno zmanjšanje v I. delu je bilo večje pri bolnikih, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom (-25,8 %), kot pri

bolnikov, zdravljenih s placebom (-16,4 %). Skupni delež bolnikov s poslabšanjem (povečanjem ≥ 25 %) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V je bil 25,7 %.

Od 183 bolnikov, ki so dokončali I. in II. del študije, je bilo 152 bolnikov vključenih v III. del. Od teh je 65 bolnikov prejelo eslikarbazepinacetat in 87 bolnikov placebo v dvojno slepem delu študije. 14 bolnikov (9,2 %) je dokončalo nezaslepljeno zdravljenje z eslikarbazepinacetatom do vključno V. dela. Najpogostejši razlog za izstop v katerem koli delu študije je bila zahteva sponzorja (30 bolnikov v III. delu [19,7 % bolnikov, ki so vstopili v III. del], 9 bolnikov v IV. delu [9,6 % bolnikov, ki so vstopili v IV. del] in 43 bolnikov v V. delu [64,2 % bolnikov, ki so vstopili v V. del]).

Ob upoštevanju omejitev nekontroliranih podatkov iz nezaslepljenega dela velja, da se je dolgoročni odziv na eslikarbazepinacetat v nezaslepljenih delih študije na splošno ohranil.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zebinix za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje epilepsije z napadi parcialnega izvora (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin. Po peroralni uporabi ostajajo ravni eslikarbazepinacetata v plazmi ponavadi pod mejo določljivosti. Vrednost C_{max} eslikarbazepina se ponavadi doseže 2 do 3 ure po odmerku (t_{max}). Količina presnovkov, ki so jih zaznali v urinu, je ustrezala več kot 90 % odmerka eslikarbazepinacetata, zato biološko uporabnost lahko štejemo za veliko.

Biološka razpoložljivost (AUC in C_{max}) eslikarbazepina je pri peroralni uporabi cele tablete primerljiva z uporabo v obliki zdrobljene tablete, pomešane z jabolčno čežano, ki se zaužije z vodo.

Porazdelitev

Sorazmerno malo eslikarbazepina se veže na beljakovine v plazmi (< 40 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Študije *in vitro* so pokazale, da prisotnost varfarina, diazepam, digoksina, fenitoina in tolbutamida ne vpliva bistveno na vezavo na beljakovine v plazmi. Prisotnost eslikarbazepina ni bistveno vplivala na vezavo varfarina, diazepam, digoksina, fenitoina in tolbutamida.

Biotransformacija

Eslikarbazepinacetat se s hidrolitično presnovo prvega prehoda skozi jetra hitro in v veliki meri biološko transformira v glavni aktivni presnovek, eslikarbazepin. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene po 4 do 5 dneh odmerjanja enkrat na dan, kar je skladno z efektivnim razpolovnim časom 20–24 h. V študijah pri zdravih osebah je bil razpolovni čas eslikarbazepina 10–20 h, pri odraslih bolnikih z epilepsijo pa 13–20 h. Manj pomembni presnovki v plazmi so R-likarbazepin in okskarbazepin, za katera so ugotovili, da sta aktivna, ter konjugati glukuronske kisline z eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepinom, R-likarbazepinom in okskarbazepinom.

Eslikarbazepinacetat ne vpliva na lastno presnovo ali na svoj očistek.

Eslikarbazepin je šibak induktor encima CYP3A4 in ima zaviralno deluje na CYP2C19 (kot je navedeno v poglavju 4.5).

V študijah z eslikarbazepinom na svežih hepatocitih človeka so opazili blago indukcijo glukuronidacije, pri kateri sodeluje UGT1A1.

Izločanje

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice, v nespremenjeni obliki in kot glukuronidni konjugat. Eslikarbazepin in njegov glukuronid tvorita skupaj več kot 90 % vseh presnovkov, ki se izločajo z urinom, približno dve tretjini v nespremenjeni obliki in ena tretjina kot glukuronidni konjugat.

Linearnost / Nelinearnost

V razponu od 400 do 1.200 mg je farmakokinetika eslikarbazepinacetata linearna in odvisna od odmerka pri zdravih osebah in pri bolnikih.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Farmakokinetični profil eslikarbazepinacetata je nespremenjen pri starejših bolnikih s kreatininskim očistkom > 60 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice. Študija pri odraslih bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro je pokazala, da je očistek odvisen od delovanja ledvic. Pri bolnikih, odraslih in otrocih, starih nad 6 let, s kreatininskim očistkom < 60 ml/min, je med zdravljenjem z zdravilom Zebinix priporočeno prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Pri otrocih, starih od 2 do 6 let, se uporaba eslikarbazepinacetata ne priporoča. V tej starosti intrinzična dejavnost procesa izločanja še ni dozorela.

Presnovke eslikarbazepinacetata lahko iz plazme odstranimo s hemodializo.

Jetrna okvara

Po večkratnih peroralnih odmerkih so pri zdravih osebah in pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro ocenili farmakokinetiko in presnovo eslikarbazepinacetata. Zmerna jetrna okvara ni vplivala na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepinacetata niso ocenili.

Spol

Študije pri zdravih osebah in bolnikih so pokazale, da spol ne vpliva na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata.

Pediatrična populacija

Podobno kot pri odraslih se eslikarbazepinacetat obširno pretvori v eslikarbazepin. Ravni eslikarbazepinacetata v plazmi po peroralni uporabi običajno ostanejo pod ravni kvantifikacije. C_{max} eslikarbazepina nastopi 2 do 3 ure po odmerku (t_{max}).

Pokazalo se je, da ima telesna masa učinek na razdelitveni volumen in očistek. Tudi vloge starosti, neodvisno od telesne mase, na očistek eslikarbazepinacetata ni bilo možno izključiti, zlasti ne v najmlajši starostni skupini (2 do 6 let).

Otroci, stari 6 ali manj let

Populacijska farmakokinetika kaže, da so v podskupini otrok, starih od 2 do 6 let, potrebni odmerki 27,5 mg/kg/dan in 40 mg/kg/dan, da se dosežejo izpostavljenosti, enakovredne terapevtskim odmerkom 20 in 30 mg/kg/dan pri otrocih, starih več kot 6 let.

Otroci, stari več kot 6 let

Populacijska farmakokinetika kaže, da so primerljivo izpostavljenost eslikarbazepinu opazili pri odmerkih eslikarbazepinacetata med 20 in 30 mg/kg/dan pri otrocih, starih več kot 6 let, ter pri 800 mg in 1200 mg enkrat dnevno pri odraslih (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah pri živalih, so se pojavili pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile znatno nižje kot klinične ravni izpostavljenosti eslikarbazepinu (glavnemu in farmakološko aktivnemu presnovku eslikarbazepinacetata). Zato glede na primerjalno izpostavljenost meje varnosti niso bile ugotovljene.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah so opazili znake nefrotoksičnosti, vendar jih v študijah pri miših in psih niso opazili, kar je skladno s poslabšanjem spontane kronične progresivne nefropatije pri tej živalski vrsti.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših in podganah so opazili centrilobularno hipertrofijo jeter, v študijah kancerogenosti pri miših pa so opazili zvečano pogostnost jetrnih tumorjev; te ugotovitve so skladne z indukcijo mikrosomskih encimov v jetrih, kar je učinek, ki ga pri bolnikih, ki so prejeli eslikarbazepinacetat, niso opazili.

Študije pri mladih živalih

V študijah pri ponavljajočih odmerkih pri mladih psih je bil profil toksičnosti primerljiv s tistim, ki so ga opazili pri odraslih živalih. V 10-mesečni študiji so pri velikih odmerkih in stopnjah izpostavljenosti, manjših od kliničnih stopenj izpostavljenosti eslikarbazepinu pri otrocih, pri samicah opazili zmanjšanje vsebnosti kostnih mineralov, kostnega predela in/ali mineralne gostote kosti v ledvenih vretencih in/ali stegenici.

Študije genotoksičnosti z eslikarbazepinacetatom ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganjih samicah so opazili vpliv na plodnost; zmanjšanje implantacij in živih embrijev so opazili v študiji plodnosti pri miših, kar lahko kaže tudi na učinek na plodnost pri ženskah, vendar števila rumenih telesc niso ocenjevali. Eslikarbazepinacetat ni bil teratogen pri podganah ali kuncih, a je pri miših izzval nenormalnosti okostja. V študijah embriotoksičnosti pri miših, podganah in kuncih so opazili zakasnitev okostenitve, zmanjšano maso fetusa, zvečanje manjših nenormalnosti okostja in drobovja. Zakasnitev spolnega razvoja generacije F1 so opazili v peri-/postnatalnih študijah pri miših in podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K 29/32
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/aluminija, vloženi v kartonske škatle, ki vsebujejo 30 ali 60 tablet.

Steklenice iz HDPE s polipropilensko za otroke varno zaporko, vložene v kartonske škatle, ki vsebujejo 90 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/514/007-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. april 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 22. januar 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 800 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 800 mg eslikarbazepinacetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, podolgovate tablete z vtisnjenim napisom 'ESL 800' na eni strani in zarezo na drugi strani, dolžine 19 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zebinix je indicirano kot:

- monoterapija pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih z na novo diagnosticirano epilepsijo,
- dodatno zdravljenje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih več kot 6 let, s parcialnimi epileptičnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo Zebinix se lahko jemlje kot monoterapija ali doda k že obstoječemu antiepileptičnemu zdravljenju. Običajni začetni odmerek je 400 mg enkrat na dan, zvečati pa ga je treba do 800 mg enkrat na dan po enem ali dveh tednih. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča do 1.200 mg enkrat na dan. Nekateri bolniki na monoterapiji kot režimu zdravljenja imajo lahko večjo korist pri odmerku 1.600 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Prilagajanje odmerka pri starejši populaciji ni potrebno, če delovanje ledvic ni moteno. Zaradi zelo malo podatkov pri starejših bolnikih na monoterapiji kot režimu zdravljenja z odmerkom 1.600 mg ta odmerek za to populacijo ni priporočljiv.

Ledvična okvara

Pri zdravljenju bolnikov, odraslih in otrok, starih več kot 6 let, z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (CL_{CR}) na naslednji način:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: prilagajanje odmerka ni potrebno;
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: začetni odmerek 200 mg (ali 5 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) enkrat dnevno ali 400 mg (ali 10 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) vsak drugi dan 2 tedna, nato

- 400 mg (ali 10 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) enkrat dnevno. Glede na odziv posameznika se odmerki lahko zveča;
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: pri bolnikih s hudo ledvično okvaro uporaba ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepinacetata niso ocenili (glejte poglavji 4.4 in 5.2), zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Otroci, stari več kot 6 let

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg/kg/enkrat dnevno. Odmerek je možno v tedenskih ali dvotedenskih intervalih povečevati po 10 mg/kg/dan do 30 mg/kg/dan, odvisno od odziva posameznika. Največji odmerek je 1.200 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 5.1).

Otroci s telesno maso ≥ 60 kg

Otroci s telesno maso 60 kg ali več morajo prejeti enak odmerek kot odrasli.

Varnost in učinkovitost eslikarbazepinacetata pri otrocih, starih do 6 let, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Zebinix se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, se lahko tablete tik pred uporabo zdrobijo in zmešajo z vodo ali mehko hrano, kot je na primer jabolčna čežana, ter peroralno uporabijo.

Menjava farmacevtske oblike

Na podlagi komparativnih podatkov o biološki razpoložljivosti za tableto in suspenzijo je bolniku mogoče zamenjati farmacevtsko obliko.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilne misli

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za eslikarbazepinacetat. Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in njihovim skrbnikom) je treba svetovati, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnih misli in vedenja.

Bolezni živčnega sistema

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana z nekaterimi neželenimi učinki v osrednjem živčevju, kot sta omotica in somnolenca, ki lahko povečajo pogostnost nezgodnih poškodb.

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Če je treba uporabo zdravila Zebinix prekiniti, je to priporočljivo storiti postopoma, da se zmanjša možnost zvečane pogostnosti epileptičnih napadov.

Kožne reakcije

Pri 1,2 % celotne populacije bolnikov z epilepsijo, ki so zdravilo Zebinix prejeli v kliničnih študijah, se je kot neželen učinek pojavil izpuščaj. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Zebinix, so poročali o primerih urtikarije in angioedema. Angioedem v kontekstu preobčutljivostne/anafilaktične reakcije, povezane z laringealnim edemom, je lahko smrten. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivosti, je treba zdravljenje z eslikarbazepinacetatom takoj prekiniti in uvesti drugačno zdravljenje.

V obdobju trženja so pri zdravljenju z zdravilom Zebinix poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko ogrožajoče ali smrtne. Pri predpisovanju je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter jih natančno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravilo Zebinix takoj ukiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju (skladno s potrebami). Če so se pri bolnikih razvile te reakcije, se pri njih zdravljenja z zdravilom Zebinix ne sme več ponovno začeti.

Alel HLA-B* 1502 - pri populaciji Han kitajske, tajske ali druge azijske narodnosti

Pokazalo se je, da je prisotnost HLA-B* 1502 pri posameznikih Han kitajske ali tajske narodnosti, ki prejemajo karbamazepin, tesno povezana s tveganjem za razvoj hudih kožnih reakcij, znanih kot Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Kemična struktura eslikarbazepinacetata je podobna kot pri karbamazepinu, zato je možno, da obstaja pri bolnikih, pozitivnih na HLA-B*1502, tveganje za SJS tudi po zdravljenju z eslikarbazepinacetatom. Prevalenca nosilcev HLA-B*1502 je približno 10 % populacije Han kitajske in tajske narodnosti. Če je le mogoče, je treba pri posameznikih teh narodnosti opraviti presejalni pregled za ta alel, preden se začnejo zdraviti s karbamazepinom ali sorodnimi učinkovinami. Če so testi pri bolnikih tega porekla pozitivni za alel HLA- B*1502, je mogoče o uporabi eslikarbazepinacetata razmisliti, če so pričakovane koristi večje od tveganj. Zaradi prevalence tega alela pri drugih azijskih populacijah (npr. več kot 15 % na Filipinih in v Maleziji), se lahko razmisli o genskem testiranju prisotnosti HLA-B*1502 pri populaciji, kjer obstaja tveganje.

Alel HLA-A*3101- pri populacijah evropskega porekla in populacijah japonske narodnosti

Nekateri podatki nakazujejo, da je HLA-A*3101 povezan z večjim tveganjem kožnih neželenih učinkov, ki jih povzroči karbamazepin, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), izpuščajem zaradi zdravila z eozinofilijo ali manj hudo akutno generalizirano eksantematozno pustulozo in makulopapularnim izpuščajem pri populacijah evropskega porekla in japonske narodnosti.

Pogostnost alela HLA-A*3101 se pri različnih etničnih populacijah močno razlikuje. Prevalenca alela HLA-A*3101 je med 2 in 5 % pri evropski populaciji in približno 10 % pri populaciji japonske narodnosti.

Prisotnost alela HLA-A*3101 lahko poveča tveganje za kožne reakcije, ki jih povzroči karbamazepin (običajno manj resne) od 5,0 % pri splošni populaciji do 26,0 % pri potomcih evropskega porekla, medtem ko lahko njegova odsotnost tveganje zmanjša s 5,0 % na 3,8 %.

Ni dovolj podatkov, ki bi podprli priporočilo za presejalni pregled za HLA-A*3101 pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami.

Pri bolnikih evropskega ali japonskega porekla, za katere je znano, da so pozitivni za alel HLA-A*3101, je mogoče o uporabi eslikarbazepinacetata razmisliti, če so pričakovane koristi večje od tveganj.

Hiponatriemija

Pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Zebinix, se je kot neželeni učinek pojavila hiponatriemija. Hiponatriemija je v večini primerov asimptomatska, vendar jo lahko spremljajo tudi klinični simptomi, kot so poslabšanje epileptičnih napadov, zmedenost in zmanjšana zavest. Pogostnost hiponatriemije se je z večanjem odmerka eslikarbazepinacetata povečala. Pri bolnikih z obstoječo boleznijo ledvic, ki vodi v hiponatriemijo, ali pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko sama povzročajo hiponatriemijo (npr. diuretiki, dezmopresin, karbamazepin), je treba pred zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom in med njim preveriti raven natrija. Raven natrija je treba preveriti tudi, če se pojavijo klinični znaki hiponatriemije. Poleg tega je treba raven natrija določiti tudi pri rutinskih laboratorijskih preiskavah. Če se pojavi klinično pomembna hiponatriemija, je treba uporabo eslikarbazepinacetata prekiniti.

Interval PR

V kliničnih študijah z eslikarbazepinacetatom so opazili podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z boleznimi (npr. nizke ravni tiroksina, motnje srčne prevodnosti), povezanimi s podaljšanjem intervala PR, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da so povezana s podaljšanjem intervala PR, morate biti previdni.

Ledvična okvara

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih je $CL_{CR} < 30$ ml/min, uporaba ni priporočena zaradi nezadostnih podatkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je kliničnih podatkov malo, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa farmakokinetičnih in kliničnih podatkov ni, zato je treba pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro eslikarbazepinacetat uporabljati previdno, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa njegova uporaba ni priporočena.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin, ki se večinoma izloča z glukuronidacijo. Eslikarbazepin je *in vitro* šibek spodbujevalec encima CYP3A4 in UDP-glukuroniltransferaz. Izkazalo se je, da ima eslikarbazepin *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem prek sistema CYP3A4 (npr. simvastatin). Zato bo pri sočasni uporabi z eslikarbazepinacetatom morda treba povečati odmerek zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Eslikarbazepin ima morda *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem s konjugacijo z UDP-glukuroniltransferazami. Ob začetku ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Zebinix, ali pri spreminjanju njegovega odmerka, lahko doseganje nove ravni encimske aktivnosti traja 2 do 3 tedne. Ta časovni zamik je treba upoštevati, kadar se zdravilo Zebinix uporablja tik pred drugimi zdravili, pri katerih je ob sočasni uporabi z zdravilom Zebinix treba prilagoditi odmerek, ali v kombinaciji z njimi. Eslikarbazepin zavira delovanje CYP2C19, zato lahko pride do interakcij pri sočasni uporabi velikih odmerkov eslikarbazepinacetata in zdravil, ki jih večinoma presnavlja CYP2C19 (npr. fenitoin).

Interakcije z drugimi antiepileptiki

Karbamazepin

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno ter karbamazepina v odmerku 400 mg dvakrat dnevno povzročila povprečno 32-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, kar je najverjetneje posledica indukcije glukuronidacije. Spremembe v izpostavljenosti karbamazepinu ali njegovemu presnovku karbamazepin-epoksidu pa niso zaznali. Glede na odziv posameznega bolnika bo morda treba odmerek eslikarbazepinacetata povečati, kadar se ga uporablja sočasno z karbamazepinom. Izsledki kliničnih študij pri bolnikih kažejo, da sočasno zdravljenje zveča tveganje za naslednje neželene učinke: diplopija, nenormalna koordinacija in omotica. Tveganja za zvečanje pojavnosti drugih specifičnih neželenih učinkov zaradi sočasne uporabe karbamazepina in eslikarbazepinacetata ni mogoče izključiti.

Fenitoin

V študiji pri zdravih osebah je sočasna uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in fenitoina povzročila povprečno 31- do 33-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije glukuronidacije, in povprečno 31- do 35-odstotno povečanje izpostavljenosti fenitoinu, ki je najverjetneje bilo posledica zaviranja CYP2C19. Glede na odziv posameznika bo morda treba odmerek eslikarbazepinacetata povečati in odmerek fenitoina zmanjšati.

Lamotrigin

Glavna presnovna pot eslikarbazepina in lamotrigina je glukuronidacija, zato bi lahko pričakovali interakcije. V študiji pri zdravih osebah, ki so prejemale 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan, so opazili majhno povprečno farmakokinetično interakcijo (izpostavljenost lamotriginu se je povečala za 15 %) med eslikarbazepinacetatom in lamotriginom, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar je lahko zaradi velikih razlik med posamezniki ta učinek pri nekaterih posameznih klinično pomemben.

Topiramata

V študiji pri zdravih osebah sočasne uporabe 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in topiramata ni povzročila pomembne spremembe v izpostavljenosti eslikarbazepinu, vendar so ugotovili 18-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti topiramatu, ki je najverjetneje bilo rezultat zmanjšane biološke uporabnosti topiramata. Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Valproat in levetiracetam

Analiza populacijske farmakokinetike v študijah III. faze pri odraslih bolnikih z epilepsijo je pokazala, da sočasno dajanje valproata ali levetiracetama ne vpliva na izpostavljenost eslikarbazepinu, vendar to ni bilo potrjeno z običajnimi študijami interakcij.

Okskarbazepin

Sočasna uporaba eslikarbazepinacetata z okskarbazepinom ni priporočljiva, saj lahko povzroči preveliko izpostavljenost aktivnim presnovkom.

Druga zdravila

Peroralna kontracepcijska sredstva

Pri uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, je prišlo do povprečnega 37-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti levonorgestrelu in 42-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti etinilestradiolu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije CYP3A4. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Zebinix in do konca trenutnega menstrualnega cikla po prekinitvi zdravljenja uporabljati ustrezno kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Simvastatin

Študija pri zdravih preskušancih je pokazala povprečno 50-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti simvastatinu pri sočasnem dajanju eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat

dnevno, kar je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4. Morda bo treba odmerek simvastatina povečati, kadar se ga uporablja sočasno z eslikarbazepinacetatom.

Rosuvastatin

Pri sočasni uporabi z eslikarbazepinacetatom v odmerku 1.200 mg enkrat dnevno je prišlo do povprečnega znižanja sistemske izpostavljenosti za 36–39 % pri zdravih preskušancih. Mehanizem tega znižanja ni znan, možno pa je, da je posledica same motnje v delovanju transporterjev za rosuvastatin ali pa v kombinaciji z indukcijo presnove rosuvastatina. Ker je povezava med izpostavljenostjo in delovanjem zdravila nejasna, se priporoča spremljanje odziva na zdravljenje (npr. kontrola koncentracije holesterola v krvi).

Varfarin

Pri sočasni uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in varfarina so opazili majhno (23-odstotno), vendar statistično pomembno zmanjšanje izpostavljenosti S-varfarinu. Učinka na farmakokinetiko R-varfarina ali na koagulacijo ni bilo. Vendar je zaradi velikih razlik med posamezniki pri interakcijah potrebna posebna pozornost pri spremljanju vrednosti INR v prvih tednih po začetku ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z varfarinom in eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Študija pri zdravih osebah je pokazala, da uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan nima učinka na farmakokinetiko digoksina, kar kaže na to, da eslikarbazepinacetat nima učinka na transportni P-glikoprotein.

Zaviralci monoamin-oksidade (zaviralci MAO)

Na podlagi strukturne povezave med eslikarbazepinacetatom in tricikličnimi antidepresivi so interakcije med eslikarbazepinacetatom in zaviralci MAO teoretično mogoče.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganja, povezana z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Raziskave so pokazale, da je pri potomcih žensk z epilepsijo, ki uporabljajo antiepileptik, razširjenost malformacij dve- do trikrat večja kot pri splošni populaciji, kjer je 3-odstotna. Najpogostejše okvare so razcepljena ustnica, kardiovaskularne malformacije in okvare nevrnalne cevi. Vse ženske v rodni dobi, ki jemljejo antiepileptik, še zlasti ženske, ki načrtujejo zanositev, in nosečnice, morajo dobiti nasvet zdravnika specialista v zvezi z možnim tveganjem za plod, ki ga predstavljajo tako epileptični napadi kot tudi antiepileptik. Treba se je izogibati nenadni prekinitvi zdravljenja z antiepileptikom, saj bi sicer lahko prišlo do epileptičnih napadov z resnimi posledicami za žensko in za nerojenega otroka. Kadar je možno, je treba pri zdravljenju epilepsije med nosečnostjo dati prednost monoterapiji, saj je zdravljenje z več antiepileptiki lahko povezano z večjim tveganjem za kongenitalne malformacije kot monoterapija, odvisno od uporabljenih antiepileptikov.

