

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg eslikarbazepinacetat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, avlange tabletter med 'ESL 200' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden, med en lengde på 11 mm. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zebinix er indisert som:

- monoterapi ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne med nylig diagnostisert epilepsi.
- tilleggsbehandling til voksne, ungdommer og barn over 6 år med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Zebinex kan brukes som monoterapi eller i tillegg til eksisterende antikonvulsiv behandling. Anbefalt startdose er 400 mg én gang daglig som bør økes til 800 mg én gang daglig etter én eller to uker. Avhengig av individuell respons, kan dosen økes til 1200 mg én gang daglig. Enkelte pasienter som får monoterapi kan ha nytte av en dose på 1600 mg én gang daglig (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre (over 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre hvis nyrefunksjonen ikke er forstyrret. Grunnet svært begrensede data fra monoterapi med 1600 mg hos eldre, anbefales ikke denne dosen hos denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter, voksne og barn over 6 år, med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (CL_{KR}) som følger:

- $CL_{KR} > 60$ ml/minutt: ingen dosejustering nødvendig
- $CL_{KR} 30-60$ ml/minutt: startdose på 200 mg (eller 5 mg/kg hos barn over 6 år) én gang daglig eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn over 6 år) annenhver dag i 2 uker etterfulgt av en dose på 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn over 6 år) én gang daglig. Dosen kan imidlertid økes, basert på individuell respons.

- $CL_{KR} < 30$ ml/minutt: på grunn av utilstrekkelige data, er bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ikke anbefalt.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2) og bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Barn over 6 år

Den anbefalte startdosen er 10 mg/kg/dag én gang daglig. Dosen skal økes ukentlig eller annenhver uke i trinn på 10 mg/kg/dag opptil 30 mg/kg/dag, basert på individuell respons. Den maksimale dosen er 1200 mg én gang daglig (se pkt. 5.1).

Barn med en kroppsvekt på ≥ 60 kg

Barn med en kroppsvekt på 60 kg eller mer, skal gis samme dose som for voksne.

Sikkerhet og effekt av Zebinix hos barn under 6 år har ennå ikke blitt fastslått. Data som er tilgjengelig på nåværende tidspunkt, beskrives i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men det kan ikke gis noen anbefaling vedrørende dosering.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Zebinix kan tas med eller uten mat.

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan tablettene knuses og blandes med vann eller myk mat, slik som eplemos, umiddelbart før bruk, og administreres oralt.

Bytte preparater

Basert på sammenlignbare biotilgjengelighetsdata for tablett- og suspensjonsformuleringene, kan pasienter bytte fra den ene formuleringen til den andre.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin, okskarbazepin) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mordstanker

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske virkestoffer for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med eslikarbazepinacetat. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Nevrologiske sykdommer

Eslikarbazepinacetat har vært forbundet med visse sentralnervøse bivirkninger, som svimmelhet og somnolens, som kan øke forekomsten av ulykkesskader.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Det anbefales å seponere Zebinix gradvis for å minimere faren for økt anfallsfrekvens.

Hudreaksjoner

Utslett forekom som bivirkning hos 1,2 % av totalpopulasjonen behandlet med