Pri otrocih mater z epilepsijo, ki so uporabljale antiepileptik, so opazili nevrološko-razvojne motnje. Podatkov o tem tveganju pri eslikarbazepinacetatu ni na voljo.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom. Eslikarbazepinacetat ima neželjeno medsebojno delovanje s peroralnimi kontraceptivi. Med zdravljenjem in do konca trenutnega menstrualnega cikla po koncu zdravljenja je zato treba uporabljati drugo, učinkovito in varno kontracepcijsko metodo. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati glede uporabe drugih učinkovitih kontracepcijskih metod. Treba je uporabiti vsaj eno učinkovito kontracepcijsko metodo (na primer maternični vložek) ali dve komplementarni kontracepcijski metodi, ki vključujeta tudi pregradno metodo. V vsakem primeru je treba pri izbiri kontracepcijske metode oceniti osebne okoliščine, tako da se bolnico vključi v pogovor.

Tveganja, povezana z eslikarbazepinacetatom

Podatki o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte Plodnost, poglavje 5.3). Tveganje pri človeku (vključno z večjimi kongenitalnimi malformacijami, nevrološko-razvojnimi motnjami in drugimi vplivi na sposobnost razmnoževanja) ni znano.

Eslikarbazepinacetata ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če se po skrbnem razmisleku o drugih primernih možnosti zdravljenja ocenijo, da korist zdravljenja odtehta tveganje.

Če ženska, ki prejema eslikarbazepinacetat, zanosi ali če načrtuje zanositev, je treba uporabo zdravila Zebinix znova pozorno oceniti. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti najmanjše učinkovite odmerke in samostojno zdravljenje, vsaj v prvih treh mesecih nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnostjo povečanega tveganja za malformacije in jim dati priložnost za prenatalne presejalne preglede.

Spremljanje in preventiva

Antiepileptiki lahko prispevajo k pomanjkanju folne kisline, ki je lahko možen prispevajoči vzrok fetalnih nenormalnosti. Pred nosečnostjo in med njo je priporočljivo dajati nadomestke folne kisline. Učinkovitost te nadomestne terapije ni dokazana, zato se lahko posebna antenatalna diagnostika ponudi tudi ženskam, ki uporabljajo nadomestno zdravljenje s folno kislino.

Pri novorojencu

Pri novorojencih so poročali o motnjah strjevanja krvi, ki so jih povzročili antiepileptiki. V zadnjih nekaj tednih nosečnosti in novorojencu je treba preventivno dajati vitamin K1.

Dojenje

Ni znano, ali se eslikarbazepinacetat/presnovki izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se eslikarbazepin izloča v mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o učinkih eslikarbazepinacetata na plodnost pri ljudeh ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost po zdravljenju z eslikarbazepinacetatom (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zebinix ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo omotica, somnolenca ali motnje vida, zlasti ob začetku zdravljenja. Zato je treba bolnike obvestiti, da so lahko njihove fizične in/ali mentalne sposobnosti, ki so potrebne za upravljanje strojev ali vožnjo, zmanjšane, in jim priporočiti, da se tem dejavnostim izogibajo, dokler se ne ugotovi, da ni vpliva na njihovo zmožnost opravljanja teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah (dodatno zdravljenje in monoterapija) so z eslikarbazepinacetatom zdravili 2.434 bolnikov s parcialnimi epileptičnimi napadi (1.983 odraslih bolnikov in 451 pediatričnih bolnikov), od katerih je 51 % imelo neželene učinke.

Neželeni učinki so bili navadno blagi do zmerni, pojavljali pa so se predvsem v prvih tednih zdravljenja z eslikarbazepinacetatom.

Tveganja, ki so jih ugotovili za zdravilo Zebinix, so pretežno od odmerka odvisni neželeni učinki, ki so značilni za to skupino zdravil. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v s placebom kontroliranih študijah dodatnega zdravljenja pri odraslih bolnikih z epilepsijo in v z aktivnim zdravilom kontrolirani študiji monoterapije, kjer so primerjali eslikarbazepinacetat s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, so bili omotica, zaspanost, glavobol in navzea. Pogostnost večine neželenih učinkov je bila < 3 % pri preskušancih v kateri koli terapevtski skupini.

V obdobju trženja so pri zdravljenju z zdravilom Zebinix poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici so prikazani z eslikarbazepinacetatom povezani neželeni učinki v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Zaradi zdravljenja nastali neželeni učinki, povezani z zdravilom Zebinix, v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje		hiponatriemija, zmanjšan apetit	neravnovesje elektrolitov, dehidracija, hipokloremija	sindrom, podoben sindromu neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, z znaki in simptomi letargije, navzee, omotice, zmanjšane osmolalnosti seruma (krvi), bruhanja, glavobola, stanja zmedenosti ali drugih nevroloških znakov in simptomov

Psihiatrične motnje		insomnija	psihotična motnja, apatija, depresija, živčnost, agitacija, razdražljivost, motnje pozornosti/hiperaktivnost, stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja, jok, psihomotorična retardacija, anksioznost	
Bolezni živčevja	omotica, somnolenca	glavobol, motnje pozornosti, tremor, ataksija, motnje ravnotežja	nenormalna koordinacija, motnje spomina, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parozmija, cerebralni sindrom, napadi, periferna nevropatija, nistagmus, motnje govora, disartrija, pekoč občutek, parestezija, migrena	
Očesne bolezni		diplopija, zamegljen vid	poslabšanje vida, oscilopsija, motnje binokularnega gibanja oči, očesna hiperemija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica	hipoakuzija, tinitus	
Srčne bolezni			palpitacije, bradikardija	
Žilne bolezni			hipertenzija (vključno s hipertenzivno krizo), hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje, hladne okončine	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			epistaksa, bolečina v prsnem košu	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje, diareja	zaprtost, dispepsija, gastritis, bolečine v trebuhu, suha usta, neprijeten občutek v trebuhu, abdominalna distenzija, gingivitis, melena, zobobol	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolezni jeter	

Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, bolezni kože, pruritus, alergijski dermatitis	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, angioedem, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, motnje v presnovi kosti, mišična šibkost, bolečina v okončinah	
Bolezni sečil			okužba sečil	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, motnje pri hoji, astenija	slabotnost, mrzlica, periferni edem	
Preiskave		povečana telesna masa	znižan krvni tlak, zmanjšana telesna masa, zvišan krvni tlak, znižan natrij v krvi, znižana raven kloridov v krvi, zvišana raven osteokalcina, znižan hematokrit, znižan hemoglobin, zvišani jetrni encimi	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			toksičnost zdravila, padci, toplotne opekline	

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni živčevja in očesne bolezni

Pri bolnikih, ki so v študijah, nadzorovanih s placebom, sočasno prejeli karbamazepin in eslikarbazepinacetat, so opazili naslednje neželene učinke: diplopija (11,4 % oseb, ki so sočasno prejemale karbamazepin, 2,4 % oseb, ki niso sočasno prejemale karbamazepina), nenormalna koordinacija (6,7 % pri sočasni uporabi karbamazepina, 2,7 % brez sočasne uporabe karbamazepina), in omotica (30,0 % pri sočasni uporabi karbamazepina, 11,5 % brez sočasne uporabe karbamazepina), glejte poglavje 4.5.

Interval PR

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana s podaljšanjem intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s podaljšanjem intervala PR (npr. AV-blok, sinkopa in bradikardija).

Neželeni učinki, značilni za to skupino zdravil

Redki neželeni učinki, kot so depresija kostnega mozga, anafilaktične reakcije, sistemski erimatozni lupus ali hude srčne aritmije, se med študijami, nadzorovanimi s placebom programa zdravljenja epilepsije z eslikarbazepinacetatom, niso pojavile. Vendar so o njih poročali pri okskarbazepinu. Zato njihovega pojava po zdravljenju z zdravilom eslikarbazepinacetatom ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s strukturno sorodnima antiepileptikoma karbamazepinom in okskarbazepinom, so poročali o zmanjšanju mineralne gostote kosti, osteopeniji, osteoporozi in zlomih. Mehanizem vpliva na presnovo kosti še ni opredeljen.

Pediatrična populacija

V študijah, nadzorovanih s placebom, v katere so bili vključeni bolniki, stari od 2 do 18 let s parcialnimi napadi (238 bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 189 s placebom), je 35,7 % bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 19 % bolnikov, zdravljenih s placebom, imelo neželene učinke. Najpogostejši neželeni učinki v skupini, zdravljeni z eslikarbazepinacetatom, so bili diplopija (5,0 %), somnolenca (8,0 %) in bruhanje (4,6 %).

Profil neželenih učinkov eslikarbazepinacetata je na splošno podoben v vseh starostnih skupinah. V starostni skupini od 6 do 11 let so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri več kot dveh bolnikih, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, diplopija (9,5 %), somnolenca (7,4 %), omotičnost (6,3 %), konvulzija (6,3 %) in navzea (3,2 %); v starostni skupini od 12 do 18 let pa somnolenca (7,4 %), bruhanje (4,2 %), diplopija (3,2 %) in utrujenost (3,2 %). Varnost zdravila Zebinix pri otrocih, starih 6 let ali manj, ni bila ugotovljena.

Varnostni profil eslikarbazepinacetata je bil na splošno podoben med odraslimi in pediatričnimi bolniki, razen agitacije (pogosti, 1,3 %) in bolečine v trebuhu (pogosti, 2,1 %), ki sta bili pri otrocih pogostejši kot pri odraslih. Omotica, somnolenca, vrtoglavica, astenija, motnje pri hoji, tremor, ataksija, motnje ravnotežja, zamegljen vid, driska, izpuščaj in hiponatriemija so bili pri otrocih manj pogosti kot pri odraslih. O alergijskem dermatitisu (občasen, 0,8 %) so poročali le pri pediatrični populaciji.

Podatki o dolgoročni varnosti pri pediatrični populaciji, pridobljeni v nezaslepljenih podaljšanih obdobjih študije III. faze, so bili skladni z znanim varnostnim profilom zdravila. Novih ugotovitev, ki bi vzbujale pomisleke, ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi, ki jih opazimo pri prevelikem odmerjanju eslikarbazepinacetata, so primarno povezani s simptomi osrednjega živčevja (npr. vse vrste epileptičnih napadov, epileptični status) in srčnimi boleznimi (npr. srčna aritmija). Znanega specifičnega antidota ni. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko in podporno zdravljenje. Če je nujno, se lahko presnovki eslikarbazepinacetata učinkovito odstranijo s hemodializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, derivati karboksamida, oznaka ATC: N03AF04

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizmi delovanja eslikarbazepinacetata niso znani. Vendar elektrofiziološke študije in vitro kažejo, da eslikarbazepinacetat in njegovi presnovki stabilizirajo neaktivirano stanje natrijevih napetostnih kanalčkov, pri čemer preprečujejo, da bi se vrnili v aktivirano stanje in posledično preprečujejo ponavljajoče se sprožanje nevronov.

Farmakodinamični učinki

V nekliničnih modelih, s katerimi je mogoče napovedati učinkovitost antiepileptikov pri človeku, so eslikarbazepinacetat in njegovi aktivni presnovki preprečili razvoj epileptičnih napadov. Pri človeku se farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata kaže predvsem skozi aktivni presnovek eslikarbazepin.

Klinična učinkovitost

Odrasla populacija

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot dodatno zdravljenje so pokazali v štirih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah III. faze pri 1.703 randomiziranih odraslih bolnikih s parcialno epilepsijo, ki se odziva na zdravljenje z enim do tremi antiepileptiki. Okskarbazepin in felbamat v teh študijah nista bila dovoljena kot sočasno zdravljenje. Eslikarbazepinacetat so preizkusili pri odmerkih 400 mg (samo v študijah 301 in 302), 800 mg in 1.200 mg enkrat na dan. Eslikarbazepinacetat pri odmerku 800 mg enkrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan je bil bistveno učinkovitejši od placeba pri zmanjšanju pogostnosti epileptičnih napadov v 12-tedenskem vzdrževalnem obdobju. Odstotek bolnikov, pri katerih je prišlo do ≥ 50 -odstotnega zmanjšanja (1.581 analiziranih) pogostnosti epileptičnih napadov v študijah III. faze, je 19,3 % za placebo, 20,8 % za eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % za eslikarbazepinacetat 800 mg in 35,3 % za eslikarbazepinacetat 1.200 mg na dan.

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot monoterapije so dokazali v dvojno slepi, z aktivno učinkovino (karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem) kontrolirani študiji, v katero je bilo zajetih 815 randomiziranih odraslih bolnikov z na novo diagnosticiranimi parcialnimi epileptičnimi napadi. Eslikarbazepinacetat so preskušali v odmerkih 800 mg, 1.200 mg in 1.600 mg z odmerjanjem enkrat na dan. Odmerki aktivnega primerjalnega zdravila, karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem, so bili 200 mg, 400 mg in 600 mg z odmerjanjem dvakrat na dan. Vsi preskušanci so bili randomizirani v skupino z najnižjo ravno odmerka, in le če je prišlo do epileptičnega napada, so bili razporejeni v skupino z naslednjo ravno odmerka. Od 815 randomiziranih bolnikov je bil 401 bolnik zdravljen z eslikarbazepinacetatom enkrat na dan [271 bolnikov (67,6 %) je ostalo pri odmerku 800 mg, 70 bolnikov (17,5 %) je ostalo pri odmerku 1.200 mg in 60 bolnikov (15,0 %) je bilo zdravljenih z odmerkom 1.600 mg]. V primarni analizi učinkovitosti, v kateri so tiste, ki so opustili zdravljenje, obravnavali kot neodzivne, je bilo v 26-tedenskem obdobju ocenjevanja v skupini z eslikarbazepinacetatom 71,1 % preskušancev ocenjenih, da nimajo epileptičnih napadov, v skupini s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem pa 75,6 % (povprečna razlika v tveganju -4,28 %, 95-% interval zaupanja: [-10,30; 1,74]). Učinek zdravljenja, ki so ga opazili v 26-tedenskem obdobju ocenjevanja, se je ohranil skozi obdobje enega leta zdravljenja, pri čemer je bilo 64,7 % bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 70,3 % bolnikov, zdravljenih s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, ocenjenih, da nimajo epileptičnih napadov (povprečna razlika v tveganju -5,46 %, 95-% interval zaupanja: [-11,88; 0,97]). V analizi neuspešnosti zdravljenja (tveganje za epileptični napad) na osnovi analize časa, ki je pretekel do dogodka (Kaplan-Meierjeva analiza in Coxova regresija), je bila ocena tveganja za epileptični napad po Kaplan-Meierjevi metodi ob zaključku evalvacijskega obdobja 0,06 za karbamazepin in 0,12 za eslikarbazepinacetat, ob preteku enega leta pa se je tveganje dodatno zvišalo na 0,11 za karbamazepin in 0,19 za eslikarbazepinacetat ($p = 0,0002$).

Po enem letu je bila verjetnost, da preskušanec izstopi iz študije zaradi neželenih učinkov ali pomanjkanja učinkovitosti, 0,26 za eslikarbazepinacetat in 0,21 za karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem.

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot prehoda na monoterapijo so ocenili v 2 dvojno slepih, randomiziranih kontroliranih študijah pri 365 odraslih bolnikih s parcialnimi epileptičnimi napadi. Eslikarbazepinacetat so preskušali v odmerkih 1.200 mg in 1.600 mg z odmerjanjem enkrat na dan. Deleži preskušancev brez napadov v celotnem 10-tedenskem obdobju monoterapije so bili 7,6 % (1.600 mg) in 8,3 % (1.200 mg) v eni študiji ter 10,0 % (1.600 mg) in 7,4 % (1.200 mg) v drugi študiji.

Starejša populacija

Varnost in učinkovitost eslikarbazepinacetata kot dodatnega zdravljenja pri parcialnih epileptičnih napadih pri starejših bolnikih so ocenili v eni nenadzorovani študiji, ki je trajala 26 tednov, z

72 starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let). Podatki kažejo, da je incidenca neželenih učinkov v tej populaciji (65,3 %) podobna kot pri splošni populaciji, vključeni v dvojno slepe študije o epilepsiji (66,8 %). Najpogostejši posamični neželeni učinki so bili omotica (12,5 % oseb), somnolenca (9,7 %), utrujenost (8,3 %), konvulzije (8,3 %), hiponatriemija (8,3 %), nazofaringitis (6,9 %) in okužba zgornjih dihal (5,6 %). Skupaj 50 od 72 oseb, ki so študijo začele, je 26-tedensko obdobje zdravljenja zaključilo, kar ustreza stopnji zadržanja 69,4 % (glejte poglavje 4.2 za podatke o uporabi pri starejših). Podatkov pri starejši populaciji na monoterapiji kot režimu zdravljenja je malo. V študiji monoterapije je bilo z eslikarbazepinacetatom zdravljenih le nekaj preskušancev, starejših od 65 let ($N = 27$).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost eslikarbazepinacetata kot dodatnega zdravljenja pri otrocih s parcialno epilepsijo so ocenili v eni študiji faze II pri otrocih, starih od 6 do 16 let ($N = 123$) in eni študiji faze III pri otrocih, starih od 2 do 18 let ($N = 304$). Obe študiji sta bili dvojno slepi in nadzorovani s placebom, z obdobjem vzdrževanja 8 tednov (študija 208) oz. 12 tednov (študija 305). Študija 208 je zajemala 2 dodatni poznejši dolgotrajni nezaslepljeni podaljšani obdobji (1 leto v II. delu in 2 leti v III. delu) in študija 305 je zajemala 4 poznejša dolgotrajna nezaslepljena podaljšana obdobja (1 leto v II., III. in IV. delu ter 2 leti v V. delu). Eslikarbazepinacetat so testirali v odmerku 20 in 30 mg/kg/dan, do največ 1.200 mg/dan. Ciljni odmerek je bile 30 mg/kg/dan v študiji 208 in 20 mg/kg/dan v študiji 305. Odmerke je bilo možno prilagajati na podlagi prenašanja in odziva na zdravljenje.

V dvojno slepem obdobju študije faze II je bila ocenitev učinkovitosti sekundarni cilj. Povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov (LS) v standardizirani pogostnosti napadov od izhodišča do vzdrževalnega obdobja je bilo značilno ($p < 0,001$) večje z eslikarbazepinacetatom (-34,8 %) v primerjavi s placebom (-13,8 %). Dvainštirideset bolnikov (50,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi z 10 bolniki (25,0 %) v skupini s placebom je bilo odzivnih (≥ 50 -% zmanjšanje standardizirane pogostnosti napadov), kar je povzročilo značilno razliko ($p = 0,009$).

V dvojno slepem obdobju študije faze III je bilo povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov v standardizirani pogostnosti napadov z eslikarbazepinacetatom (-18,1 % glede na izhodišče) drugačno kot za placebo (-8,6 % glede na izhodišče), a ne statistično značilno ($p = 0,2490$). Enainštirideset bolnikov (30,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi s 40 bolniki (31,0 %) v skupini s placebom je bilo odzivnih (≥ 50 % zmanjšanje standardizirane pogostnosti napadov), kar je povzročilo ne-značilno razliko ($p = 0,9017$). Analize podskupin *post-hoc* za študijo faze III so izvedli stratificirano po starosti in nad 6 let ter za odmerek. Pri otrocih, starih nad 6 let, je bilo odzivnih 36 bolnikov (35,0 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi z 29 bolniki (30,2 %) v skupini s placebom ($p = 0,4759$), in povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov v standardizirani pogostnosti napadov je bilo večje v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi s placebom (-24,4 % v primerjavi z -10,5 %); vendar razlika 13,9 % ni bila statistično značilna ($p = 0,1040$). Skupaj 39 % bolnikov v študiji 305 je bilo titriranih do največjega možnega odmerka (30 mg/kg/dan). Med njimi je bilo po izključitvi bolnikov, starih 6 let ali manj, odzivnih 14 (48,3 %) in 11 (30,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom oz. v skupini s placebom ($p = 0,1514$). Čeprav je bila robustnost teh *post-hoc* analiz podskupin omejena, podatki kažejo na od starosti in odmerka odvisno zvečanje učinkovitosti.

V poznejšem 1-letnem nezaslepljenem podaljšanem obdobju (II. del) študije III. faze (nabor ITT $N = 225$) je bila skupna stopnja odziva 46,7 % (ki je enakomerno naraščala od 44,9 % (1.-4. teden) do 57,5 % (> 40. teden)). Skupna mediana standardizirana pogostnost epileptičnih napadov je bila 6,1 (ki se je znižala s 7,0 (1.-4. teden) na 4,0 (> 40. teden), kar pomeni mediano relativno spremembo -46,7 % v primerjavi z izhodiščnim obdobjem). Mediana relativna sprememba je bila večja v skupini, ki je prej prejela placebo (-51,4 %), kot v skupini, ki je prej prejela eslikarbazepinacetat (-40,4 %). Delež bolnikov s poslabšanjem (povečanjem ≥ 25 %) v primerjavi z izhodiščem je bil 14,2 %.

V poznejših 3 nezaslepljenih podaljšanih obdobjih (nabor ITT $N = 148$) je bila splošna stopnja odziva 26,6 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V (tj. zadnjimi 4 tedni II. dela). Skupna mediana standardizirana pogostnost epileptičnih napadov je bila 2,4 (kar pomeni mediano relativno spremembo -22,9 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V). Splošno mediano relativno

zmanjšanje v I. delu je bilo večje pri bolnikih, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom (-25,8 %), kot pri bolnikih, zdravljenih s placebo (-16,4 %). Skupni delež bolnikov s poslabšanjem (povečanjem ≥ 25 %) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V je bil 25,7 %.

Od 183 bolnikov, ki so dokončali I. in II. del študije, je bilo 152 bolnikov vključenih v III. del. Od teh je 65 bolnikov prejelo eslikarbazepinacetat in 87 bolnikov placebo v dvojno slepem delu študije. 14 bolnikov (9,2 %) je dokončalo nezaslepljeno zdravljenje z eslikarbazepinacetatom do vključno V. dela. Najpogostejši razlog za izstop v katerem koli delu študije je bila zahteva sponzorja (30 bolnikov v III. delu [19,7 % bolnikov, ki so vstopili v III. del], 9 bolnikov v IV. delu [9,6 % bolnikov, ki so vstopili v IV. del] in 43 bolnikov v V. delu [64,2 % bolnikov, ki so vstopili v V. del]).

Ob upoštevanju omejitev nekontroliranih podatkov iz nezaslepljenega dela velja, da se je dolgoročni odziv na eslikarbazepinacetat v nezaslepljenih delih študije na splošno ohranil.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zebinix za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje epilepsije z napadi parcialnega izvora (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin. Po peroralni uporabi ostajajo ravni eslikarbazepinacetata v plazmi ponavadi pod mejo določljivosti. Vrednost C_{max} eslikarbazepina se ponavadi doseže 2 do 3 ure po odmerku (t_{max}). Količina presnovkov, ki so jih zaznali v urinu, je ustrezala več kot 90 % odmerka eslikarbazepinacetata, zato biološko uporabnost lahko štejemo za veliko.

Biološka razpoložljivost (AUC in C_{max}) eslikarbazepina je pri peroralni uporabi cele tablete primerljiva z uporabo v obliki zdrobljene tablete, pomešane z jabolčno čežano, ki se zaužije z vodo.

Porazdelitev

Sorazmerno malo eslikarbazepina se veže na beljakovine v plazmi (< 40 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Študije *in vitro* so pokazale, da prisotnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida ne vpliva bistveno na vezavo na beljakovine v plazmi. Prisotnost eslikarbazepina ni bistveno vplivala na vezavo varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida.

Biotransformacija

Eslikarbazepinacetat se s hidrolitično presnovo prvega prehoda skozi jetra hitro in v veliki meri biološko transformira v glavni aktivni presnovek, eslikarbazepin. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene po 4 do 5 dneh odmerjanja enkrat na dan, kar je skladno z učinkovitim razpolovnim časom 20–24 h. V študijah pri zdravih osebah je bil razpolovni čas eslikarbazepina 10–20 h, pri odraslih bolnikih z epilepsijo pa 13–20 h. Manj pomembni presnovki v plazmi so R-likarbazepin in okskarbazepin, za katera so ugotovili, da sta aktivna, ter konjugati glukuronske kisline z eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepinom, R-likarbazepinom in okskarbazepinom.

Eslikarbazepinacetat ne vpliva na lastno presnovo ali na svoj očistek.

Eslikarbazepin je šibak induktor encima CYP3A4 in ima zaviralno deluje na CYP2C19 (kot je navedeno v poglavju 4.5).

V študijah z eslikarbazepinom na svežih hepatocitih človeka so opazili blago indukcijo glukuronidacije, pri kateri sodeluje UGT1A1.

Izločanje

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice, v nespremenjeni obliki in kot glukuronidni konjugat. Eslikarbazepin in njegov glukuronid tvorita skupaj več kot 90 % vseh presnovkov, ki se izločajo z urinom, približno dve tretjini v nespremenjeni obliki in ena tretjina kot glukuronidni konjugat.

Linearnost / Nelinearnost

V razponu od 400 do 1.200 mg je farmakokinetika eslikarbazepinacetata linearna in odvisna od odmerka pri zdravih osebah in pri bolnikih.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Farmakokinetični profil eslikarbazepinacetata je nespremenjen pri starejših bolnikih s kreatininskim očistkom > 60 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice. Študija pri odraslih bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro je pokazala, da je očistek odvisen od delovanja ledvic. Pri bolnikih, odraslih in otrocih, starih nad 6 let, s kreatininskim očistkom < 60 ml/min, je med zdravljenjem z zdravilom Zebinix priporočeno prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2). Pri otrocih, starih od 2 do 6 let, se uporaba eslikarbazepinacetata ne priporoča. V tej starosti intrinzična dejavnost procesa izločanja še ni dozorela.

Presnovke eslikarbazepinacetata lahko iz plazme odstranimo s hemodializo.

Jetrna okvara

Po večkratnih peroralnih odmerkih so pri zdravih osebah in pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro ocenili farmakokinetiko in presnovo eslikarbazepinacetata. Zmerna jetrna okvara ni vplivala na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepinacetata niso ocenili.

Spol

Študije pri zdravih osebah in bolnikih so pokazale, da spol ne vpliva na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata.

Pediatrična populacija

Podobno kot pri odraslih se eslikarbazepinacetat obširno pretvori v eslikarbazepin. Ravni eslikarbazepinacetata v plazmi po peroralni uporabi običajno ostanejo pod ravni kvantifikacije. C_{max} eslikarbazepina nastopi 2 do 3 ure po odmerku (t_{max}).

Pokazalo se je, da ima telesna masa učinek na razdelitveni volumen in očistek. Tudi vloge starosti, neodvisno od telesne mase, na očistek eslikarbazepinacetata ni bilo možno izključiti, zlasti ne v najmlajši starostni skupini (2 do 6 let).

Otroci, stari 6 ali manj let

Populacijska farmakokinetika kaže, da so v podskupini otrok, starih od 2 do 6 let, potrebni odmerki 27,5 mg/kg/dan in 40 mg/kg/dan, da se dosežejo izpostavljenosti, enakovredne terapevtskim odmerkom 20 in 30 mg/kg/dan pri otrocih, starih več kot 6 let.

Otroci, stari več kot 6 let

Populacijska farmakokinetika kaže, da so primerljivo izpostavljenost eslikarbazepinu opazili pri odmerkih eslikarbazepinacetata med 20 in 30 mg/kg/dan pri otrocih, starih več kot 6 let, ter pri 800 mg in 1200 mg enkrat dnevno pri odraslih (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah pri živalih, so se pojavili pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile znatno nižje kot klinične ravni izpostavljenosti eslikarbazepinu (glavnemu in farmakološko aktivnemu presnovku eslikarbazepinacetata). Zato glede na primerjalno izpostavljenost meje varnosti niso bile ugotovljene.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah so opazili znake nefrotoksičnosti, vendar jih v študijah pri miših in psih niso opazili, kar je skladno s poslabšanjem spontane kronične progresivne nefropatije pri tej živalski vrsti.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših in podganah so opazili centrilobularno hipertrofijo jeter, v študijah kancerogenosti pri miših pa so opazili zvečano pogostnost jetrnih tumorjev; te ugotovitve so skladne z indukcijo mikrosomskih encimov v jetrih, kar je učinek, ki ga pri bolnikih, ki so prejeli eslikarbazepinacetat, niso opazili.

Študije pri mladih živalih

V študijah pri ponavljajočih odmerkih pri mladih psih je bil profil toksičnosti primerljiv s tistim, ki so ga opazili pri odraslih živalih. V 10-mesečni študiji so pri velikih odmerkih in stopnjah izpostavljenosti, manjših od kliničnih stopenj izpostavljenosti eslikarbazepinu pri otrocih, pri samicah opazili zmanjšanje vsebnosti kostnih mineralov, kostnega predela in/ali mineralne gostote kosti v ledvenih vretencih in/ali stegenici.

Študije genotoksičnosti z eslikarbazepinacetatom ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganjih samicah so opazili vpliv na plodnost; zmanjšanje implantacij in živih embrijev so opazili v študiji plodnosti pri miših, kar lahko kaže tudi na učinek na plodnost pri ženskah, vendar števila rumenih telesc niso ocenjevali. Eslikarbazepinacetat ni bil teratogen pri podganah ali kuncih, a je pri miših izzval nenormalnosti okostja. V študijah embriotoksičnosti pri miših, podganah in kuncih so opazili zakasnitev okostenitve, zmanjšano maso fetusa, zvečanje manjših nenormalnosti okostja in drobovja. Zakasnitev spolnega razvoja generacije F1 so opazili v peri-/postnatalnih študijah pri miših in podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K 29/32
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/aluminija, vloženi v kartonske škatle, ki vsebujejo 20, 30, 60 ali 90 tablet in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo po 180 (2 pakiranj po 90) tablet.

Steklenice iz HDPE s polipropilensko za otroke varno zaporko, vložene v kartonske škatle, ki vsebujejo 90 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/514/012-020
EU/1/09/514/025-026

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. april 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 22. januar 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 50 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena ml peroralne suspenzije vsebuje 50 mg eslikarbazepinacetata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml peroralne suspenzije vsebuje 2,0 mg metilparahidroksibenzoata (E218) in približno 0,00001 mg sulfidov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija
Belkasta do bela suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zebinix je indicirano kot:

- monoterapija pri zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih z na novo diagnosticirano epilepsijo,
- dodatno zdravljenje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih več kot 6 let, s parcialnimi epileptičnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo Zebinix se lahko jemlje kot monoterapija ali doda k že obstoječemu antiepileptičnemu zdravljenju. Običajni začetni odmerek je 400 mg enkrat na dan, zvečati pa ga je treba do 800 mg enkrat na dan po enem ali dveh tednih. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča do 1.200 mg enkrat na dan. Nekateri bolniki na monoterapiji kot režimu zdravljenja imajo lahko večjo korist pri odmerku 1.600 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Prilagajanje odmerka pri starejši populaciji ni potrebno, če delovanje ledvic ni moteno. Zaradi zelo malo podatkov pri starejših bolnikih na monoterapiji kot režimu zdravljenja z odmerkom 1.600 mg ta odmerek za to populacijo ni priporočljiv.

Ledvična okvara

Pri zdravljenju bolnikov, odraslih in otrok, starih več kot 6 let, z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerek pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (CL_{CR}) na naslednji način:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: prilagajanje odmerka ni potrebno;

- CL_{CR} 30–60 ml/min: začetni odmerek 200 mg (ali 5 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) enkrat dnevno ali 400 mg (ali 10 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) vsak drugi dan 2 tedna, nato 400 mg (ali 10 mg/kg pri otrocih, starih več kot 6 let) enkrat dnevno. Glede na odziv posameznika se odmerek lahko zveča;
- CL_{CR} < 30 ml/min: pri bolnikih s hudo ledvično okvaro uporaba ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepinacetata niso ocenili (glejte poglavji 4.4 in 5.2), zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Otroci, stari več kot 6 let

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg/kg/enkrat dnevno. Odmerek je možno v tedenskih ali dvotedenskih intervalih povečevati po 10 mg/kg/dan do 30 mg/kg/dan, odvisno od odziva posameznika. Največji odmerek je 1.200 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 5.1).

Otroci s telesno maso ≥ 60 kg

Otroci s telesno maso 60 kg ali več morajo prejeti enak odmerek kot odrasli.

Varnost in učinkovitost eslikarbazepinacetata pri otrocih, starih do 6 let, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Zebinix se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Menjava farmacevtske oblike

Na podlagi komparativnih podatkov o biološki razpoložljivosti za tableto in suspenzijo je bolniku mogoče zamenjati farmacevtsko obliko.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin, okskarbazepin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilne misli

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za eslikarbazepinacetat. Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in njihovim skrbnikom) je treba svetovati, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnih misli in vedenja.

Bolezni živčnega sistema

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana z nekaterimi neželenimi učinki v osrednjem živčevju, kot sta omotica in somnolenca, ki lahko povečajo pogostnost nezgodnih poškodb.

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Če je treba uporabo zdravila Zebinix prekiniti, je to priporočljivo storiti postopoma, da se zmanjša možnost zvečane pogostnosti epileptičnih napadov.

Kožne reakcije

Pri 1,2 % celotne populacije bolnikov z epilepsijo, ki so zdravilo Zebinix prejeli v kliničnih študijah, se je kot neželen učinek pojavil izpuščaj. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Zebinix, so poročali o primerih urtikarije in angioedema. Angioedem v kontekstu preobčutljivostne/anafilaktične reakcije, povezane z laringealnim edemom, je lahko smrten. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivosti, je treba zdravljenje z eslikarbazepinacetatom takoj prekiniti in uvesti drugačno zdravljenje.

V obdobju trženja so pri zdravljenju z zdravilom Zebinix poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko ogrožajoče ali smrtne. Pri predpisovanju je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi ter jih natančno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravilo Zebinix takoj ukiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju (skladno s potrebami). Če so se pri bolnikih razvile te reakcije, se pri njih zdravljenja z zdravilom Zebinix ne sme več ponovno začeti.

Alel HLA-B* 1502 - pri populaciji Han kitajske, tajske ali druge azijske narodnosti

Pokazalo se je, da je prisotnost HLA-B* 1502 pri posameznikih Han kitajske ali tajske narodnosti, ki prejemajo karbamazepin, tesno povezana s tveganjem za razvoj hudih kožnih reakcij, znanih kot Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Kemična struktura eslikarbazepinacetata je podobna kot pri karbamazepinu, zato je možno, da obstaja pri bolnikih, pozitivnih na HLA-B*1502, tveganje za SJS tudi po zdravljenju z eslikarbazepinacetatom. Prevalenca nosilcev HLA-B*1502 je približno 10 % populacije Han kitajske in tajske narodnosti. Če je le mogoče, je treba pri posameznikih teh narodnosti opraviti presejalni pregled za ta alel, preden se začnejo zdraviti s karbamazepinom ali sorodnimi učinkovinami. Če so testi pri bolnikih tega porekla pozitivni za alel HLA- B*1502, je mogoče o uporabi eslikarbazepinacetata razmisliti, če so pričakovane koristi večje od tveganj. Zaradi prevalence tega alela pri drugih azijskih populacijah (npr. več kot 15 % na Filipinih in v Maleziji), se lahko razmisli o genskem testiranju prisotnosti HLA-B*1502 pri populaciji, kjer obstaja tveganje.

Alel HLA-A*3101- pri populacijah evropskega porekla in populacijah japonske narodnosti

Nekateri podatki nakazujejo, da je HLA-A*3101 povezan z večjim tveganjem kožnih neželenih učinkov, ki jih povzroči karbamazepin, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), izpuščajem zaradi zdravila z eozinofilijo ali manj hudo akutno generalizirano eksantematozno pustulozo in makulopapularnim izpuščajem pri populacijah evropskega porekla in japonske narodnosti.

Pogostnost alela HLA-A*3101 se pri različnih etničnih populacijah močno razlikuje. Prevalenca alela HLA-A*3101 je med 2 in 5 % pri evropski populaciji in približno 10 % pri populaciji japonske narodnosti.

Prisotnost alela HLA-A*3101 lahko poveča tveganje za kožne reakcije, ki jih povzroči karbamazepin (običajno manj resne) od 5,0 % pri splošni populaciji do 26,0 % pri potomcih evropskega porekla, medtem ko lahko njegova odsotnost tveganje zmanjša s 5,0 % na 3,8 %.

Ni dovolj podatkov, ki bi podprli priporočilo za presejalni pregled za HLA-A*3101 pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami.

Pri bolnikih evropskega ali japonskega porekla, za katere je znano, da so pozitivni za alel HLA-A*3101, je mogoče o uporabi eslikarbazepinacetata razmisliti, če so pričakovane koristi večje od tveganj.

Hiponatriemija

Pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Zebinix, se je kot neželeni učinek pojavila hiponatriemija. Hiponatriemija je v večini primerov asimptomatska, vendar jo lahko spremljajo tudi klinični simptomi, kot so poslabšanje epileptičnih napadov, zmedenost in zmanjšana zavest. Pogostnost hiponatriemije se je z večanjem odmerka eslikarbazepinacetata povečala. Pri bolnikih z obstoječo boleznijo ledvic, ki vodi v hiponatriemijo, ali pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko sama povzročajo hiponatriemijo (npr. diuretiki, dezmopresin, karbamazepin), je treba pred zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom in med njim preveriti raven natrija. Raven natrija je treba preveriti tudi, če se pojavijo klinični znaki hiponatriemije. Poleg tega je treba raven natrija določiti tudi pri rutinskih laboratorijskih preiskavah. Če se pojavi klinično pomembna hiponatriemija, je treba uporabo eslikarbazepinacetata prekiniti.

Interval PR

V kliničnih študijah z eslikarbazepinacetatom so opazili podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z boleznimi (npr. nizke ravni tiroksina, motnje srčne prevodnosti), povezanimi s podaljšanjem intervala PR, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da so povezana s podaljšanjem intervala PR, morate biti previdni.

Ledvična okvara

Pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro je potrebna previdnost, odmerki pa je treba prilagoditi glede na kreatininski očistek (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih je $CL_{CR} < 30$ ml/min, uporaba ni priporočena zaradi nezadostnih podatkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je kliničnih podatkov malo, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa farmakokinetičnih in kliničnih podatkov ni, zato je treba pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro eslikarbazepinacetat uporabljati previdno, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pa njegova uporaba ni priporočena.

Zdravilo Zebinix peroralna suspenzija vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218), ki lahko povzroči alergijske reakcije (možno tudi zakasnjene), in sulfite, ki lahko redko povzročijo preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin, ki se večinoma izloča z glukuronidacijo. Eslikarbazepin je *in vitro* šibek spodbujevalec encima CYP3A4 in UDP-glukuroniltransferaz. Izkazalo se je, da ima eslikarbazepin *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem prek sistema CYP3A4 (npr. simvastatin). Zato bo pri sočasni uporabi z eslikarbazepinacetatom morda treba povečati odmerek zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Eslikarbazepin ima morda *in vivo* spodbujevalni učinek na presnovo zdravil, ki se izločajo predvsem s konjugacijo z UDP-glukuroniltransferazami. Ob začetku ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Zebinix, ali pri spreminjanju njegovega odmerka, lahko doseganje nove ravni encimske aktivnosti traja 2 do 3 tedne. Ta časovni zamik je treba upoštevati, kadar se zdravilo Zebinix uporablja tik pred drugimi zdravili, pri katerih je ob sočasni uporabi z zdravilom Zebinix treba prilagoditi odmerek, ali v kombinaciji z njimi. Eslikarbazepin zavira delovanje CYP2C19, zato lahko pride do interakcij pri

sočasni uporabi velikih odmerkov eslikarbazepinacetata in zdravil, ki jih večinoma presnavlja CYP2C19 (npr. fenitoin).

Interakcije z drugimi antiepileptiki

Karbamazepin

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno ter karbamazepina v odmerku 400 mg dvakrat dnevno povzročila povprečno 32-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, kar je najverjetneje posledica indukcije glukuronidacije. Spremembe v izpostavljenosti karbamazepinu ali njegovemu presnovku karbamazepin-epoksidu pa niso zaznali. Glede na odziv posameznega bolnika bo morda treba odmerek eslikarbazepinacetata povečati, kadar se ga uporablja sočasno z karbamazepinom. Izsledki kliničnih študij pri bolnikih kažejo, da sočasno zdravljenje zveča tveganje za naslednje neželene učinke: diplopija, nenormalna koordinacija in omotica. Tveganja za zvečanje pojavnosti drugih specifičnih neželenih učinkov zaradi sočasne uporabe karbamazepina in eslikarbazepinacetata ni mogoče izključiti.

Fenitoin

V študiji pri zdravih osebah je sočasna uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in fenitoina povzročila povprečno 31- do 33-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku eslikarbazepinu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije glukuronidacije, in povprečno 31- do 35-odstotno povečanje izpostavljenosti fenitoinu, ki je najverjetneje bilo posledica zaviranja CYP2C19. Glede na odziv posameznika bo morda treba odmerek eslikarbazepinacetata povečati in odmerek fenitoina zmanjšati.

Lamotrigin

Glavna presnovna pot eslikarbazepina in lamotrigina je glukuronidacija, zato bi lahko pričakovali interakcije. V študiji pri zdravih osebah, ki so prejemale 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan, so opazili majhno povprečno farmakokinetično interakcijo (izpostavljenost lamotriginu se je povečala za 15 %) med eslikarbazepinacetatom in lamotriginom, zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar je lahko zaradi velikih razlik med posamezniki ta učinek pri nekaterih posameznih klinično pomemben.

Topiramata

V študiji pri zdravih osebah sočasne uporabe 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in topiramata ni povzročila pomembne spremembe v izpostavljenosti eslikarbazepinu, vendar so ugotovili 18-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti topiramatu, ki je najverjetneje bilo rezultat zmanjšane biološke uporabnosti topiramata. Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Valproat in levetiracetam

Analiza populacijske farmakokinetike v študijah III. faze pri odraslih bolnikih z epilepsijo je pokazala, da sočasno dajanje valproata ali levetiracetama ne vpliva na izpostavljenost eslikarbazepinu, vendar to ni bilo potrjeno z običajnimi študijami interakcij.

Okskarbazepin

Sočasna uporaba eslikarbazepinacetata z okskarbazepinom ni priporočljiva, saj lahko povzroči preveliko izpostavljenost aktivnim presnovkom.

Druga zdravila

Peroralna kontracepcijska sredstva

Pri uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, je prišlo do povprečnega 37-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti levonorgestrelu in 42-odstotnega zmanjšanja sistemske izpostavljenosti etinilestradiolu, ki je najverjetneje bilo posledica indukcije CYP3A4. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Zebinix in do konca trenutnega menstrualnega cikla po prekinitvi zdravljenja uporabljati ustrezno kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Simvastatin

Študija pri zdravih preskušancih je pokazala povprečno 50-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti simvastatinu pri sočasnem dajanju eslikarbazepinacetata v odmerku 800 mg enkrat dnevno, kar je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4. Morda bo treba odmerek simvastatina povečati, kadar se ga uporablja sočasno z eslikarbazepinacetatom.

Rosuvastatin

Pri sočasni uporabi z eslikarbazepinacetatom v odmerku 1.200 mg enkrat dnevno je prišlo do povprečnega znižanja sistemske izpostavljenosti za 36–39 % pri zdravih preskušancih. Mehanizem tega znižanja ni znan, možno pa je, da je posledica same motnje v delovanju transporterjev za rosuvastatin ali pa v kombinaciji z indukcijo presnove rosuvastatina. Ker je povezava med izpostavljenostjo in delovanjem zdravila nejasna, se priporoča spremljanje odziva na zdravljenje (npr. kontrola koncentracije holesterola v krvi).

Varfarin

Pri sočasni uporabi 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan in varfarina so opazili majhno (23-odstotno), vendar statistično pomembno zmanjšanje izpostavljenosti S-varfarinu. Učinka na farmakokinetiko R-varfarina ali na koagulacijo ni bilo. Vendar je zaradi velikih razlik med posamezniki pri interakcijah potrebna posebna pozornost pri spremljanju vrednosti INR v prvih tednih po začetku ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z varfarinom in eslikarbazepinacetatom.

Digoksin

Študija pri zdravih osebah je pokazala, da uporaba 1.200 mg eslikarbazepinacetata enkrat na dan nima učinka na farmakokinetiko digoksina, kar kaže na to, da eslikarbazepinacetat nima učinka na transportni P-glikoprotein.

Zaviralci monoamin-oksidge (zaviralci MAO)

Na podlagi strukturne povezave med eslikarbazepinacetatom in tricikličnimi antidepresivi so interakcije med eslikarbazepinacetatom in zaviralci MAO teoretično mogoče.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganja, povezana z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Raziskave so pokazale, da je pri potomcih žensk z epilepsijo, ki uporabljajo antiepileptik, razširjenost malformacij dve- do trikrat večja kot pri splošni populaciji, kjer je 3-odstotna. Najpogostejše okvare so razcepljena ustnica, kardiovaskularne malformacije in okvare nevrnalne cevi. Vse ženske v rodni dobi, ki jemljejo antiepileptik, še zlasti ženske, ki načrtujejo zanositev, in nosečnice, morajo dobiti nasvet zdravnika specialista v zvezi z možnim tveganjem za plod, ki ga predstavljajo tako epileptični napadi kot tudi antiepileptik. Treba se je izogibati nenadni prekinitvi zdravljenja z antiepileptikom, saj bi sicer lahko prišlo do epileptičnih napadov z resnimi posledicami za žensko in za nerojenega otroka. Kadar je možno, je treba pri zdravljenju epilepsije med nosečnostjo dati prednost monoterapiji, saj je zdravljenje z več antiepileptiki lahko povezano z večjim tveganjem za kongenitalne malformacije kot monoterapija, odvisno od uporabljenih antiepileptikov.

Pri otrocih mater z epilepsijo, ki so uporabljale antiepileptik, so opazili nevrološko-razvojne motnje. Podatkov o tem tveganju pri eslikarbazepinacetatu ni na voljo.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom. Eslikarbazepinacetat ima neželjeno medsebojno delovanje s peroralnimi kontraceptivi. Med zdravljenjem in do konca trenutnega menstrualnega cikla po koncu zdravljenja je zato treba uporabljati drugo, učinkovito in varno kontracepcijsko metodo. Ženskam v rodni dobi je

treba svetovati glede uporabe drugih učinkovitih kontracepcijskih metod. Treba je uporabiti vsaj eno učinkovito kontracepcijsko metodo (na primer maternični vložek) ali dve komplementarni kontracepcijski metodi, ki vključujeta tudi pregradno metodo. V vsakem primeru je treba pri izbiri kontracepcijske metode oceniti osebne okoliščine, tako da se bolnico vključi v pogovor.

Tveganja, povezana z eslikarbazepinacetatom

Podatki o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte Plodnost, poglavje 5.3). Tveganje pri človeku (vključno z večjimi kongenitalnimi malformacijami, nevrološko-razvojnimi motnjami in drugimi vplivi na sposobnost razmnoževanja) ni znano.

Eslikarbazepinacetata ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če se po skrbnem razmisleku o drugih primernih možnosti zdravljenja oceni, da korist zdravljenja odtehta tveganje.

Če ženska, ki prejema eslikarbazepinacetat, zanosi ali če načrtuje zanositev, je treba uporabo zdravila Zebinix znova pozorno oceniti. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti najmanjše učinkovite odmerke in samostojno zdravljenje, vsaj v prvih treh mesecih nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnostjo povečanega tveganja za malformacije in jim dati priložnost za prenatalne presejalne preglede.

Spremljanje in preventiva

Antiepileptiki lahko prispevajo k pomanjkanju folne kisline, ki je lahko možen prispevajoči vzrok fetalnih nenormalnosti. Pred nosečnostjo in med njo je priporočljivo dajati nadomestke folne kisline. Učinkovitost te nadomestne terapije ni dokazana, zato se lahko posebna antenatalna diagnostika ponudi tudi ženskam, ki uporabljajo nadomestno zdravljenje s folno kislino.

Pri novorojencu

Pri novorojencih so poročali o motnjah strjevanja krvi, ki so jih povzročili antiepileptiki. V zadnjih nekaj tednih nosečnosti in novorojencu je treba preventivno dajati vitamin K1.

Dojenje

Ni znano, ali se eslikarbazepinacetat/presnovki izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se eslikarbazepin izloča v mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem z eslikarbazepinacetatom dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o učinkih eslikarbazepinacetata na plodnost pri ljudeh ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost po zdravljenju z eslikarbazepinacetatom (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zebinix ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo omotica, somnolenca ali motnje vida, zlasti ob začetku zdravljenja. Zato je treba bolnike obvestiti, da so lahko njihove fizične in/ali mentalne sposobnosti, ki so potrebne za upravljanje strojev ali vožnjo, zmanjšane, in jim priporočiti, da se tem dejavnostim izogibajo, dokler se ne ugotovi, da ni vpliva na njihovo zmožnost opravljanja teh dejavnosti.

4.8 Neželene učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah (dodatno zdravljenje in monoterapija) so z eslikarbazepinacetatom zdravili 2.434 bolnikov s parcialnimi epileptičnimi napadi (1.983 odraslih bolnikov in 451 pediatričnih bolnikov), od katerih je 51 % imelo neželene učinke.

Neželeni učinki so bili navadno blagi do zmerni, pojavljali pa so se predvsem v prvih tednih zdravljenja z eslikarbazepinacetatom.

Tveganja, ki so jih ugotovili za zdravilo Zebinix, so pretežno od odmerka odvisni neželeni učinki, ki so značilni za to skupino zdravil. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v s placebom kontroliranih študijah dodatnega zdravljenja pri odraslih bolnikih z epilepsijo in v z aktivnim zdravilom kontrolirani študiji monoterapije, kjer so primerjali eslikarbazepinacetat s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, so bili omotica, zaspanost, glavobol in navzea. Pogostnost večine neželenih učinkov je bila < 3 % pri preskušancih v kateri koli terapevtski skupini.

V obdobju trženja so pri zdravljenju z zdravilom Zebinix poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS)/toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici so prikazani z eslikarbazepinacetatom povezani neželeni učinki v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Zaradi zdravljenja nastali neželeni učinki, povezani z zdravilom Zebinix, v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje		hiponatremija, zmanjšan apetit	neravnovesje elektrolitov, dehidracija, hipokloremija	sindrom, podoben sindromu neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, z znaki in simptomi letargije, navzee, omotice, zmanjšane osmolalnosti seruma (krvi), bruhanja, glavobola, stanja zmedenosti ali drugih nevroloških znakov in simptomov

Psihiatrične motnje		insomnija	psihotična motnja, apatija, depresija, živčnost, agitacija, razdražljivost, motnje pozornosti/hiperaktivnost, stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja, jok, psihomotorična retardacija, anksioznost	
Bolezni živčevja	omotica, somnolenca	glavobol, motnje pozornosti, tremor, ataksija, motnje ravnotežja	nenormalna koordinacija, motnje spomina, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, disestezija, distonija, letargija, parozmija, cerebralni sindrom, napadi, periferna nevropatija, nistagmus, motnje govora, disartrija, pekoč občutek, parestezija, migrena	
Očesne bolezni		diplopija, zamegljen vid	poslabšanje vida, oscilopsija, motnje binokularnega gibanja oči, očesna hiperemija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica	hipoakuzija, tinitus	
Srčne bolezni			palpitacije, bradikardija	
Žilne bolezni			hipertenzija (vključno s hipertenzivno krizo), hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zardevanje, hladne okončine	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			epistaksa, bolečina v prsnem košu	
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje, diareja	zaprtost, dispepsija, gastritis, bolečine v trebuhu, suha usta, neprijeten občutek v trebuhu, abdominalna distenzija, gingivitis, melena, zobobol	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolezni jeter	

Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	alopecija, suha koža, hiperhidroza, eritem, bolezni kože, pruritus, alergijski dermatitis	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, angioedem, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, motnje v presnovi kosti, mišična šibkost, bolečina v okončinah	
Bolezni sečil			okužba sečil	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, motnje pri hoji, astenija	slabotnost, mrzlica, periferni edem	
Preiskave		povečana telesna masa	znižan krvni tlak, zmanjšana telesna masa, zvišan krvni tlak, znižan natrij v krvi, znižana raven kloridov v krvi, zvišana raven osteokalcina, znižan hematokrit, znižan hemoglobin, zvišani jetrni encimi	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			toksičnost zdravila, padci, toplotne opekline	

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni živčevja in očesne bolezni

Pri bolnikih, ki so v študijah, nadzorovanih s placebom, sočasno prejeli karbamazepin in eslikarbazepinacetat, so opazili naslednje neželene učinke: diplopija (11,4 % oseb, ki so sočasno prejemale karbamazepin, 2,4 % oseb, ki niso sočasno prejemale karbamazepina), nenormalna koordinacija (6,7 % pri sočasni uporabi karbamazepina, 2,7 % brez sočasne uporabe karbamazepina), in omotica (30,0 % pri sočasni uporabi karbamazepina, 11,5 % brez sočasne uporabe karbamazepina), glejte poglavje 4.5.

Interval PR

Uporaba eslikarbazepinacetata je povezana s podaljšanjem intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s podaljšanjem intervala PR (npr. AV-blok, sinkopa in bradikardija).

Neželeni učinki, značilni za to skupino zdravil

Redki neželeni učinki, kot so depresija kostnega mozga, anafilaktične reakcije, sistemski erimatozni lupus ali hude srčne aritmije, se med študijami, nadzorovanimi s placebom programa zdravljenja epilepsije z eslikarbazepinacetatom, niso pojavile. Vendar so o njih poročali pri okskarbazepinu. Zato njihovega pojava po zdravljenju z zdravilom eslikarbazepinacetatom ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s strukturno sorodnima antiepileptikoma karbamazepinom in okskarbazepinom, so poročali o zmanjšanju mineralne gostote kosti, osteopeniji, osteoporozi in zlomih. Mehanizem vpliva na presnovo kosti še ni opredeljen.

Pediatrična populacija

V študijah, nadzorovanih s placebom, v katere so bili vključeni bolniki, stari od 2 do 18 let s parcialnimi napadi (238 bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 189 s placebom), je 35,7 % bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 19 % bolnikov, zdravljenih s placebom, imelo neželene učinke. Najpogostejši neželeni učinki v skupini, zdravljeni z eslikarbazepinacetatom, so bili diplopija (5,0 %), somnolenca (8,0 %) in bruhanje (4,6 %).

Profil neželenih učinkov eslikarbazepinacetata je na splošno podoben v vseh starostnih skupinah. V starostni skupini od 6 do 11 let so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri več kot dveh bolnikih, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, diplopija (9,5 %), somnolenca (7,4 %), omotičnost (6,3 %), konvulzija (6,3 %) in navzea (3,2 %); v starostni skupini od 12 do 18 let pa somnolenca (7,4 %), bruhanje (4,2 %), diplopija (3,2 %) in utrujenost (3,2 %). Varnost zdravila Zebinix pri otrocih, starih 6 let ali manj, ni bila ugotovljena.

Varnostni profil eslikarbazepinacetata je bil na splošno podoben med odraslimi in pediatričnimi bolniki, razen agitacije (pogosti, 1,3 %) in bolečine v trebuhu (pogosti, 2,1 %), ki sta bili pri otrocih pogostejši kot pri odraslih. Omotica, somnolenca, vrtoglavica, astenija, motnje pri hoji, tremor, ataksija, motnje ravnotežja, zamegljen vid, driska, izpuščaj in hiponatriemija so bili pri otrocih manj pogosti kot pri odraslih. O alergijskem dermatitisu (občasen, 0,8 %) so poročali le pri pediatrični populaciji.

Podatki o dolgoročni varnosti pri pediatrični populaciji, pridobljeni v nezaslepljenih podaljšanih obdobjih študije III. faze, so bili skladni z znanim varnostnim profilom zdravila. Novih ugotovitev, ki bi vzbujale pomisleke, ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi, ki jih opazimo pri prevelikem odmerjanju eslikarbazepinacetata, so primarno povezani s simptomi osrednjega živčevja (npr. vse vrste epileptičnih napadov, epileptični status) in srčnimi boleznimi (npr. srčna aritmija). Znanega specifičnega antidota ni. Po potrebi je treba uporabiti simptomatsko in podporno zdravljenje. Če je nujno, se lahko presnovki eslikarbazepinacetata učinkovito odstranijo s hemodializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, derivati karboksamida, oznaka ATC: N03AF04

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizmi delovanja eslikarbazepinacetata niso znani. Vendar elektrofiziološke študije in vitro kažejo, da eslikarbazepinacetat in njegovi presnovki stabilizirajo neaktivirano stanje natrijevih

napetostnih kanalčkov, pri čemer preprečujejo, da bi se vrnil v aktivirano stanje in posledično preprečujejo ponavljajoče se sprožanje nevronov.

Farmakodinamični učinki

V nekliničnih modelih, s katerimi je mogoče napovedati učinkovitost antiepileptikov pri človeku, so eslikarbazepinacetat in njegovi aktivni presnovki preprečili razvoj epileptičnih napadov. Pri človeku se farmakološka aktivnost eslikarbazepinacetata kaže predvsem skozi aktivni presnovek eslikarbazepin.

Klinična učinkovitost

Odrasla populacija

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot dodatno zdravljenje so pokazali v štirih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah III. faze pri 1.703 randomiziranih odraslih bolnikih s parcialno epilepsijo, ki se odziva na zdravljenje z enim do tremi antiepileptiki. Okskarbazepin in felbammat v teh študijah nista bila dovoljena kot sočasno zdravljenje. Eslikarbazepinacetat so preizkusili pri odmerkih 400 mg (samo v študijah 301 in 302), 800 mg in 1.200 mg enkrat na dan. Eslikarbazepinacetat pri odmerku 800 mg enkrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan je bil bistveno učinkovitejši od placeba pri zmanjšanju pogostnosti epileptičnih napadov v 12-tedenskem vzdrževalnem obdobju. Odstotek bolnikov, pri katerih je prišlo do ≥ 50 -odstotnega zmanjšanja (1.581 analiziranih) pogostnosti epileptičnih napadov v študijah III. faze, je 19,3 % za placebo, 20,8 % za eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % za eslikarbazepinacetat 800 mg in 35,3 % za eslikarbazepinacetat 1.200 mg na dan.

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot monoterapije so dokazali v dvojno slepi, z aktivno učinkovino (karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem) kontrolirani študiji, v katero je bilo zajetih 815 randomiziranih odraslih bolnikov z na novo diagnosticiranimi parcialnimi epileptičnimi napadi. Eslikarbazepinacetat so preskušali v odmerkih 800 mg, 1.200 mg in 1.600 mg z odmerjanjem enkrat na dan. Odmerki aktivnega primerjalnega zdravila, karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem, so bili 200 mg, 400 mg in 600 mg z odmerjanjem dvakrat na dan. Vsi preskušanci so bili randomizirani v skupino z najnižjo ravno odmerka, in le če je prišlo do epileptičnega napada, so bili razporejeni v skupino z naslednjo ravno odmerka. Od 815 randomiziranih bolnikov je bil 401 bolnik zdravljen z eslikarbazepinacetatom enkrat na dan [271 bolnikov (67,6 %) je ostalo pri odmerku 800 mg, 70 bolnikov (17,5 %) je ostalo pri odmerku 1.200 mg in 60 bolnikov (15,0 %) je bilo zdravljenih z odmerkom 1.600 mg]. V primarni analizi učinkovitosti, v kateri so tiste, ki so opustili zdravljenje, obravnavali kot neodzivne, je bilo v 26-tedenskem obdobju ocenjevanja v skupini z eslikarbazepinacetatom 71,1 % preskušancev ocenjenih, da nimajo epileptičnih napadov, v skupini s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem pa 75,6 % (povprečna razlika v tveganju -4,28 %, 95-% interval zaupanja: [-10,30; 1,74]). Učinek zdravljenja, ki so ga opazili v 26-tedenskem obdobju ocenjevanja, se je ohranil skozi obdobje enega leta zdravljenja, pri čemer je bilo 64,7 % bolnikov, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom, in 70,3 % bolnikov, zdravljenih s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem, ocenjenih, da nimajo epileptičnih napadov (povprečna razlika v tveganju -5,46 %, 95-% interval zaupanja: [-11,88; 0,97]). V analizi neuspešnosti zdravljenja (tveganje za epileptični napad) na osnovi analize časa, ki je pretekel do dogodka (Kaplan-Meierjeva analiza in Coxova regresija), je bila ocena tveganja za epileptični napad po Kaplan-Meierjevi metodi ob zaključku evalvacijskega obdobja 0,06 za karbamazepin in 0,12 za eslikarbazepinacetat, ob preteku enega leta pa se je tveganje dodatno zvišalo na 0,11 za karbamazepin in 0,19 za eslikarbazepinacetat ($p = 0,0002$).

Po enem letu je bila verjetnost, da preskušanec izstopi iz študije zaradi neželenih učinkov ali pomanjkanja učinkovitosti, 0,26 za eslikarbazepinacetat in 0,21 za karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem.

Učinkovitost eslikarbazepinacetata kot prehoda na monoterapijo so ocenili v 2 dvojno slepih, randomiziranih kontroliranih študijah pri 365 odraslih bolnikih s parcialnimi epileptičnimi napadi. Eslikarbazepinacetat so preskušali v odmerkih 1.200 mg in 1.600 mg z odmerjanjem enkrat na dan.

Deleži preskušancev brez napadov v celotnem 10-tedenskem obdobju monoterapije so bili 7,6 % (1.600 mg) in 8,3 % (1.200 mg) v eni študiji ter 10,0 % (1.600 mg) in 7,4 % (1.200 mg) v drugi študiji.

Starejša populacija

Varnost in učinkovitost eslikarbazepinacetata kot dodatnega zdravljenja pri parcialnih epileptičnih napadih pri starejših bolnikih so ocenili v eni nenadzorovani študiji, ki je trajala 26 tednov, z 72 starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let). Podatki kažejo, da je incidenca neželenih učinkov v tej populaciji (65,3 %) podobna kot pri splošni populaciji, vključeni v dvojno slepe študije o epilepsiji (66,8 %). Najpogostejši posamični neželeni učinki so bili omotica (12,5 % oseb), somnolenca (9,7 %), utrujenost (8,3 %), konvulzije (8,3 %), hiponatriemija (8,3 %), nazofaringitis (6,9 %) in okužba zgornjih dihal (5,6 %). Skupaj 50 od 72 oseb, ki so študijo začele, je 26-tedensko obdobje zdravljenja zaključilo, kar ustreza stopnji zadržanja 69,4 % (glejte poglavje 4.2 za podatke o uporabi pri starejših). Podatkov pri starejši populaciji na monoterapiji kot režimu zdravljenja je malo. V študiji monoterapije je bilo z eslikarbazepinacetatom zdravljenih le nekaj preskušancev, starejših od 65 let ($N = 27$).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost eslikarbazepinacetata kot dodatnega zdravljenja pri otrocih s parcialno epilepsijo so ocenili v eni študiji faze II pri otrocih, starih od 6 do 16 let ($N = 123$) in eni študiji faze III pri otrocih, starih od 2 do 18 let ($N = 304$). Obe študiji sta bili dvojno slepi in nadzorovani s placebom, z obdobjem vzdrževanja 8 tednov (študija 208) oz. 12 tednov (študija 305). Študija 208 je zajemala 2 dodatni poznejši dolgotrajni nezaslepljeni podaljšani obdobji (1 leto v II. delu in 2 leti v III. delu) in študija 305 je zajemala 4 poznejša dolgotrajna nezaslepljena podaljšana obdobja (1 leto v II., III. in IV. delu ter 2 leti v V. delu). Eslikarbazepinacetat so testirali v odmerku 20 in 30 mg/kg/dan, do največ 1.200 mg/dan. Ciljni odmerek je bile 30 mg/kg/dan v študiji 208 in 20 mg/kg/dan v študiji 305. Odmerke je bilo možno prilagajati na podlagi prenašanja in odziva na zdravljenje.

V dvojno slepem obdobju študije faze II je bila ocenitev učinkovitosti sekundarni cilj. Povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov (LS) v standardizirani pogostnosti napadov od izhodišča do vzdrževalnega obdobja je bilo značilno ($p < 0,001$) večje z eslikarbazepinacetatom (-34,8 %) v primerjavi s placebom (-13,8 %). Dvainštirideset bolnikov (50,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi z 10 bolniki (25,0 %) v skupini s placebom je bilo odzivnih (≥ 50 -% zmanjšanje standardizirane pogostnosti napadov), kar je povzročilo značilno razliko ($p = 0,009$).

V dvojno slepem obdobju študije faze III je bilo povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov v standardizirani pogostnosti napadov z eslikarbazepinacetatom (-18,1 % glede na izhodišče) drugačno kot za placebo (-8,6 % glede na izhodišče), a ne statistično značilno ($p = 0,2490$). Enainštirideset bolnikov (30,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi s 40 bolniki (31,0 %) v skupini s placebom je bilo odzivnih (≥ 50 % zmanjšanje standardizirane pogostnosti napadov), kar je povzročilo ne-značilno razliko ($p = 0,9017$). Analize podskupin *post-hoc* za študijo faze III so izvedli stratificirano po starosti in nad 6 let ter za odmerek. Pri otrocih, starih nad 6 let, je bilo odzivnih 36 bolnikov (35,0 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi z 29 bolniki (30,2 %) v skupini s placebom ($p = 0,4759$), in povprečno zmanjšanje najmanjših kvadratov v standardizirani pogostnosti napadov je bilo večje v skupini z eslikarbazepinacetatom v primerjavi s placebom (-24,4 % v primerjavi z -10,5 %); vendar razlika 13,9 % ni bila statistično značilna ($p = 0,1040$). Skupaj 39 % bolnikov v študiji 305 je bilo titriranih do največjega možnega odmerka (30 mg/kg/dan). Med njimi je bilo po izključitvi bolnikov, starih 6 let ali manj, odzivnih 14 (48,3 %) in 11 (30,6 %) v skupini z eslikarbazepinacetatom oz. v skupini s placebom ($p = 0,1514$). Čeprav je bila robustnost teh *post-hoc* analiz podskupin omejena, podatki kažejo na od starosti in odmerka odvisno zvečanje učinkovitosti.

V poznejšem 1-letnem nezaslepljenem podaljšanem obdobju (II. del) študije III. faze (nabor ITT $N = 225$) je bila skupna stopnja odziva 46,7 % (ki je enakomerno naraščala od 44,9 % (1.-4. teden) do 57,5 % (> 40. teden)). Skupna mediana standardizirana pogostnost epileptičnih napadov je bila 6,1 (ki se je znižala s 7,0 (1.-4. teden) na 4,0 (> 40. teden), kar pomeni mediano relativno spremembo -46,7 % v primerjavi z izhodiščnim obdobjem). Mediana relativna sprememba je bila večja v skupini, ki je prej

prejemala placebo (-51,4 %), kot v skupini, ki je prej prejemale eslikarbazepinacetat (-40,4 %). Delež bolnikov s poslabšanjem (povečanjem ≥ 25 %) v primerjavi z izhodiščem je bil 14,2 %.

V poznejših 3 nezaslepljenih podaljšanih obdobjih (nabor ITT N = 148) je bila splošna stopnja odziva 26,6 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V (tj. zadnjimi 4 tedni II. dela). Skupna mediana standardizirana pogostnost epileptičnih napadov je bila 2,4 (kar pomeni mediano relativno spremembo -22,9 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V). Splošno mediano relativno zmanjšanje v I. delu je bilo večje pri bolnikih, zdravljenih z eslikarbazepinacetatom (-25,8 %), kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom (-16,4 %). Skupni delež bolnikov s poslabšanjem (povečanjem ≥ 25 %) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo delov III do V je bil 25,7 %.

Od 183 bolnikov, ki so dokončali I. in II. del študije, je bilo 152 bolnikov vključenih v III. del. Od teh je 65 bolnikov prejelo eslikarbazepinacetat in 87 bolnikov placebo v dvojno slepem delu študije. 14 bolnikov (9,2 %) je dokončalo nezaslepljeno zdravljenje z eslikarbazepinacetatom do vključno V. dela. Najpogostejši razlog za izstop v katerem koli delu študije je bila zahteva sponzorja (30 bolnikov v III. delu [19,7 % bolnikov, ki so vstopili v III. del], 9 bolnikov v IV. delu [9,6 % bolnikov, ki so vstopili v IV. del] in 43 bolnikov v V. delu [64,2 % bolnikov, ki so vstopili v V. del]).

Ob upoštevanju omejitev nekontroliranih podatkov iz nezaslepljenega dela velja, da se je dolgoročni odziv na eslikarbazepinacetat v nezaslepljenih delih študije na splošno ohranil.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zebinix za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje epilepsije z napadi parcialnega izvora (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Eslikarbazepinacetat se v veliki meri spremeni v eslikarbazepin. Po peroralni uporabi ostajajo ravni eslikarbazepinacetata v plazmi ponavadi pod mejo določljivosti. Vrednost C_{max} eslikarbazepina se ponavadi doseže 2 do 3 ure po odmerku (t_{max}). Količina presnovkov, ki so jih zaznali v urinu, je ustrezala več kot 90 % odmerka eslikarbazepinacetata, zato biološko uporabnost lahko štejemo za veliko.

Porazdelitev

Sorazmerno malo eslikarbazepina se veže na beljakovine v plazmi (< 40 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Študije *in vitro* so pokazale, da prisotnost varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida ne vpliva bistveno na vezavo na beljakovine v plazmi. Prisotnost eslikarbazepina ni bistveno vplivala na vezavo varfarina, diazepama, digoksina, fenitoina in tolbutamida.

Biotransformacija

Eslikarbazepinacetat se s hidrolitično presnovo prvega prehoda skozi jetra hitro in v veliki meri biološko transformira v glavni aktivni presnovek, eslikarbazepin. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene po 4 do 5 dneh odmerjanja enkrat na dan, kar je skladno z učinkovitim razpolovnim časom 20–24 h. V študijah pri zdravih osebah je bil razpolovni čas eslikarbazepina 10–20 h, pri odraslih bolnikih z epilepsijo pa 13–20 h. Manj pomembni presnovki v plazmi so R-likarbazepin in okskarbazepin, za katera so ugotovili, da sta aktivna, ter konjugati glukuronske kisline z eslikarbazepinacetatom, eslikarbazepinom, R-likarbazepinom in okskarbazepinom.

Eslikarbazepinacetat ne vpliva na lastno presnovo ali na svoj očistek.

Eslikarbazepin je šibak induktor encima CYP3A4 in ima zaviralno delujoče na CYP2C19 (kot je navedeno v poglavju 4.5).

V študijah z eslikarbazepinom na svežih hepatocitih človeka so opazili blago indukcijo glukuronidacije, pri kateri sodeluje UGT1A1.

Izločanje

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice, v nespremenjeni obliki in kot glukuronidni konjugat. Eslikarbazepin in njegov glukuronid tvorita skupaj več kot 90 % vseh presnovkov, ki se izločajo z urinom, približno dve tretjini v nespremenjeni obliki in ena tretjina kot glukuronidni konjugat.

Linearnost / Nelinearnost

V razponu od 400 do 1.200 mg je farmakokinetika eslikarbazepinacetata linearna in odvisna od odmerka pri zdravih osebah in pri bolnikih.

Starejši bolniki (starejši od 65 let)

Farmakokinetični profil eslikarbazepinacetata je nespremenjen pri starejših bolnikih s kreatininskim očistkom > 60 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Presnovki eslikarbazepinacetata se izločajo iz sistemskega obtoka predvsem skozi ledvice. Študija pri odraslih bolnikih z blago do hudo ledvično okvaro je pokazala, da je očistek odvisen od delovanja ledvic. Pri bolnikih, odraslih in otrocih, starih nad 6 let, s kreatininskim očistkom < 60 ml/min, je med zdravljenjem z zdravilom Zebinix priporočeno prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Pri otrocih, starih od 2 do 6 let, se uporaba eslikarbazepinacetata ne priporoča. V tej starosti intrinzična dejavnost procesa izločanja še ni dozorela.

Presnovke eslikarbazepinacetata lahko iz plazme odstranimo s hemodializo.

Jetrna okvara

Po večkratnih peroralnih odmerkih so pri zdravih osebah in pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro ocenili farmakokinetiko in presnovo eslikarbazepinacetata. Zmerna jetrna okvara ni vplivala na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro farmakokinetike eslikarbazepinacetata niso ocenili.

Spol

Študije pri zdravih osebah in bolnikih so pokazale, da spol ne vpliva na farmakokinetiko eslikarbazepinacetata.

Pediatrična populacija

Podobno kot pri odraslih se eslikarbazepinacetat obširno pretvori v eslikarbazepin. Ravni eslikarbazepinacetata v plazmi po peroralni uporabi običajno ostanejo pod ravniyo kvantifikacije. C_{max} eslikarbazepina nastopi 2 do 3 ure po odmerku (t_{max}).

Pokazalo se je, da ima telesna masa učinek na razdelitveni volumen in očistek. Tudi vloge starosti, neodvisno od telesne mase, na očistek eslikarbazepinacetata ni bilo možno izključiti, zlasti ne v najmlajši starostni skupini (2 do 6 let).

Otroci, stari 6 ali manj let

Populacijska farmakokinetika kaže, da so v podskupini otrok, starih od 2 do 6 let, potrebni odmerki 27,5 mg/kg/dan in 40 mg/kg/dan, da se dosežejo izpostavljenosti, enakovredne terapevtskim odmerkom 20 in 30 mg/kg/dan pri otrocih, starih več kot 6 let.

Otroci, stari več kot 6 let

Populacijska farmakokinetika kaže, da so primerljivo izpostavljenost eslikarbazepinu opazili pri odmerkih eslikarbazepinacetata med 20 in 30 mg/kg/dan pri otrocih, starih več kot 6 let, ter pri 800 mg in 1200 mg enkrat dnevno pri odraslih (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah pri živalih, so se pojavili pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile znatno nižje kot klinične ravni izpostavljenosti eslikarbazepinu (glavnemu in farmakološko aktivnemu presnovku eslikarbazepinacetata). Zato glede na primerjalno izpostavljenost meje varnosti niso bile ugotovljene.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah so opazili znake nefrotoksičnosti, vendar jih v študijah pri miših in psih niso opazili, kar je skladno s poslabšanjem spontane kronične progresivne nefropatije pri tej živalski vrsti.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših in podganah so opazili centrilobularno hipertrofijo jeter, v študijah kancerogenosti pri miših pa so opazili zvečano pogostnost jetrnih tumorjev; te ugotovitve so skladne z indukcijo mikrosomskih encimov v jetrih, kar je učinek, ki ga pri bolnikih, ki so prejeli eslikarbazepinacetat, niso opazili.

Študije pri mladih živalih

V študijah pri ponavljajočih odmerkih pri mladih psih je bil profil toksičnosti primerljiv s tistim, ki so ga opazili pri odraslih živalih. V 10-mesečni študiji so pri velikih odmerkih in stopnjah izpostavljenosti, manjših od kliničnih stopenj izpostavljenosti eslikarbazepinu pri otrocih, pri samicah opazili zmanjšanje vsebnosti kostnih mineralov, kostnega predela in/ali mineralne gostote kosti v ledvenih vretencih in/ali stegenici.

Študije genotoksičnosti z eslikarbazepinacetatom ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganjih samicah so opazili vpliv na plodnost; zmanjšanje implantacij in živih embrijev so opazili v študiji plodnosti pri miših, kar lahko kaže tudi na učinek na plodnost pri ženskah, vendar števila rumenih telesc niso ocenjevali. Eslikarbazepinacetat ni bil teratogen pri podganah ali kuncih, a je pri miših izzval nenormalnosti okostja. V študijah embriotoksičnosti pri miših, podganah in kuncih so opazili zakasnitev okostenitve, zmanjšano maso fetusa, zvečanje manjših nenormalnosti okostja in drobovja. Zakasnitev spolnega razvoja generacije F1 so opazili v peri-/postnatalnih študijah pri miših in podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

ksantanski gumi (E415)

makrogol-100 stearat

metilparahidroksibenzoat (E218)

natrijev saharinat (E954)

umetna aroma tutti frutti (vsebuje maltodekstrin, propilenglikol, naravne in umetne arome in arabski gumi (E414))

prekrivni okus (vsebuje propilenglikol, vodo in naravne ter umetne arome)

prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju: 2 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rjavkaste steklenice z za otroke varno zaporko iz HDPE, ki vsebujejo 200 ml peroralne suspenzije, v kartonski škatli. Vsaka škatla vsebuje 10 ml polipropilensko graduirano injekcijsko brizgo z graduacijami po 0,2 ml in kopolimerski nastavek za steklenico.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/514/024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. april 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 22. januar 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezanem z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 20 ali 60 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 200 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

20 tablet
60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/514/021 20 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/514/022 60 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zebinix 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.
(samo zunanja ovojnina)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

(samo zunanja ovojnina)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

Pretisni omot iz PVC/ALU

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 200 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIAL

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Škatla za steklenice iz HPDE in steklenice iz HPDE, ki vsebujejo 60 tablet

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 200 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/514/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zebinix 200 mg

(samo zunanja ovojnina)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

(samo zunanja ovojnina)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

(samo zunanja ovojnina)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla s 7, 14 ali 28 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 400 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 400 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 tablet
14 tablet
28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/514/001 7 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/514/002 14 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/514/003 28 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/514/004 7 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/514/005 14 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/514/006 28 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

zebinix 400 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.
(samo zunanja ovojnina)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:
(samo zunanja ovojnina)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

Pretisni omot iz ALU/ALU
Pretisni omot iz PVC/ALU

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 400 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIAL

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 30 ali 60 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 600 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 600 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet
60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/514/007 30 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/514/008 60 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/514/009 30 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/514/010 60 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zebinix 600 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

(samo zunanja ovojnina)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

(samo zunanja ovojnina)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

Pretisni omot iz ALU/ALU
Pretisni omot iz PVC/ALU

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 600 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIAL

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Škatla za steklenice iz HPDE in steklenice iz HPDE, ki vsebujejo 90 tablet

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 600 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 600 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/514/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zebinix 600 mg

(samo zunanja ovojnina)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

(samo zunanja ovojnina)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

(samo zunanja ovojnina)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 20, 30, 60 ali 90 tabletami

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 800 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 800 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

20 tablet
30 tablet
60 tablet
90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/514/012 20 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/514/013 30 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/514/014 60 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/514/015 90 tablet - Pretisni omot iz ALU/ALU
EU/1/09/514/016 20 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/514/017 30 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/514/018 60 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU
EU/1/09/514/019 90 tablet - Pretisni omot iz PVC/ALU

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

zebinix 800 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.
(samo zunanja ovojnina)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:
(samo zunanja ovojnina)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

Pretisni omot iz ALU/ALU
Pretisni omot iz PVC/ALU

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 800 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BIAL

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Škatla za steklenice iz HPDE in steklenice iz HPDE, ki vsebujejo 90 tablet

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 800 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 800 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/514/020

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zebinix 800 mg

(samo zunanja ovojnina)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

(samo zunanja ovojnina)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

(samo zunanja ovojnina)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Zunanja škatla skupnega pakiranja (vključno z "blue box" podatki)****1. IME ZDRAVILA**

Zebinix 800 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 800 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 180 (2 pakiranja po 90) tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugalska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/514/025-026

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zebinix 800 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.
(samo zunanja ovojnina)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

(samo zunanja ovojnina)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Vmesna škatla pri skupnem pakiranju (brez "blue box" podatkov)

1. IME ZDRAVILA

Zebinix 800 mg tablete
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 800 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/514/025-026

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zebinix 800 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.
(samo zunanja ovojnina)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

(samo zunanja ovojnina)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**Škatla/steklenica****1. IME ZDRAVILA**

Zebinix 50 mg/ml peroralna suspenzija
eslikarbazepinacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml peroralne suspenzije vsebuje 50 mg eslikarbazepinacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in sulfite.
Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna suspenzija

200-ml steklenica
odmerna brizga (10 ml) (samo zunanja ovojnina)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Pred uporabo dobro pretresite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju se lahko peroralna suspenzija uporablja do 2 mesece.

Datum odprtja: ---/---/---

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/514/024

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zebinix 50 mg/ml

(samo zunanja ovojnina)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.
(samo zunanja ovojnina)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SŠ:
NN:
(samo zunanja ovojnina)

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zebinix 200 mg tablete eslikarbazepinacetat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Zebinix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zebinix
3. Kako jemati zdravilo Zebinix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zebinix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zebinix in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zebinix vsebuje učinkovino eslikarbazepinacetat.

Zdravilo Zebinix spada v skupino zdravil, imenovanih antiepileptiki, uporablja pa se za zdravljenje epilepsije, bolezni, pri kateri imajo bolniki ponavljajoče se epileptične napade.

Zdravilo Zebinix se uporablja:

- samostojno (monoterapija) pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano epilepsijo.
- z drugimi antiepileptiki (dodatno zdravljenje) pri odraslih bolnikih, mladostnikih in otrocih, starih več kot 6 let, ki imajo epileptične napade, ki prizadenejo en del možganov (parcialne epileptične napade). Tem epileptičnim napadom lahko sledijo epileptični napadi, ki prizadenejo celotne možgane (sekundarna generalizacija), vendar ni nujno.

Zdravilo Zebinix vam je zdravnik predpisal za zmanjševanje števila epileptičnih napadov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zebinix

Ne jemljite zdravila Zebinix:

- če ste alergični na eslikarbazepinacetat, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ali okskarbazepin, zdravili za zdravljenje epilepsije) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate določeno vrsto motnje srčnega ritma (atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila svojim se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Takoj se posvetujte z zdravnikom:

- če imate mehurje ali luščenje kože in/ali sluznic, izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, vek, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.
- če se pojavijo zmedenost, poslabšanje epileptičnih napadov ali zmanjšana zavest, kar so lahko znaki nizke ravni soli v krvi.

Povejte zdravniku:

- če imate težave z ledvicami. Zdravnik vam bo morda prilagodil odmere zdravila. Zdravilo Zebinix ni priporočeno pri bolnikih s hudo ledvično boleznijo.
- če imate težave z jetri. Zdravilo Zebinix ni priporočeno pri bolnikih s hudimi težavami z jetri.
- če jemljete katero koli zdravilo, ki lahko povzroči spremembe elektrokardiograma (EKG), imenovane podaljšanje intervala PR. Če niste prepričani, ali lahko katera koli zdravila, ki jih jemljete, imajo takšen učinek, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate bolezen srca, kot sta srčno popuščanje ali srčna kap ali če imate motnjo srčnega ritma.
- če imate epileptične napade, ki se začnejo z razširjenim razelektrenjem, ki zajame obe polovici možganov.

Majhno število ljudi, ki so jemali antiepileptike, je imelo misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če boste kadar koli med jemanjem zdravila Zebinix imeli takšne misli, takoj obvestite zdravnika.

Zaradi zdravila Zebinix ste lahko omotični ali dremavi ali oboje, zlasti na začetku zdravljenja. Med jemanjem zdravila Zebinix bodite posebno previdni, da preprečite neugodne poškodbe, kot so padci.

Pri zdravilu Zebinix bodite posebno previdni:

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Zebinix, poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko tudi življenjsko ogrožajoče.

Če se pri vas pojavijo hud izpuščaj ali drugi kožni simptomi (glejte poglavje 4), takoj nehajte jemati zdravilo Zebinix in se posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč.

Pri bolnikih Han kitajske ali tajske narodnosti je mogoče tveganje za resne kožne reakcije, ki je povezano s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami, napovedati s testiranjem vzorca krvi pri teh bolnikih. Vaš zdravnik vam bo svetoval, ali je pri vas treba opraviti krvni test, preden začnete uporabljati zdravilo Zebinix.

Otroci

Zdravilo Zebinix se ne sme dajati otrokom, starim 6 let ali manj.

Druga zdravila in zdravilo Zebinix

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je samo opozorilo, če bi katero koli od njih motilo delovanje zdravila Zebinix ali če bi zdravilo Zebinix vplivalo na njihov učinek. Povejte zdravniku, če jemljete:

- fenitoin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), ker bo morda moral prilagoditi odmerek;
- karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek; med jemanjem zdravila Zebinix se lahko poveča pogostnost naslednjih neželenih učinkov: dvojni vid, nenormalna koordinacija in omotica;
- hormonski kontraceptivi (kot je kontracepcijska tabletko), saj lahko zdravilo Zebinix povzroči zmanjšano učinkovitost;
- simvastatin (zdravilo za zniževanje koncentracije holesterola v krvi), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek;
- rosuvastatin, zdravilo za zniževanje ravni holesterola v krvi;
- zdravilo za redčenje krvi varfarin;
- antidepressive iz skupine zaviralcev monoamino oksidaze (MAOI);
- ne jemljite okskarbazepina (zdravila za zdravljenje epilepsije) skupaj z zdravilom Zebinix, saj ni znano, ali je sočasno jemanje teh dveh zdravil varno.

Nasveti glede kontracepcije so v poglavju »Nosečnost in dojenje«.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, se jemanje zdravila Zebinix ne priporoča, saj vpliv zdravila Zebinix na nosečnost in nerojenega otroka ni znan.

Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden nehate uporabljati kontracepcijo in preden zanosite. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja.

Podatki o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah so omejeni. Raziskave so pokazale zvečano tveganje za prirojene okvare in težave z nevrološkim razvojem (razvojem možganov) pri otrocih mater, ki so jemale antiepileptike, še zlasti, če so hkrati jemale več kot en antiepileptik.

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, takoj obvestite zdravnika. Ne prenehajte jemati zdravila, dokler se o tem ne pogovorite z zdravnikom. Če nehate jemati zdravilo, ne da bi se posvetovali z zdravnikom, se lahko pojavijo epileptični napadi, ki so lahko nevarni za vas in vašega nerojenega otroka. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja.

Če ste ženska v rodni dobi in ne načrtujete zanositve, morate uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Zebinix. Zdravilo Zebinix lahko vpliva na to, kako delujejo hormonski kontraceptivi, na primer kontracepcijska tableta, in zmanjša njihovo učinkovitost pri preprečevanju nosečnosti. Zato se priporoča, da uporabljate druge vrste varne in učinkovite kontracepcije, ko jemljete zdravilo Zebinix. Posvetujte se z zdravnikom, ki se bo z vami pogovoril o najprimernejši vrsti kontracepcije, ki jo boste uporabljali med jemanjem zdravila Zebinix. V primeru prekinitve zdravljenja z zdravilom Zebinix morate vseeno nadaljevati z uporabo učinkovite kontracepcije do zaključka takratnega menstrualnega cikla.

Če jemljete zdravilo Zebinix med nosečnostjo, pri vašem otroku obstaja tveganje za težave s krvavitvami takoj po rojstvu. Zdravnik bo morda dal vam in otroku zdravilo za preprečitev tega.

Med jemanjem zdravila Zebinix ne smete dojiti. Ni znano, ali se izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Zebinix ste lahko omotični ali dremavi in utegnete imeti motnje vida, zlasti na začetku zdravljenja. Če to opazite, ne vozite avtomobila niti ne upravljajte orodij ali strojev.

3. Kako jemati zdravilo Zebinix

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli

Odmerek ob začetku zdravljenja

400 mg enkrat na dan en ali dva tedna, nato se odmerek zveča na vzdrževalni odmerek. Zdravnik se bo odločil, ali boste ta odmerek prejeli en teden ali dva.

Vzdrževalni odmerek

Običajni vzdrževalni odmerek je 800 mg enkrat na dan.

Glede na vaš odziv na zdravilo Zebinix vam zdravnik lahko odmerek zveča na 1.200 mg enkrat na dan. Če zdravilo Zebinix jemljete samostojno, bo zdravnik morda presodil, da bo korist večja pri odmerku 1.600 mg enkrat na dan.

Bolniki, ki imajo težave z ledvicami

Če imate težave z ledvicami, vam bodo ponavadi dali manjši odmerek zdravila Zebinix. Zdravnik bo določil odmerek, ki je ustrezen za vas. Uporaba zdravila Zebinix ni priporočena, če imate hude težave z ledvicami.

Starejši bolniki (stari več kot 65 let)

Če ste starejši in zdravilo Zebinix jemljete samostojno, odmerek 1.600 mg ni primeren za vas.

Otroci, stari več kot 6 let

Odmerek na začetku zdravljenja

Začetni odmerek je 10 mg na kg telesne mase, ki se jemlje enkrat na dan en teden ali dva tedna, preden se poveča na vzdrževalni odmerek.

Vzdrževalni odmerek

Glede na odziv na zdravilo Zebinix se lahko odmerek povečuje po 10 mg na kg telesne mase v eno- ali dvotedenskih intervalih, do 30 mg na kg telesne mase. Največji odmerek je 1.200 mg enkrat na dan.

Otroci s ≥ 60 kg

Otroci s 60 kg telesne mase ali več jemljejo enak odmerek kot odrasli.

Morda so za otroke bolj primerne druge oblike tega zdravila, na primer peroralna suspenzija. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Način in pot uporabe

Zdravilo Zebinix je za peroralno uporabo. Tablete pogoltnite cele, s kozarcem vode.

Tablete Zebinix lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če težko pogoltnete celo tableto, jo lahko zdrobite in zmešate z majhno količino vode ali jabolčne čežane ter takoj zaužijete celoten odmerek.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zebinix, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete večji odmerek zdravila Zebinix, kot bi smeli, se pri vas lahko poveča število epileptičnih napadov ali pa boste morda čutili, da je vaš srčni utrip nereden ali hitrejši. Takoj poiščite zdravniški nasvet ali pojdite na oddelek za nujno zdravstveno pomoč, če opazite katerega koli od teh simptomov. S seboj vzemite škatlo z zdravili. Tako bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zebinix

Če pozabite vzeti tableto, jo vzemite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte jemanje kot ponavadi. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zebinix

Tablet ne prenehajte jemati nenadoma. Drugače obstaja tveganje za pogostejše epileptične napade. Zdravnik se bo odločil, koliko časa morate jemati zdravilo Zebinix. Če se zdravnik odloči, da morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Zebinix, bo odmerek postopoma zmanjšal. Pomembno je, da zdravljenje končate tako, kot vam je naročil zdravnik, sicer se lahko simptomi poslabšajo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji neželeni učinki so lahko zelo resni. Če se pojavijo, nehajte jemati zdravilo Zebinix in takoj povejte zdravniku ali pojdite v bolnišnico, saj morda potrebujete nujno zdravniško pomoč:

- mehurji ali luščenje kože in/ali sluznic, izpuščaji, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, vek, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

- občutek omotice ali zaspanosti.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- občutek nestabilnosti ali vrtenja ali lebdenja,
- siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- glavobol,
- driska,
- dvojni ali zamegljen vid,
- težave pri koncentraciji,
- občutek pomanjkanja energije ali utrujenosti,
- tresenje,
- kožni izpuščaj,
- krvne preiskave, ki kažejo nizke ravni natrija v krvi,
- zmanjšan apetit,
- težave s spanjem,
- težave s koordinacijo gibov (ataksija),
- povečanje telesne mase.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri do 1 od 100 bolnikov) so:

- nerodnost,
- alergija,
- zaprtost,
- epileptični napadi,
- premalo aktivna ščitnica. Simptomi vključujejo zmanjšane ravni ščitničnega hormona (to pokažejo krvne preiskave) slabo prenašanje mraza, povečanje jezika, tenke in krhke nohte ali lase ter nizko telesno temperaturo,
- težave z jetri (na primer zvišani jetrni encimi),
- visok krvni tlak ali hudo zvišanje krvnega tlaka,
- nizek krvni tlak ali padec krvnega tlaka ob vstajanju,
- krvne preiskave, ki kažejo, da imate nizke ravni soli (vključno s kloridi) v krvi ali zmanjšano število eritrocitov,
- dehidracija,
- spremembe premikanja oči, zamegljen vid ali rdeče oči,
- padci,
- toplotne opekline,
- slab spomin ali pozabljenost,
- jok, potrtnost, živčnost ali zmedenost, pomanjkanje zanimanja ali občutkov,
- nezmožnost govora, pisanja ali razumevanja izgovorjenih ali napisanih besed,
- agitacija,
- motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo,
- razdražljivost,
- spremembe razpoloženja ali blodnje,
- težave pri govoru,
- krvavitve iz nosu,
- bolečina v prsnem košu,
- občutek mravljinčenja in/ali otrplosti v katerem koli delu telesa,
- migrena,
- pekoč občutek,
- nenormalen občutek za dotik,
- motnje vonja,
- zvenenje v ušesih,
- težave s sluhom,
- otekanje nog in rok,
- zgaga, prebavne težave, bolečine v trebuhu, napihnjenost ali neprijeten občutek v trebuhu ali suha usta,
- ogleno (temno) blato,

- vnete dlesni ali zobobol,
- potenje ali suha koža,
- srbenje,
- spremembe na koži (npr. rdeča koža),
- izguba las,
- okužba sečil,
- splošna šibkost, slabo počutje ali mrzlica,
- izguba telesne mase,
- bolečine v mišicah, bolečine v okončinah, mišična šibkost,
- motnje v presnovi kosti,
- zvišanje ravni kostnih beljakovin,
- zardevanje, hladne okončine,
- počasnejši ali nereden srčni utrip,
- izjemna zaspanost,
- sedacija,
- nevrološke motnje gibanja, pri katerih se mišice krčijo, kar povzroča zvijanje in ponavljajoče se gibe ali nenormalno držo. Simptomi vključujejo tresenje, bolečine in krče,
- toksičnost zaradi zdravila,
- tesnoba (anksioznost).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- zmanjšanje števila trombocitov, ki zveča tveganje za krvavitve ali modrice,
- hude bolečine v hrbtu ali trebuhu (ki jih povzroči vnetje trebušne slinavke),
- zmanjšanje števila levkocitov, zaradi katerega so okužbe verjetnejše,
- rdečkaste, tarčam podobne makule ali okrogle zaplate, pogosto z mehurji na sredi, ki se pojavijo na trupu, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, spolovilih in očeh, rdeče in otekle oči, pred katerimi se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in/ali gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza),
- na začetku gripi podobni simptomi, izpuščaj na obrazu, nato zelo razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, zvišanje jetrnih encimov, krvne anomalije (eozinofilija), povečane bezgavke in vključenost drugih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, ki ji pravimo tudi sindrom preobčutljivosti na zdravilo ali s kratico DRESS),
- huda alergijska reakcija, ki povzroči otekanje obraza, grla, dlani, stopal, gležnjevi ali spodnjega dela nog,
- urtikarija (koprivnica; srbeč kožni izpuščaj),
- utrujenost, zmedenost, trzanje mišic ali znatno poslabšanje epileptičnih napadov (možni simptomi nizkih koncentracij natrija v krvi zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (ADH)).

Uporaba zdravila Zebinix je povezana z nenormalnim pojavom pri elektrokardiogramu (EKG), imenovanim podaljšanje intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s tem pojavom (npr. omedlevica in upočasnitev srčnega utripa).

Pri uporabi strukturno sorodnih antiepileptikov, kot sta karbamazepin in okskarbazepin, so poročali o motnjah kosti, vključno z osteopenijo in osteoporozo (tanjšanjem kosti), ter o zlomih. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če se dolgotrajno zdravite z antiepileptiki, ste imeli osteoporozo ali jemljete steroide.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zebinix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu, steklenici in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zebinix

- Učinkovina je eslikarbazepinacetat. Ena tableta vsebuje 200 mg eslikarbazepinacetata.
- Druge sestavine so povidon K 29/32, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Zebinix in vsebina pakiranja

Tablete Zebinix 200 mg so bele in podolgovate. Tablete imajo vtisnjen napis 'ESL 200' na eni strani in zarezo na drugi, dolžine 11 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Tablete so pakirane v pretisne omote v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 20 ali 60 tablet, in v steklenice iz HDPE z za otroke varno zaporko v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 60 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

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

United Kingdom

BIAL-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)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL }.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Zebinix 400 mg tablete eslikarbazepinacetat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Zebinix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zebinix
3. Kako jemati zdravilo Zebinix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zebinix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zebinix in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zebinix vsebuje učinkovino eslikarbazepinacetat.

Zdravilo Zebinix spada v skupino zdravil, imenovanih antiepileptiki, uporablja pa se za zdravljenje epilepsije, bolezni, pri kateri imajo bolniki ponavljajoče se epileptične napade.

Zdravilo Zebinix se uporablja:

- samostojno (monoterapija) pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano epilepsijo.
- z drugimi antiepileptiki (dodatno zdravljenje) pri odraslih bolnikih, mladostnikih in otrocih, starih več kot 6 let, ki imajo epileptične napade, ki prizadenejo en del možganov (parcialne epileptične napade). Tem epileptičnim napadom lahko sledijo epileptični napadi, ki prizadenejo celotne možgane (sekundarna generalizacija), vendar ni nujno.

Zdravilo Zebinix vam je zdravnik predpisal za zmanjševanje števila epileptičnih napadov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zebinix

Ne jemljite zdravila Zebinix:

- če ste alergični na eslikarbazepinacetat, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ali okskarbazepin, zdravili za zdravljenje epilepsije) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate določeno vrsto motnje srčnega ritma (atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila svojim se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Takoj se posvetujte z zdravnikom:

- če imate mehurje ali luščenje kože in/ali sluznic, izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, vek, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.
- če se pojavijo zmedenost, poslabšanje epileptičnih napadov ali zmanjšana zavest, kar so lahko znaki nizke ravni soli v krvi.

Povejte zdravniku:

- če imate težave z ledvicami. Zdravnik vam bo morda prilagodil odmerek zdravila. Zdravilo Zebinix ni priporočeno pri bolnikih s hudo ledvično boleznijo.
- če imate težave z jetri. Zdravilo Zebinix ni priporočeno pri bolnikih s hudimi težavami z jetri.
- če jemljete katero koli zdravilo, ki lahko povzroči spremembe elektrokardiograma (EKG), imenovane podaljšanje intervala PR. Če niste prepričani, ali lahko katera koli zdravila, ki jih jemljete, imajo takšen učinek, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate bolezen srca, kot sta srčno popuščanje ali srčna kap ali če imate motnjo srčnega ritma.
- če imate epileptične napade, ki se začnejo z razširjenim razelektrenjem, ki zajame obe polovici možganov.

Majhno število ljudi, ki so jemali antiepileptike, je imelo misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če boste kadar koli med jemanjem zdravila Zebinix imeli takšne misli, takoj obvestite zdravnika.

Zaradi zdravila Zebinix ste lahko omočični ali dremavi ali oboje, zlasti na začetku zdravljenja. Med jemanjem zdravila Zebinix bodite posebno previdni, da preprečite nezgodne poškodbe, kot so padci.

Pri zdravilu Zebinix bodite posebno previdni:

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Zebinix, poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko tudi življenjsko ogrožajoče.

Če se pri vas pojavijo hud izpuščaj ali drugi kožni simptomi (glejte poglavje 4), takoj nehajte jemati zdravilo Zebinix in se posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč.

Pri bolnikih Han kitajske ali tajske narodnosti je mogoče tveganje za resne kožne reakcije, ki je povezano s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami, napovedati s testiranjem vzorca krvi pri teh bolnikih. Vaš zdravnik vam bo svetoval, ali je pri vas treba opraviti krvni test, preden začnete uporabljati zdravilo Zebinix.

Otroci

Zdravilo Zebinix se ne sme dajati otrokom, starim 6 let ali manj.

Druga zdravila in zdravilo Zebinix

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je samo opozorilo, če bi katero koli od njih motilo delovanje zdravila Zebinix ali če bi zdravilo Zebinix vplivalo na njihov učinek. Povejte zdravniku, če jemljete:

- fenitoin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), ker bo morda moral prilagoditi odmerek;
- karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek; med jemanjem zdravila Zebinix se lahko poveča pogostnost naslednjih neželenih učinkov: dvojni vid, nenormalna koordinacija in omotica;
- hormonski kontraceptivi (kot je kontracepcijska tabletko), saj lahko zdravilo Zebinix povzroči zmanjšano učinkovitost;
- simvastatin (zdravilo za zniževanje koncentracije holesterola v krvi), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek;
- rosuvastatin, zdravilo za zniževanje ravni holesterola v krvi;
- zdravilo za redčenje krvi varfarin;
- antidepresive iz skupine zaviralcev monoaminooksidaze (MAOI);

- ne jemljite okskarbazepina (zdravila za zdravljenje epilepsije) skupaj z zdravilom Zebinix, saj ni znano, ali je sočasno jemanje teh dveh zdravil varno.

Nasveti glede kontracepcije so v poglavju »Nosečnost in dojenje«.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, se jemanje zdravila Zebinix ne priporoča, saj vpliv zdravila Zebinix na nosečnost in nerojenega otroka ni znan.

Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden nehate uporabljati kontracepcijo in preden zanosite. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja.

Podatki o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah so omejeni. Raziskave so pokazale zvečano tveganje za prirojene okvare in težave z nevrološkim razvojem (razvojem možganov) pri otrocih mater, ki so jemale antiepileptike, še zlasti, če so hkrati jemale več kot en antiepileptik.

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, takoj obvestite zdravnika. Ne prenehajte jemati zdravila, dokler se o tem ne pogovorite z zdravnikom. Če nehate jemati zdravilo, ne da bi se posvetovali z zdravnikom, se lahko pojavijo epileptični napadi, ki so lahko nevarni za vas in vašega nerojenega otroka. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja.

Če ste ženska v rodni dobi in ne načrtujete zanositve, morate uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Zebinix. Zdravilo Zebinix lahko vpliva na to, kako delujejo hormonski kontraceptivi, na primer kontracepcijska tableta, in zmanjša njihovo učinkovitost pri preprečevanju nosečnosti. Zato se priporoča, da uporabljate druge vrste varne in učinkovite kontracepcije, ko jemljete zdravilo Zebinix. Posvetujte se z zdravnikom, ki se bo z vami pogovoril o najprimernejši vrsti kontracepcije, ki jo boste uporabljali med jemanjem zdravila Zebinix. V primeru prekinitve zdravljenja z zdravilom Zebinix morate vseeno nadaljevati z uporabo učinkovite kontracepcije do zaključka takratnega menstrualnega cikla.

Če jemljete zdravilo Zebinix med nosečnostjo, pri vašem otroku obstaja tveganje za težave s krvavitvami takoj po rojstvu. Zdravnik bo morda dal vam in otroku zdravilo za preprečitev tega.

Med jemanjem zdravila Zebinix ne smete dojiti. Ni znano, ali se izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Zebinix ste lahko omotični ali dremavi in utegnete imeti motnje vida, zlasti na začetku zdravljenja. Če to opazite, ne vozite avtomobila niti ne upravljajte orodij ali strojev.

3. Kako jemati zdravilo Zebinix

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli

Odmerek ob začetku zdravljenja

400 mg enkrat na dan en ali dva tedna, nato se odmerek zveča na vzdrževalni odmerek. Zdravnik se bo odločil, ali boste ta odmerek prejeli en teden ali dva.

Vzdrževalni odmerek

Običajni vzdrževalni odmerek je 800 mg enkrat na dan.

Glede na vaš odziv na zdravilo Zebinix vam zdravnik lahko odmerek zveča na 1.200 mg enkrat na dan. Če zdravilo Zebinix jemljete samostojno, bo zdravnik morda presodil, da bo korist večja pri odmerku 1.600 mg enkrat na dan.

Bolniki, ki imajo težave z ledvicami

Če imate težave z ledvicami, vam bodo ponavadi dali manjši odmerek zdravila Zebinix. Zdravnik bo določil odmerek, ki je ustrezen za vas. Uporaba zdravila Zebinix ni priporočena, če imate hude težave z ledvicami.

Starejši bolniki (stari več kot 65 let)

Če ste starejši in zdravilo Zebinix jemljete samostojno, odmerek 1.600 mg ni primeren za vas.

Otroci, stari več kot 6 let

Odmerek na začetku zdravljenja

Začetni odmerek je 10 mg na kg telesne mase, ki se jemlje enkrat na dan en teden ali dva tedna, preden se poveča na vzdrževalni odmerek.

Vzdrževalni odmerek

Glede na odziv na zdravilo Zebinix se lahko odmerek povečuje po 10 mg na kg telesne mase v eno- ali dvotedenskih intervalih, do 30 mg na kg telesne mase. Največji odmerek je 1.200 mg enkrat na dan.

Otroci s ≥ 60 kg

Otroci s 60 kg telesne mase ali več jemljejo enak odmerek kot odrasli.

Morda so za otroke bolj primerne druge oblike tega zdravila, na primer peroralna suspenzija. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Način in pot uporabe

Zdravilo Zebinix je za peroralno uporabo. Tablete pogoltnite cele, s kozarcem vode.

Tablete Zebinix lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če težko pogoltnete celo tableto, jo lahko zdrobite in zmešate z majhno količino vode ali jabolčne čežane ter takoj zaužijete celoten odmerek.

Razdelilna zarezna je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zebinix, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete večji odmerek zdravila Zebinix, kot bi smeli, se pri vas lahko poveča število epileptičnih napadov ali pa boste morda čutili, da je vaš srčni utrip nereden ali hitrejši. Takoj poiščite zdravniški nasvet ali pojdite na oddelek za nujno zdravstveno pomoč, če opazite katerega koli od teh simptomov. S seboj vzemite škatlo z zdravili. Tako bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zebinix

Če pozabite vzeti tableto, jo vzemite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte jemanje kot ponavadi. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zebinix

Tablet ne prenehajte jemati nenadoma. Drugače obstaja tveganje za pogostejše epileptične napade. Zdravnik se bo odločil, koliko časa morate jemati zdravilo Zebinix. Če se zdravnik odloči, da morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Zebinix, bo odmerek postopoma zmanjšal. Pomembno je, da zdravljenje končate tako, kot vam je naročil zdravnik, sicer se lahko simptomi poslabšajo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji neželeni učinki so lahko zelo resni. Če se pojavijo, nehajte jemati zdravilo Zebinix in takoj povejte zdravniku ali pojdite v bolnišnico, saj morda potrebujete nujno zdravniško pomoč:

- mehurji ali luščenje kože in/ali sluznic, izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, vek, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

- občutek omotice ali zaspanosti.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- občutek nestabilnosti ali vrtenja ali lebdenja,
- siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- glavobol,
- driska,
- dvojni ali zamegljen vid,
- težave pri koncentraciji,
- občutek pomanjkanja energije ali utrujenosti,
- tresenje,
- kožni izpuščaj,
- krvne preiskave, ki kažejo nizke ravni natrija v krvi,
- zmanjšan apetit,
- težave s spanjem,
- težave s koordinacijo gibov (ataksija),
- povečanje telesne mase.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri do 1 od 100 bolnikov) so:

- nerodnost,
- alergija,
- zaprtost,
- epileptični napadi,
- premalo aktivna ščitnica. Simptomi vključujejo zmanjšane ravni ščitničnega hormona (to pokažejo krvne preiskave) slabo prenašanje mraza, povečanje jezika, tenke in krhke nohte ali lase ter nizko telesno temperaturo,
- težave z jetri (na primer zvišani jetrni encimi),
- visok krvni tlak ali hudo zvišanje krvnega tlaka,
- nizek krvni tlak ali padec krvnega tlaka ob vstajanju,
- krvne preiskave, ki kažejo, da imate nizke ravni soli (vključno s kloridi) v krvi ali zmanjšano število eritrocitov,
- dehidracija,
- spremembe premikanja oči, zamegljen vid ali rdeče oči,
- padci,
- toplotne opekline,
- slab spomin ali pozabljivost,
- jok, potrto, živčnost ali zmedenost, pomanjkanje zanimanja ali občutkov,
- nezmožnost govora, pisanja ali razumevanja izgovorjenih ali napisanih besed,
- agitacija,
- motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo,
- razdražljivost,
- spremembe razpoloženja ali blodnje,
- težave pri govoru,
- krvavitve iz nosu,
- bolečina v prsnem košu,
- občutek mravljinčenja in/ali otrplosti v katerem koli delu telesa,
- migrena,
- pekoč občutek,
- nenormalen občutek za dotik,
- motnje vonja,

- zvenenje v ušesih,
- težave s sluhom,
- otekanje nog in rok,
- zgaga, prebavne težave, bolečine v trebuhu, napihnjenost ali neprijeten občutek v trebuhu ali suha usta,
- ogleno (temno) blato,
- vnete dlesni ali zobobol,
- potenje ali suha koža,
- srbenje,
- spremembe na koži (npr. rdeča koža),
- izguba las,
- okužba sečil,
- splošna šibkost, slabo počutje ali mrzlica,
- izguba telesne mase,
- bolečine v mišicah, bolečine v okončinah, mišična šibkost,
- motnje v presnovi kosti,
- zvišanje ravni kostnih beljakovin,
- zardevanje, hladne okončine,
- počasnejši ali nereden srčni utrip,
- izjemna zaspanost,
- sedacija,
- nevrološke motnje gibanja, pri katerih se mišice krčijo, kar povzroča zvijanje in ponavljajoče se gibe ali nenormalno držo. Simptomi vključujejo tresenje, bolečine in krče,
- toksičnost zaradi zdravila,
- tesnoba (anksioznost).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- zmanjšanje števila trombocitov, ki zveča tveganje za krvavitve ali modrice,
- hude bolečine v hrbtu ali trebuhu (ki jih povzroči vnetje trebušne slinavke),
- zmanjšanje števila levkocitov, zaradi katerega so okužbe verjetnejše,
- rdečkaste, tarčam podobne makule ali okrogle zaplate, pogosto z mehurji na sredi, ki se pojavijo na trupu, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, spolovilih in očeh, rdeče in otekle oči, pred katerimi se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in/ali gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza),
- na začetku gripi podobni simptomi, izpuščaj na obrazu, nato zelo razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, zvišanje jetrnih encimov, krvne anomalije (eozinofilija), povečane bezgavke in vključenost drugih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, ki ji pravimo tudi sindrom preobčutljivosti na zdravilo ali s kratico DRESS),
- huda alergijska reakcija, ki povzroči otekanje obraza, grla, dlani, stopal, gležnjev ali spodnjega dela nog,
- urtikarija (koprivnica; srbeč kožni izpuščaj),
- utrujenost, zmedenost, trzanje mišic ali znatno poslabšanje epileptičnih napadov (možni simptomi nizkih koncentracij natrija v krvi zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (ADH)).

Uporaba zdravila Zebinix je povezana z nenormalnim pojavom pri elektrokardiogramu (EKG), imenovanim podaljšanje intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s tem pojavom (npr. omedlevica in upočasnitev srčnega utripa).

Pri uporabi strukturno sorodnih antiepileptikov, kot sta karbamazepin in okskarbazepin, so poročali o motnjah kosti, vključno z osteopenijo in osteoporozo (tanjšanjem kosti), ter o zlomih. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če se dolgotrajno zdravite z antiepileptiki, ste imeli osteoporozo ali jemljete steroide.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zebinix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zebinix

- Učinkovina je eslikarbazepinacetat. Ena tableta vsebuje 400 mg eslikarbazepinacetata.
- Druge sestavine so povidon K 29/32, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Zebinix in vsebina pakiranja

Tablete Zebinix 400 mg so bele, okrogle in bikonveksne. Na eni strani je vtisnjen napis 'ESL 400', na drugi pa je zareza, premera 11 mm.

Tablete so pakirane v pretisne omote v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 7, 14 ali 28 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

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

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)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL }.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Zebinix 600 mg tablete eslikarbazepinacetat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Zebinix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zebinix
3. Kako jemati zdravilo Zebinix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zebinix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zebinix in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zebinix vsebuje učinkovino eslikarbazepinacetat.

Zdravilo Zebinix spada v skupino zdravil, imenovanih antiepileptiki, uporablja pa se za zdravljenje epilepsije, bolezni, pri kateri imajo bolniki ponavljajoče se epileptične napade.

Zdravilo Zebinix se uporablja:

- samostojno (monoterapija) pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano epilepsijo.
- z drugimi antiepileptiki (dodatno zdravljenje) pri odraslih bolnikih, mladostnikih in otrocih, starih več kot 6 let, ki imajo epileptične napade, ki prizadenejo en del možganov (parcialne epileptične napade). Tem epileptičnim napadom lahko sledijo epileptični napadi, ki prizadenejo celotne možgane (sekundarna generalizacija), vendar ni nujno.

Zdravilo Zebinix vam je zdravnik predpisal za zmanjševanje števila epileptičnih napadov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zebinix

Ne jemljite zdravila Zebinix:

- če ste alergični na eslikarbazepinacetat, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ali okskarbazepin, zdravili za zdravljenje epilepsije) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate določeno vrsto motnje srčnega ritma (atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila svojim se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Takoj se posvetujte z zdravnikom:

- če imate mehurje ali luščenje kože in/ali sluznic, izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, vek, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.
- če se pojavijo zmedenost, poslabšanje epileptičnih napadov ali zmanjšana zavest, kar so lahko znaki nizke ravni soli v krvi.

Povejte zdravniku:

- če imate težave z ledvicami. Zdravnik vam bo morda prilagodil odmerek zdravila. Zdravilo Zebinix ni priporočeno pri bolnikih s hudo ledvično boleznijo.
- če imate težave z jetri. Zdravilo Zebinix ni priporočeno pri bolnikih s hudimi težavami z jetri.
- če jemljete katero koli zdravilo, ki lahko povzroči spremembe elektrokardiograma (EKG), imenovane podaljšanje intervala PR. Če niste prepričani, ali lahko katera koli zdravila, ki jih jemljete, imajo takšen učinek, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate bolezen srca, kot sta srčno popuščanje ali srčna kap ali če imate motnjo srčnega ritma.
- če imate epileptične napade, ki se začnejo z razširjenim razelektrenjem, ki zajame obe polovici možganov.

Majhno število ljudi, ki so jemali antiepileptike, je imelo misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če boste kadar koli med jemanjem zdravila Zebinix imeli takšne misli, takoj obvestite zdravnika.

Zaradi zdravila Zebinix ste lahko omotični ali dremavi ali oboje, zlasti na začetku zdravljenja. Med jemanjem zdravila Zebinix bodite posebno previdni, da preprečite nezgodne poškodbe, kot so padci.

Pri zdravilu Zebinix bodite posebno previdni:

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Zebinix, poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko tudi življenjsko ogrožajoče.

Če se pri vas pojavijo hud izpuščaj ali drugi kožni simptomi (glejte poglavje 4), takoj nehajte jemati zdravilo Zebinix in se posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč.

Pri bolnikih Han kitajske ali tajske narodnosti je mogoče tveganje za resne kožne reakcije, ki je povezano s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami, napovedati s testiranjem vzorca krvi pri teh bolnikih. Vaš zdravnik vam bo svetoval, ali je pri vas treba opraviti krvni test, preden začnete uporabljati zdravilo Zebinix.

Otroci

Zdravilo Zebinix se ne sme dajati otrokom, starim 6 let ali manj.

Druga zdravila in zdravilo Zebinix

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je samo opozorilo, če bi katero koli od njih motilo delovanje zdravila Zebinix ali če bi zdravilo Zebinix vplivalo na njihov učinek. Povejte zdravniku, če jemljete:

- fenitoin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), ker bo morda moral prilagoditi odmerek;
- karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek; med jemanjem zdravila Zebinix se lahko poveča pogostnost naslednjih neželenih učinkov: dvojni vid, nenormalna koordinacija in omotica;
- hormonski kontraceptivi (kot je kontracepcijska tabletk), saj lahko zdravilo Zebinix povzroči zmanjšano učinkovitost;
- simvastatin (zdravilo za zniževanje koncentracije holesterola v krvi), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek;
- rosuvastatin, zdravilo za zniževanje ravni holesterola v krvi;
- zdravilo za redčenje krvi varfarin;
- antidepresive iz skupine zaviralcev monoaminooksidaze (MAOI);

- ne jemljite okskarbazepina (zdravila za zdravljenje epilepsije) skupaj z zdravilom Zebinix, saj ni znano, ali je sočasno jemanje teh dveh zdravil varno.

Nasveti glede kontracepcije so v poglavju »Nosečnost in dojenje«.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, se jemanje zdravila Zebinix ne priporoča, saj vpliv zdravila Zebinix na nosečnost in nerojenega otroka ni znan.

Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden nehate uporabljati kontracepcijo in preden zanosite. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja.

Podatki o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah so omejeni. Raziskave so pokazale zvečano tveganje za prirojene okvare in težave z nevrološkim razvojem (razvojem možganov) pri otrocih mater, ki so jemale antiepileptike, še zlasti, če so hkrati jemale več kot en antiepileptik.

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, takoj obvestite zdravnika. Ne prenehajte jemati zdravila, dokler se o tem ne pogovorite z zdravnikom. Če nehate jemati zdravilo, ne da bi se posvetovali z zdravnikom, se lahko pojavijo epileptični napadi, ki so lahko nevarni za vas in vašega nerojenega otroka. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja.

Če ste ženska v rodni dobi in ne načrtujete zanositve, morate uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Zebinix. Zdravilo Zebinix lahko vpliva na to, kako delujejo hormonski kontraceptivi, na primer kontracepcijska tableta, in zmanjša njihovo učinkovitost pri preprečevanju nosečnosti. Zato se priporoča, da uporabljate druge vrste varne in učinkovite kontracepcije, ko jemljete zdravilo Zebinix. Posvetujte se z zdravnikom, ki se bo z vami pogovoril o najprimernejši vrsti kontracepcije, ki jo boste uporabljali med jemanjem zdravila Zebinix. V primeru prekinitve zdravljenja z zdravilom Zebinix morate vseeno nadaljevati z uporabo učinkovite kontracepcije do zaključka takratnega menstrualnega cikla.

Če jemljete zdravilo Zebinix med nosečnostjo, pri vašem otroku obstaja tveganje za težave s krvavitvami takoj po rojstvu. Zdravnik bo morda dal vam in otroku zdravilo za preprečitev tega.

Med jemanjem zdravila Zebinix ne smete dojiti. Ni znano, ali se izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Zebinix ste lahko omotični ali dremavi in utegnete imeti motnje vida, zlasti na začetku zdravljenja. Če to opazite, ne vozite avtomobila niti ne upravljajte orodij ali strojev.

3. Kako jemati zdravilo Zebinix

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli

Odmerek ob začetku zdravljenja

400 mg enkrat na dan en ali dva tedna, nato se odmerek zveča na vzdrževalni odmerek. Zdravnik se bo odločil, ali boste ta odmerek prejeli en teden ali dva.

Vzdrževalni odmerek

Običajni vzdrževalni odmerek je 800 mg enkrat na dan.

Glede na vaš odziv na zdravilo Zebinix vam zdravnik lahko odmerek zveča na 1.200 mg enkrat na dan. Če zdravilo Zebinix jemljete samostojno, bo zdravnik morda presodil, da bo korist večja pri odmerku 1.600 mg enkrat na dan.

Bolniki, ki imajo težave z ledvicami

Če imate težave z ledvicami, vam bodo ponavadi dali manjši odmerek zdravila Zebinix. Zdravnik bo določil odmerek, ki je ustrezen za vas. Uporaba zdravila Zebinix ni priporočena, če imate hude težave z ledvicami.

Starejši bolniki (stari več kot 65 let)

Če ste starejši in zdravilo Zebinix jemljete samostojno, odmerek 1.600 mg ni primeren za vas.

Otroci, stari več kot 6 let

Odmerek na začetku zdravljenja

Začetni odmerek je 10 mg na kg telesne mase, ki se jemlje enkrat na dan en teden ali dva tedna, preden se poveča na vzdrževalni odmerek.

Vzdrževalni odmerek

Glede na odziv na zdravilo Zebinix se lahko odmerek povečuje po 10 mg na kg telesne mase v eno- ali dvotedenskih intervalih, do 30 mg na kg telesne mase. Največji odmerek je 1.200 mg enkrat na dan.

Otroci s ≥ 60 kg

Otroci s 60 kg telesne mase ali več jemljejo enak odmerek kot odrasli.

Morda so za otroke bolj primerne druge oblike tega zdravila, na primer peroralna suspenzija. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Način in pot uporabe

Zdravilo Zebinix je za peroralno uporabo. Tablete pogoltnite cele, s kozarcem vode.

Tablete Zebinix lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če težko pogoltnete celo tableto, jo lahko zdrobite in zmešate z majhno količino vode ali jabolčne čežane ter takoj zaužijete celoten odmerek.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zebinix, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete večji odmerek zdravila Zebinix, kot bi smeli, se pri vas lahko poveča število epileptičnih napadov ali pa boste morda čutili, da je vaš srčni utrip nereden ali hitrejši. Takoj poiščite zdravniški nasvet ali pojdite na oddelek za nujno zdravstveno pomoč, če opazite katerega koli od teh simptomov. S seboj vzemite škatlo z zdravili. Tako bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zebinix

Če pozabite vzeti tableto, jo vzemite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte jemanje kot ponavadi. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zebinix

Tablet ne prenehajte jemati nenadoma. Drugače obstaja tveganje za pogostejše epileptične napade. Zdravnik se bo odločil, koliko časa morate jemati zdravilo Zebinix. Če se zdravnik odloči, da morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Zebinix, bo odmerek postopoma zmanjšal. Pomembno je, da zdravljenje končate tako, kot vam je naročil zdravnik, sicer se lahko simptomi poslabšajo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji neželeni učinki so lahko zelo resni. Če se pojavijo, nehajte jemati zdravilo Zebinix in takoj povejte zdravniku ali pojdite v bolnišnico, saj morda potrebujete nujno zdravniško pomoč:

- mehurji ali luščenje kože in/ali sluznic, izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, vek, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

- občutek omotice ali zaspanosti.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- občutek nestabilnosti ali vrtenja ali lebdjenja,
- siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- glavobol,
- driska,
- dvojni ali zamegljen vid,
- težave pri koncentraciji,
- občutek pomanjkanja energije ali utrujenosti,
- tresenje,
- kožni izpuščaj,
- krvne preiskave, ki kažejo nizke ravni natrija v krvi,
- zmanjšan apetit,
- težave s spanjem,
- težave s koordinacijo gibov (ataksija),
- povečanje telesne mase.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri do 1 od 100 bolnikov) so:

- nerodnost,
- alergija,
- zaprtost,
- epileptični napadi,
- premalo aktivna ščitnica. Simptomi vključujejo zmanjšane ravni ščitničnega hormona (to pokažejo krvne preiskave) slabo prenašanje mraza, povečanje jezika, tenke in krhke nohte ali lase ter nizko telesno temperaturo,
- težave z jetri (na primer zvišani jetrni encimi),
- visok krvni tlak ali hudo zvišanje krvnega tlaka,
- nizek krvni tlak ali padec krvnega tlaka ob vstajanju,
- krvne preiskave, ki kažejo, da imate nizke ravni soli (vključno s kloridi) v krvi ali zmanjšano število eritrocitov,
- dehidracija,
- spremembe premikanja oči, zamegljen vid ali rdeče oči,
- padci,
- toplotne opekline,
- slab spomin ali pozabljivost,
- jok, potrto, živčnost ali zmedenost, pomanjkanje zanimanja ali občutkov,
- nezmožnost govora, pisanja ali razumevanja izgovorjenih ali napisanih besed,
- agitacija,
- motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo,
- razdražljivost,
- spremembe razpoloženja ali blodnje,
- težave pri govoru,
- krvavitve iz nosu,
- bolečina v prsnem košu,
- občutek mravljinčenja in/ali otrplosti v katerem koli delu telesa,
- migrena,
- pekoč občutek,
- nenormalen občutek za dotik,
- motnje vonja,

- zvenenje v ušesih,
- težave s sluhom,
- otekanje nog in rok,
- zgaga, prebavne težave, bolečine v trebuhu, napihnjenost ali neprijeten občutek v trebuhu ali suha usta,
- ogleno (temno) blato,
- vnete dlesni ali zobobol,
- potenje ali suha koža,
- srbenje,
- spremembe na koži (npr. rdeča koža),
- izguba las,
- okužba sečil,
- splošna šibkost, slabo počutje ali mrzlica,
- izguba telesne mase,
- bolečine v mišicah, bolečine v okončinah, mišična šibkost,
- motnje v presnovi kosti,
- zvišanje ravni kostnih beljakovin,
- zardevanje, hladne okončine,
- počasnejši ali nereden srčni utrip,
- izjemna zaspanost,
- sedacija,
- nevrološke motnje gibanja, pri katerih se mišice krčijo, kar povzroča zvijanje in ponavljajoče se gibe ali nenormalno držo. Simptomi vključujejo tresenje, bolečine in krče,
- toksičnost zaradi zdravila,
- tesnoba (anksioznost).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- zmanjšanje števila trombocitov, ki zveča tveganje za krvavitve ali modrice,
- hude bolečine v hrbtu ali trebuhu (ki jih povzroči vnetje trebušne slinavke),
- zmanjšanje števila levkocitov, zaradi katerega so okužbe verjetnejše,
- rdečkaste, tarčam podobne makule ali okrogle zaplate, pogosto z mehurji na sredi, ki se pojavijo na trupu, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, spolovilih in očeh, rdeče in otekale oči, pred katerimi se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in/ali gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza),
- na začetku gripi podobni simptomi, izpuščaj na obrazu, nato zelo razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, zvišanje jetrnih encimov, krvne anomalije (eozinofilija), povečane bezgavke in vključenost drugih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, ki ji pravimo tudi sindrom preobčutljivosti na zdravilo ali s kratico DRESS),
- huda alergijska reakcija, ki povzroči otekanje obraza, grla, dlani, stopal, gležnjev ali spodnjega dela nog,
- urtikarija (koprivnica; srbeč kožni izpuščaj),
- utrujenost, zmedenost, trzanje mišic ali znatno poslabšanje epileptičnih napadov (možni simptomi nizkih koncentracij natrija v krvi zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (ADH)).

Uporaba zdravila Zebinix je povezana z nenormalnim pojavom pri elektrokardiogramu (EKG), imenovanim podaljšanje intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s tem pojavom (npr. omedlevica in upočasnitev srčnega utripa).

Pri uporabi strukturno sorodnih antiepileptikov, kot sta karbamazepin in okskarbazepin, so poročali o motnjah kosti, vključno z osteopenijo in osteoporozo (tanjšanjem kosti), ter o zlomih. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če se dolgotrajno zdravite z antiepileptiki, ste imeli osteoporozo ali jemljete steroide.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zebinix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu, steklenici in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zebinix

- Učinkovina je eslikarbazepinacetat. Ena tableta vsebuje 600 mg eslikarbazepinacetata.
- Druge sestavine so povidon K 29/32, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Zebinix in vsebina pakiranja

Tablete Zebinix 600 mg so bele in podolgovate. Tablete imajo vtisnjen napis 'ESL 600' na eni strani in zarezo na drugi, dolžine 17,3 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Tablete so pakirane v pretisne omote v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 30 ali 60 tablet, in v steklenice iz HDPE z za otroke varno zaporko v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 90 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

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)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL }.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Zebinix 800 mg tablete eslikarbazepinacetat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Zebinix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zebinix
3. Kako jemati zdravilo Zebinix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zebinix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zebinix in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zebinix vsebuje učinkovino eslikarbazepinacetat.

Zdravilo Zebinix spada v skupino zdravil, imenovanih antiepileptiki, uporablja pa se za zdravljenje epilepsije, bolezni, pri kateri imajo bolniki ponavljajoče se epileptične napade.

Zdravilo Zebinix se uporablja:

- samostojno (monoterapija) pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano epilepsijo.
- z drugimi antiepileptiki (dodatno zdravljenje) pri odraslih bolnikih, mladostnikih in otrocih, starih več kot 6 let, ki imajo epileptične napade, ki prizadenejo en del možganov (parcialne epileptične napade). Tem epileptičnim napadom lahko sledijo epileptični napadi, ki prizadenejo celotne možgane (sekundarna generalizacija), vendar ni nujno.

Zdravilo Zebinix vam je zdravnik predpisal za zmanjševanje števila epileptičnih napadov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zebinix

Ne jemljite zdravila Zebinix:

- če ste alergični na eslikarbazepinacetat, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ali okskarbazepin, zdravili za zdravljenje epilepsije) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate določeno vrsto motnje srčnega ritma (atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila svojim se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Takoj se posvetujte z zdravnikom:

- če imate mehurje ali luščenje kože in/ali sluznic, izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, vek, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.
- če se pojavijo zmedenost, poslabšanje epileptičnih napadov ali zmanjšana zavest, kar so lahko znaki nizke ravni soli v krvi.

Povejte zdravniku:

- če imate težave z ledvicami. Zdravnik vam bo morda prilagodil odmerek zdravila. Zdravilo Zebinix ni priporočeno pri bolnikih s hudo ledvično boleznijo.
- če imate težave z jetri. Zdravilo Zebinix ni priporočeno pri bolnikih s hudimi težavami z jetri.
- če jemljete katero koli zdravilo, ki lahko povzroči spremembe elektrokardiograma (EKG), imenovane podaljšanje intervala PR. Če niste prepričani, ali lahko katera koli zdravila, ki jih jemljete, imajo takšen učinek, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate bolezen srca, kot sta srčno popuščanje ali srčna kap ali če imate motnjo srčnega ritma.
- če imate epileptične napade, ki se začnejo z razširjenim razelektrenjem, ki zajame obe polovici možganov.

Majhno število ljudi, ki so jemali antiepileptike, je imelo misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če boste kadar koli med jemanjem zdravila Zebinix imeli takšne misli, takoj obvestite zdravnika.

Zaradi zdravila Zebinix ste lahko omotični ali dremavi ali oboje, zlasti na začetku zdravljenja. Med jemanjem zdravila Zebinix bodite posebno previdni, da preprečite nezgodne poškodbe, kot so padci.

Pri zdravilu Zebinix bodite posebno previdni:

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Zebinix, poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko tudi življenjsko ogrožajoče.

Če se pri vas pojavijo hud izpuščaj ali drugi kožni simptomi (glejte poglavje 4), takoj nehajte jemati zdravilo Zebinix in se posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč.

Pri bolnikih Han kitajske ali tajske narodnosti je mogoče tveganje za resne kožne reakcije, ki je povezano s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami, napovedati s testiranjem vzorca krvi pri teh bolnikih. Vaš zdravnik vam bo svetoval, ali je pri vas treba opraviti krvni test, preden začnete uporabljati zdravilo Zebinix.

Otroci

Zdravilo Zebinix se ne sme dajati otrokom, starim 6 let ali manj.

Druga zdravila in zdravilo Zebinix

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je samo opozorilo, če bi katero koli od njih motilo delovanje zdravila Zebinix ali če bi zdravilo Zebinix vplivalo na njihov učinek. Povejte zdravniku, če jemljete:

- fenitoin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), ker bo morda moral prilagoditi odmerek;
- karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek; med jemanjem zdravila Zebinix se lahko poveča pogostnost naslednjih neželenih učinkov: dvojni vid, nenormalna koordinacija in omotica;
- hormonski kontraceptivi (kot je kontracepcijska tabletk), saj lahko zdravilo Zebinix povzroči zmanjšano učinkovitost;
- simvastatin (zdravilo za zniževanje koncentracije holesterola v krvi), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek;
- rosuvastatin, zdravilo za zniževanje ravni holesterola v krvi;
- zdravilo za redčenje krvi varfarin;
- antidepresive iz skupine zaviralcev monoaminooksidaze (MAOI);

- ne jemljite okskarbazepina (zdravila za zdravljenje epilepsije) skupaj z zdravilom Zebinix, saj ni znano, ali je sočasno jemanje teh dveh zdravil varno.

Nasveti glede kontracepcije so v poglavju »Nosečnost in dojenje«.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, se jemanje zdravila Zebinix ne priporoča, saj vpliv zdravila Zebinix na nosečnost in nerojenega otroka ni znan.

Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden nehate uporabljati kontracepcijo in preden zanosite. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja.

Podatki o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah so omejeni. Raziskave so pokazale zvečano tveganje za prirojene okvare in težave z nevrološkim razvojem (razvojem možganov) pri otrocih mater, ki so jemale antiepileptike, še zlasti, če so hkrati jemale več kot en antiepileptik.

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, takoj obvestite zdravnika. Ne prenehajte jemati zdravila, dokler se o tem ne pogovorite z zdravnikom. Če nehate jemati zdravilo, ne da bi se posvetovali z zdravnikom, se lahko pojavijo epileptični napadi, ki so lahko nevarni za vas in vašega nerojenega otroka. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja.

Če ste ženska v rodni dobi in ne načrtujete zanositve, morate uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Zebinix. Zdravilo Zebinix lahko vpliva na to, kako delujejo hormonski kontraceptivi, na primer kontracepcijska tableta, in zmanjša njihovo učinkovitost pri preprečevanju nosečnosti. Zato se priporoča, da uporabljate druge vrste varne in učinkovite kontracepcije, ko jemljete zdravilo Zebinix. Posvetujte se z zdravnikom, ki se bo z vami pogovoril o najprimernejši vrsti kontracepcije, ki jo boste uporabljali med jemanjem zdravila Zebinix. V primeru prekinitve zdravljenja z zdravilom Zebinix morate vseeno nadaljevati z uporabo učinkovite kontracepcije do zaključka takratnega menstrualnega cikla.

Če jemljete zdravilo Zebinix med nosečnostjo, pri vašem otroku obstaja tveganje za težave s krvavitvami takoj po rojstvu. Zdravnik bo morda dal vam in otroku zdravilo za preprečitev tega.

Med jemanjem zdravila Zebinix ne smete dojiti. Ni znano, ali se izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Zebinix ste lahko omotični ali dremavi in utegnete imeti motnje vida, zlasti na začetku zdravljenja. Če to opazite, ne vozite avtomobila niti ne upravljajte orodij ali strojev.

3. Kako jemati zdravilo Zebinix

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli

Odmerek ob začetku zdravljenja

400 mg enkrat na dan en ali dva tedna, nato se odmerek zveča na vzdrževalni odmerek. Zdravnik se bo odločil, ali boste ta odmerek prejeli en teden ali dva.

Vzdrževalni odmerek

Običajni vzdrževalni odmerek je 800 mg enkrat na dan.

Glede na vaš odziv na zdravilo Zebinix vam zdravnik lahko odmerek zveča na 1.200 mg enkrat na dan. Če zdravilo Zebinix jemljete samostojno, bo zdravnik morda presodil, da bo korist večja pri odmerku 1.600 mg enkrat na dan.

Bolniki, ki imajo težave z ledvicami

Če imate težave z ledvicami, vam bodo ponavadi dali manjši odmerek zdravila Zebinix. Zdravnik bo določil odmerek, ki je ustrezen za vas. Uporaba zdravila Zebinix ni priporočena, če imate hude težave z ledvicami.

Starejši bolniki (stari več kot 65 let)

Če ste starejši in zdravilo Zebinix jemljete samostojno, odmerek 1.600 mg ni primeren za vas.

Otroci, stari več kot 6 let

Odmerek na začetku zdravljenja

Začetni odmerek je 10 mg na kg telesne mase, ki se jemlje enkrat na dan en teden ali dva tedna, preden se poveča na vzdrževalni odmerek.

Vzdrževalni odmerek

Glede na odziv na zdravilo Zebinix se lahko odmerek povečuje po 10 mg na kg telesne mase v eno- ali dvotedenskih intervalih, do 30 mg na kg telesne mase. Največji odmerek je 1.200 mg enkrat na dan.

Otroci s ≥ 60 kg

Otroci s 60 kg telesne mase ali več jemljejo enak odmerek kot odrasli.

Morda so za otroke bolj primerne druge oblike tega zdravila, na primer peroralna suspenzija. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Način in pot uporabe

Zdravilo Zebinix je za peroralno uporabo. Tablete pogoltnite cele, s kozarcem vode.

Tablete Zebinix lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če težko pogoltnete celo tableto, jo lahko zdrobite in zmešate z majhno količino vode ali jabolčne čežane ter takoj zaužijete celoten odmerek.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zebinix, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete večji odmerek zdravila Zebinix, kot bi smeli, se pri vas lahko poveča število epileptičnih napadov ali pa boste morda čutili, da je vaš srčni utrip nereden ali hitrejši. Takoj poiščite zdravniški nasvet ali pojdite na oddelek za nujno zdravstveno pomoč, če opazite katerega koli od teh simptomov. S seboj vzemite škatlo z zdravili. Tako bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zebinix

Če pozabite vzeti tableto, jo vzemite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte jemanje kot ponavadi. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zebinix

Tablet ne prenehajte jemati nenadoma. Drugače obstaja tveganje za pogostejše epileptične napade. Zdravnik se bo odločil, koliko časa morate jemati zdravilo Zebinix. Če se zdravnik odloči, da morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Zebinix, bo odmerek postopoma zmanjšal. Pomembno je, da zdravljenje končate tako, kot vam je naročil zdravnik, sicer se lahko simptomi poslabšajo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji neželeni učinki so lahko zelo resni. Če se pojavijo, nehajte jemati zdravilo Zebinix in takoj povejte zdravniku ali pojdite v bolnišnico, saj morda potrebujete nujno zdravniško pomoč:

- mehurji ali luščenje kože in/ali sluznic, izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, vek, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

- občutek omotice ali zaspanosti.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- občutek nestabilnosti ali vrtenja ali lebdjenja,
- siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- glavobol,
- driska,
- dvojni ali zamegljen vid,
- težave pri koncentraciji,
- občutek pomanjkanja energije ali utrujenosti,
- tresenje,
- kožni izpuščaj,
- krvne preiskave, ki kažejo nizke ravni natrija v krvi,
- zmanjšan apetit,
- težave s spanjem,
- težave s koordinacijo gibov (ataksija),
- povečanje telesne mase.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri do 1 od 100 bolnikov) so:

- nerodnost,
- alergija,
- zaprtost,
- epileptični napadi,
- premalo aktivna ščitnica. Simptomi vključujejo zmanjšane ravni ščitničnega hormona (to pokažejo krvne preiskave) slabo prenašanje mraza, povečanje jezika, tenke in krhke nohte ali lase ter nizko telesno temperaturo,
- težave z jetri (na primer zvišani jetrni encimi),
- visok krvni tlak ali hudo zvišanje krvnega tlaka,
- nizek krvni tlak ali padec krvnega tlaka ob vstajanju,
- krvne preiskave, ki kažejo, da imate nizke ravni soli (vključno s kloridi) v krvi ali zmanjšano število eritrocitov,
- dehidracija,
- spremembe premikanja oči, zamegljen vid ali rdeče oči,
- padci,
- toplotne opekline,
- slab spomin ali pozabljivost,
- jok, potrto, živčnost ali zmedenost, pomanjkanje zanimanja ali občutkov,
- nezmožnost govora, pisanja ali razumevanja izgovorjenih ali napisanih besed,
- agitacija,
- motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo,
- razdražljivost,
- spremembe razpoloženja ali blodnje,
- težave pri govoru,
- krvavitve iz nosu,
- bolečina v prsnem košu,
- občutek mravljinčenja in/ali otrplosti v katerem koli delu telesa,
- migrena,
- pekoč občutek,
- nenormalen občutek za dotik,
- motnje vonja,

- zvenenje v ušesih,
- težave s sluhom,
- otekanje nog in rok,
- zgaga, prebavne težave, bolečine v trebuhu, napihnjenost ali neprijeten občutek v trebuhu ali suha usta,
- ogleno (temno) blato,
- vnete dlesni ali zobobol,
- potenje ali suha koža,
- srbenje,
- spremembe na koži (npr. rdeča koža),
- izguba las,
- okužba sečil,
- splošna šibkost, slabo počutje ali mrzlica,
- izguba telesne mase,
- bolečine v mišicah, bolečine v okončinah, mišična šibkost,
- motnje v presnovi kosti,
- zvišanje ravni kostnih beljakovin,
- zardevanje, hladne okončine,
- počasnejši ali nereden srčni utrip,
- izjemna zaspanost,
- sedacija,
- nevrološke motnje gibanja, pri katerih se mišice krčijo, kar povzroča zvijanje in ponavljajoče se gibe ali nenormalno držo. Simptomi vključujejo tresenje, bolečine in krče,
- toksičnost zaradi zdravila,
- tesnoba (anksioznost).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- zmanjšanje števila trombocitov, ki zveča tveganje za krvavitve ali modrice,
- hude bolečine v hrbtu ali trebuhu (ki jih povzroči vnetje trebušne slinavke),
- zmanjšanje števila levkocitov, zaradi katerega so okužbe verjetnejše,
- rdečkaste, tarčam podobne makule ali okrogle zaplate, pogosto z mehurji na sredi, ki se pojavijo na trupu, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, spolovilih in očeh, rdeče in otekale oči, pred katerimi se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in/ali gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza),
- na začetku gripi podobni simptomi, izpuščaj na obrazu, nato zelo razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, zvišanje jetrnih encimov, krvne anomalije (eozinofilija), povečane bezgavke in vključenost drugih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, ki ji pravimo tudi sindrom preobčutljivosti na zdravilo ali s kratico DRESS),
- huda alergijska reakcija, ki povzroči otekanje obraza, grla, dlani, stopal, gležnjev ali spodnjega dela nog,
- urtikarija (koprivnica; srbeč kožni izpuščaj),
- utrujenost, zmedenost, trzanje mišic ali znatno poslabšanje epileptičnih napadov (možni simptomi nizkih koncentracij natrija v krvi zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (ADH)).

Uporaba zdravila Zebinix je povezana z nenormalnim pojavom pri elektrokardiogramu (EKG), imenovanim podaljšanje intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s tem pojavom (npr. omedlevica in upočasnitev srčnega utripa).

Pri uporabi strukturno sorodnih antiepileptikov, kot sta karbamazepin in okskarbazepin, so poročali o motnjah kosti, vključno z osteopenijo in osteoporozo (tanjšanjem kosti), ter o zlomih. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če se dolgotrajno zdravite z antiepileptiki, ste imeli osteoporozo ali jemljete steroide.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zebinix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu, steklenici in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zebinix

- Učinkovina je eslikarbazepinacetat. Ena tableta vsebuje 800 mg eslikarbazepinacetata.
- Druge sestavine so povidon K 29/32, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Zebinix in vsebina pakiranja

Tablete Zebinix 800 mg so bele in podolgovate. Tablete imajo vtisnjen napis 'ESL 800' na eni strani in zarezo na drugi, dolžine 19 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Tablete so pakirane v pretisne omote v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 20, 30, 60 ali 90 tablet ali skupno pakiranje ki vsebuje 180 (2x90) tablet, in v steklenice iz HDPE z za otroke varno zaporko v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 90 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

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)

Ísland

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

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)

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)

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL }.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Zebinix 50 mg peroralna suspenzija eslikarbazepinacetat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Zebinix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zebinix
3. Kako jemati zdravilo Zebinix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zebinix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zebinix in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zebinix vsebuje učinkovino eslikarbazepinacetat.

Zdravilo Zebinix spada v skupino zdravil, imenovanih antiepileptiki, uporablja pa se za zdravljenje epilepsije, bolezni, pri kateri imajo bolniki ponavljajoče se epileptične napade.

Zdravilo Zebinix se uporablja:

- samostojno (monoterapija) pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano epilepsijo.
- z drugimi antiepileptiki (dodatno zdravljenje) pri odraslih bolnikih, mladostnikih in otrocih, starih več kot 6 let, ki imajo epileptične napade, ki prizadenejo en del možganov (parcialne epileptične napade). Tem epileptičnim napadom lahko sledijo epileptični napadi, ki prizadenejo celotne možgane (sekundarna generalizacija), vendar ni nujno.

Zdravilo Zebinix vam je zdravnik predpisal za zmanjševanje števila epileptičnih napadov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zebinix

Ne jemljite zdravila Zebinix:

- če ste alergični na eslikarbazepinacetat, druge derivate karboksamida (npr. karbamazepin ali okskarbazepin, zdravili za zdravljenje epilepsije) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate določeno vrsto motnje srčnega ritma (atrioventrikularni (AV) blok druge ali tretje stopnje).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila svojim se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Takoj se posvetujte z zdravnikom:

- če imate mehurje ali luščenje kože in/ali sluznic, izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, vek, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.
- če se pojavijo zmedenost, poslabšanje epileptičnih napadov ali zmanjšana zavest, kar so lahko znaki nizke ravni soli v krvi.

Povejte zdravniku:

- če imate težave z ledvicami. Zdravnik vam bo morda prilagodil odmerek zdravila. Zdravilo Zebinix ni priporočeno pri bolnikih s hudo ledvično boleznijo.
- če imate težave z jetri. Zdravilo Zebinix ni priporočeno pri bolnikih s hudimi težavami z jetri.
- če jemljete katero koli zdravilo, ki lahko povzroči spremembe elektrokardiograma (EKG), imenovane podaljšanje intervala PR. Če niste prepričani, ali lahko katera koli zdravila, ki jih jemljete, imajo takšen učinek, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate bolezen srca, kot sta srčno popuščanje ali srčna kap ali če imate motnjo srčnega ritma.
- če imate epileptične napade, ki se začnejo z razširjenim razelektrenjem, ki zajame obe polovici možganov.

Majhno število ljudi, ki so jemali antiepileptike, je imelo misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če boste kadar koli med jemanjem zdravila Zebinix imeli takšne misli, takoj obvestite zdravnika.

Zaradi zdravila Zebinix ste lahko omočični ali dremavi ali oboje, zlasti na začetku zdravljenja. Med jemanjem zdravila Zebinix bodite posebno previdni, da preprečite nezgodne poškodbe, kot so padci.

Pri zdravilu Zebinix bodite posebno previdni:

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Zebinix, poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko tudi življenjsko ogrožajoče.

Če se pri vas pojavijo hud izpuščaj ali drugi kožni simptomi (glejte poglavje 4), takoj nehajte jemati zdravilo Zebinix in se posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč.

Pri bolnikih Han kitajske ali tajske narodnosti je mogoče tveganje za resne kožne reakcije, ki je povezano s karbamazepinom ali sorodnimi kemijskimi spojinami, napovedati s testiranjem vzorca krvi pri teh bolnikih. Vaš zdravnik vam bo svetoval, ali je pri vas treba opraviti krvni test, preden začnete uporabljati zdravilo Zebinix.

Otroci

Zdravilo Zebinix se ne sme dajati otrokom, starim 6 let ali manj.

Druga zdravila in zdravilo Zebinix

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je samo opozorilo, če bi katero koli od njih motilo delovanje zdravila Zebinix ali če bi zdravilo Zebinix vplivalo na njihov učinek. Povejte zdravniku, če jemljete:

- fenitoin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), ker bo morda moral prilagoditi odmerek;
- karbamazepin (zdravilo za zdravljenje epilepsije), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek; med jemanjem zdravila Zebinix se lahko poveča pogostnost naslednjih neželenih učinkov: dvojni vid, nenormalna koordinacija in omotica;
- hormonski kontraceptivi (kot je kontracepcijska tabletk), saj lahko zdravilo Zebinix povzroči zmanjšano učinkovitost;
- simvastatin (zdravilo za zniževanje koncentracije holesterola v krvi), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek;
- rosuvastatin, zdravilo za zniževanje ravni holesterola v krvi;
- zdravilo za redčenje krvi varfarin;
- antidepressive iz skupine zaviralcev monoaminooksidaze (MAOI);

- ne jemljite okskarbazepina (zdravila za zdravljenje epilepsije) skupaj z zdravilom Zebinix, saj ni znano, ali je sočasno jemanje teh dveh zdravil varno.

Nasveti glede kontracepcije so v poglavju »Nosečnost in dojenje«.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, se jemanje zdravila Zebinix ne priporoča, saj vpliv zdravila Zebinix na nosečnost in nerojenega otroka ni znan.

Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden nehate uporabljati kontracepcijo in preden zanosite. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja.

Podatki o uporabi eslikarbazepinacetata pri nosečnicah so omejeni. Raziskave so pokazale zvečano tveganje za prirojene okvare in težave z nevrološkim razvojem (razvojem možganov) pri otrocih mater, ki so jemale antiepileptike, še zlasti, če so hkrati jemale več kot en antiepileptik.

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, takoj obvestite zdravnika. Ne prenehajte jemati zdravila, dokler se o tem ne pogovorite z zdravnikom. Če nehate jemati zdravilo, ne da bi se posvetovali z zdravnikom, se lahko pojavijo epileptični napadi, ki so lahko nevarni za vas in vašega nerojenega otroka. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja.

Če ste ženska v rodni dobi in ne načrtujete zanositve, morate uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Zebinix. Zdravilo Zebinix lahko vpliva na to, kako delujejo hormonski kontraceptivi, na primer kontracepcijska tableta, in zmanjša njihovo učinkovitost pri preprečevanju nosečnosti. Zato se priporoča, da uporabljate druge vrste varne in učinkovite kontracepcije, ko jemljete zdravilo Zebinix. Posvetujte se z zdravnikom, ki se bo z vami pogovoril o najprimernejši vrsti kontracepcije, ki jo boste uporabljali med jemanjem zdravila Zebinix. V primeru prekinitve zdravljenja z zdravilom Zebinix morate vseeno nadaljevati z uporabo učinkovite kontracepcije do zaključka takratnega menstrualnega cikla.

Če jemljete zdravilo Zebinix med nosečnostjo, pri vašem otroku obstaja tveganje za težave s krvavitvami takoj po rojstvu. Zdravnik bo morda dal vam in otroku zdravilo za preprečitev tega.

Med jemanjem zdravila Zebinix ne smete dojiti. Ni znano, ali se izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Zebinix ste lahko omotični ali dremavi in utegnete imeti motnje vida, zlasti na začetku zdravljenja. Če to opazite, ne vozite avtomobila niti ne upravljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Zebinix vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in sulfite

Zdravilo Zebinix peroralna suspenzija vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218), ki lahko povzroči alergijske reakcije (možno tudi zakasnjene), in sulfite, ki lahko redko povzročijo preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

3. Kako jemati zdravilo Zebinix

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli

Odmerek ob začetku zdravljenja

400 mg enkrat na dan en ali dva tedna, nato se odmerek zveča na vzdrževalni odmerek. Zdravnik se bo odločil, ali boste ta odmerek prejeli en teden ali dva.

Vzdrževalni odmerek

Običajni vzdrževalni odmerek je 800 mg enkrat na dan.

Glede na vaš odziv na zdravilo Zebinix vam zdravnik lahko odmerek zveča na 1.200 mg enkrat na dan. Če zdravilo Zebinix jemljete samostojno, bo zdravnik morda presodil, da bo korist večja pri odmerku 1.600 mg enkrat na dan.

Bolniki, ki imajo težave z ledvicami

Če imate težave z ledvicami, vam bodo ponavadi dali manjši odmerek zdravila Zebinix. Zdravnik bo določil odmerek, ki je ustrezen za vas. Uporaba zdravila Zebinix ni priporočena, če imate hude težave z ledvicami.

Starejši bolniki (stari več kot 65 let)

Če ste starejši in zdravilo Zebinix jemljete samostojno, odmerek 1.600 mg ni primeren za vas.

Otroci, stari več kot 6 let

Odmerek na začetku zdravljenja

Začetni odmerek je 10 mg na kg telesne mase, ki se jemlje enkrat na dan en teden ali dva tedna, preden se poveča na vzdrževalni odmerek.

Vzdrževalni odmerek

Glede na odziv na zdravilo Zebinix se lahko odmerek povečuje po 10 mg na kg telesne mase v eno- ali dvotedenskih intervalih, do 30 mg na kg telesne mase. Največji odmerek je 1.200 mg enkrat na dan.

Otroci s ≥ 60 kg

Otroci s 60 kg telesne mase ali več jemljejo enak odmerek kot odrasli.

Morda so za otroke bolj primerne druge oblike tega zdravila, na primer peroralna suspenzija. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Način in pot uporabe

Zdravilo Zebinix je za peroralno uporabo.

Zdravilo Zebinix peroralna suspenzija lahko jemljete s hrano ali brez nje.

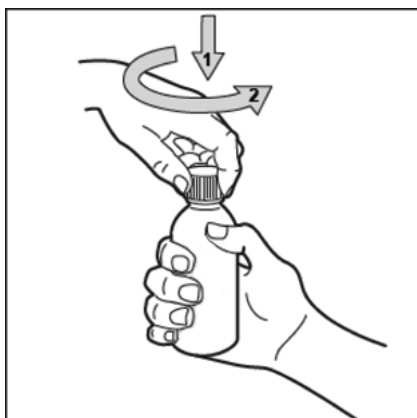
Pred uporabo dobro, a nežno pretresite.

Za jemanje zdravila vedno uporabite priloženo odmerno brizgo.

Navodila za uporabo:

1. korak: Steklenico, odmerno brizgo in prilagodilnik za steklenico vzemite iz škatle.

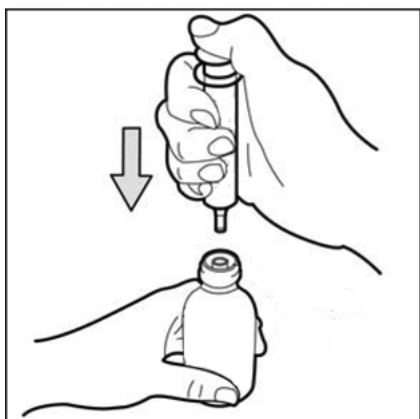
2. korak: Steklenico vsaj 10 sekund dobro pretresajte in odstranite za otroke varno zaporko tako, da jo potisnete navzdol in obračate v nasprotni smeri urnega kazalca (v levo).



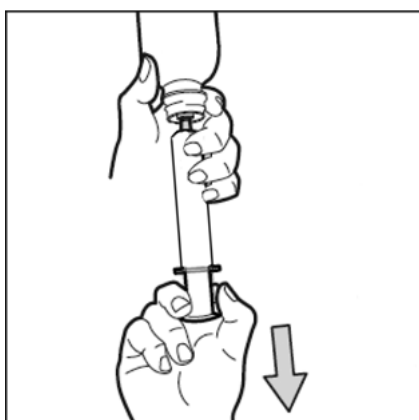
3. korak: Prilagodilnik za steklenico vstavite v vrat steklenice. Morda boste za varno vstavitv morali nekoliko pritisniti. Vstavljenega prilagodilnika ne smete odstraniti iz steklenice. Steklenico lahko z zaporko zaprete tudi s prilagodilnikom v njej.



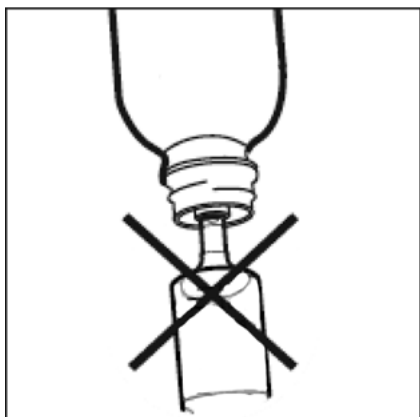
4. korak: Za poenostavitev postopka označite želeno količino v brizgi s premikom bata. Konico odmerne brizge vstavite v odprto prilagodilnika steklenice, pri tem pa držite steklenico ravno. Bat potisnite do konca navzdol. Tako nastane tlak v steklenici, ki pomaga pri odmerjanju suspenzije tako, da jo potisne iz steklenice v odmerno brizgo.



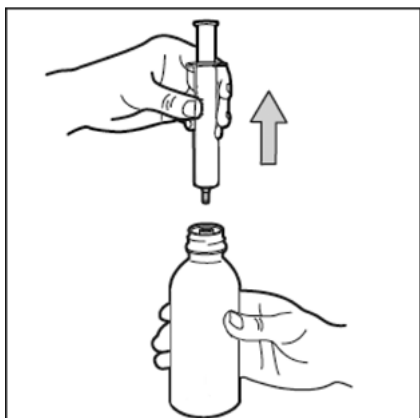
5. korak: Držite odmerno brizgo in obrnite steklenico navzdol. Nežno povlecite bat odmerne brizge do zelene količine.



6. korak: Če v odmerni brizgi vidite zračne mehurčke, potisnite bat toliko navzdol, da povsem iztisnete vse velike zračne mehurčke. Nežno povlecite bat nazaj navzdol do odmerka, ki vam ga je predpisal zdravnik.



7. korak: Steklenico obrnite prav in odmerno brizgo odstranite iz steklenice. Bodite previdni, da bata ne potisnete navzdol, ko odmerno brizgo odstranjujete iz steklenice.



8. korak: Zaporko namestite nazaj na steklenico z obračanjem v smeri urnega kazalca (v desno).



9. korak: Odmerno brizgo si dajte v usta proti notranjosti lic. Bat počasi pritiskajte navzdol, da se zdravilo Zebinix izlije v usta.

10. korak: Prazno odmerno brizgo po vsaki uporabi izperite v kozarcu čiste vode. Postopek čiščenja trikrat ponovite.

Steklenico in odmerno brizgo shranjujte skupaj v škatli do naslednje uporabe.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zebinix, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete več zdravila Zebinix, kot bi smeli, se pri vas lahko poveča število epileptičnih napadov ali pa boste morda čutili, da je vaš srčni utrip nereden ali hitrejši. Takoj poiščite zdravniški nasvet ali pojdite na oddelek za nujno zdravstveno pomoč, če opazite katerega koli od teh simptomov. S seboj vzemite škatlo z zdravili. Tako bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zebinix

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte jemanje kot ponavadi. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zebinix

Peroralne suspenzije ne prenehajte jemati nenadoma. Drugače obstaja tveganje za pogostejše epileptične napade. Zdravnik se bo odločil, koliko časa morate jemati zdravilo Zebinix. Če se zdravnik odloči, da morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Zebinix, bo odmerek postopoma zmanjšal. Pomembno je, da zdravljenje končate tako, kot vam je naročil zdravnik, sicer se lahko simptomi poslabšajo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji neželeni učinki so lahko zelo resni. Če se pojavijo, nehajte jemati zdravilo Zebinix in takoj povejte zdravniku ali pojdite v bolnišnico, saj morda potrebujete nujno zdravniško pomoč:

- mehurji ali luščenje kože in/ali sluznic, izpuščaj, težave pri požiranju ali dihanju in otekanje ustnic, obraza, vek, grla ali jezika. To so lahko znaki alergijske reakcije.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

- občutek omotice ali zaspanosti.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- občutek nestabilnosti ali vrtenja ali lebdjenja,
- siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- glavobol,
- driska,
- dvojni ali zamegljen vid,
- težave pri koncentraciji,
- občutek pomanjkanja energije ali utrujenosti,
- tresenje,
- kožni izpuščaj,
- krvne preiskave, ki kažejo nizke ravni natrija v krvi,
- zmanjšan apetit,
- težave s spanjem,
- težave s koordinacijo gibov (ataksija),
- povečanje telesne mase.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri do 1 od 100 bolnikov) so:

- nerodnost,
- alergija,
- zaprtost,
- epileptični napadi,
- premalo aktivna ščitnica. Simptomi vključujejo zmanjšane ravni ščitničnega hormona (to pokažejo krvne preiskave) slabo prenašanje mraza, povečanje jezika, tenke in krhke nohte ali lase ter nizko telesno temperaturo,

- težave z jetri (na primer zvišani jetrni encimi),
- visok krvni tlak ali hudo zvišanje krvnega tlaka,
- nizek krvni tlak ali padec krvnega tlaka ob vstajanju,
- krvne preiskave, ki kažejo, da imate nizke ravni soli (vključno s kloridi) v krvi ali zmanjšano število eritrocitov,
- dehidracija,
- spremembe premikanja oči, zamegljen vid ali rdeče oči,
- padci,
- toplotne opekline,
- slab spomin ali pozabljivost,
- jok, potrtnost, živčnost ali zmedenost, pomanjkanje zanimanja ali občutkov,
- nezmožnost govora, pisanja ali razumevanja izgovorjenih ali napisanih besed,
- agitacija,
- motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo,
- razdražljivost,
- spremembe razpoloženja ali blodnje,
- težave pri govoru,
- krvavitve iz nosu,
- bolečina v prsnem košu,
- občutek mravljinčenja in/ali otrplosti v katerem koli delu telesa,
- migrena,
- pekoč občutek,
- nenormalen občutek za dotik,
- motnje vonja,
- zvenenje v ušesih,
- težave s sluhom,
- otekanje nog in rok,
- zgaga, prebavne težave, bolečine v trebuhu, napihnjenost ali neprijeten občutek v trebuhu ali suha usta,
- ogleno (temno) blato,
- vnete dlesni ali zobobol,
- potenje ali suha koža,
- srbenje,
- spremembe na koži (npr. rdeča koža),
- izguba las,
- okužba sečil,
- splošna šibkost, slabo počutje ali mrzlica,
- izguba telesne mase,
- bolečine v mišicah, bolečine v okončinah, mišična šibkost,
- motnje v presnovi kosti,
- zvišanje ravni kostnih beljakovin,
- zardevanje, hladne okončine,
- počasnejši ali nereden srčni utrip,
- izjemna zaspanost,
- sedacija,
- nevrološke motnje gibanja, pri katerih se mišice krčijo, kar povzroča zvijanje in ponavljajoče se gibe ali nenormalno držo. Simptomi vključujejo tresenje, bolečine in krče,
- toksičnost zaradi zdravila,
- tesnoba (anksioznost).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- zmanjšanje števila trombocitov, ki zveča tveganje za krvavitve ali modrice,
- hude bolečine v hrbtu ali trebuhu (ki jih povzročijo vnetje trebušne slinavke),
- zmanjšanje števila levkocitov, zaradi katerega so okužbe verjetnejše,

- rdečkaste, tarčam podobne makule ali okrogle zaplate, pogosto z mehurji na sredi, ki se pojavijo na trupu, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, spolovilih in očeh, rdeče in otekle oči, pred katerimi se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in/ali gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza),
- na začetku gripi podobni simptomi, izpuščaj na obrazu, nato zelo razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, zvišanje jetrnih encimov, krvne anomalije (eozinofilija), povečane bezgavke in vključenost drugih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, ki ji pravimo tudi sindrom preobčutljivosti na zdravilo ali s kratico DRESS),
- huda alergijska reakcija, ki povzroči otekanje obraza, grla, dlani, stopal, gležnjev ali spodnjega dela nog,
- urtikarija (koprivnica; srbeč kožni izpuščaj),
- utrujenost, zmedenost, trzanje mišic ali znatno poslabšanje epileptičnih napadov (možni simptomi nizkih koncentracij natrija v krvi zaradi neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (ADH)).

Uporaba zdravila Zebinix je povezana z nenormalnim pojavom pri elektrokardiogramu (EKG), imenovanim podaljšanje intervala PR. Lahko se pojavijo neželeni učinki, povezani s tem pojavom (npr. omedlevica in upočasnitev srčnega utripa).

Pri uporabi strukturno sorodnih antiepileptikov, kot sta karbamazepin in okskarbazepin, so poročali o motnjah kosti, vključno z osteopenijo in osteoporozo (tanjšanjem kosti), ter o zlomih. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če se dolgotrajno zdravite z antiepileptiki, ste imeli osteoporozo ali jemljete steroide.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zebinix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na steklenici in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Odprte steklenice ne uporabljajte dlje kot 2 mesece.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zebinix

- Učinkovina je eslikarbazepinacetat. En ml peroralne suspenzije vsebuje 50 mg eslikarbazepinacetata.
- Druge sestavine so ksantanski gumi (E415), makrogol-100 stearat, metilparahidroksibenzoat (E218), natrijev saharinat (E954), umetna aroma tutti frutti (vsebuje maltodekstrin, propilenglikol, naravne in umetne arome in arabski gumi (E414), prekrivni okus (vsebuje propilenglikol, vodo in naravne ter umetne arome) in prečiščena voda.

Izgled zdravila Zebinix in vsebina pakiranja

Zdravilo Zebinix 50 mg/ml je belkasta do bela peroralna suspenzija.

Peroralna suspenzija je pakirana v rjavkaste steklenice z za otroke varno zaporko iz HDPE, ki vsebuje 200 ml peroralne suspenzije, v kartonskih škatlah. Vsaka škatla vsebuje 10 ml polipropilensko graduirano injekcijsko brizgo z graduacijami po 0,2 ml in kopolimerski nastavek za steklenico.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL }.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Priloga IV

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za eslikarbazepinacetat je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Sindrom, podoben SIADH

Glede na razpoložljive podatke o sindromu SIADH ali SIADH podobnemu sindromu – gre za dva primera z verjetno povezavo in 13 primerov z možno vzročno povezavo z eslikarbazepinacetatom (ESL) – odbor PRAC meni, da je treba skladno s tem posodobiti informacije o zdravilu. Predlagano besedilo je skladno z informacijami o zdravilu za druga zdravila iz skupine dibenzazepinov, tj. karbamazepin in okskarbazepin.

Bolezen jeter, povezana z zdravilom

Glede na razpoložljive podatke o bolezni jeter, povezani z zdravilom, je bilo po RUCAM šest primerov zvišane gama-glutamil-transferaze, ki so bili morda povezani z ESL. Dokazi za resnejše z zdravili povzročene poškodbe jeter (drug-induced liver injury – DILI), tj. akutni hepatitis ali poškodbo jetrnih celic, niso zadoščali za potrditev vzročne povezave. Bil je samo en primer resnejše DILI (akutni hepatitis) s pomenljivim izzvenenjem po prekinitvi zdravljenja z ESL (možno glede na RUCAM). Ker zvišanje transaminaz lahko spremlja zvišana GGT, se priporoča uporaba širšega pojma »zvišani jetrni encimi«.

Uporaba med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi

Glede na razpoložljive podatke o uporabi med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi odbor PRAC priporoča, da se posodobi besedilo v poglavju 4.6. Trenutno ni vključena nobena izjava o tem, ali se uporaba ESL med nosečnostjo priporoča ali ne. Podane informacije je treba nadalje urediti v skladu z informacijami o zdravilu za druge antiepileptike, ki so bile nedavno revidirane, da odsevajo informacije o tveganjih, povezanih z uporabo med nosečnostjo, o potrebi po učinkoviti kontracepciji in svetovanju pri ženskah v rodni dobi ter o potencialu za medsebojno delovanje s hormonskimi kontraceptivi, in sicer tako, da bodo zagotavljale podobno raven informacij.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za eslikarbazepinacetat odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravila, ki vsebuje eslikarbazepinacetat, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.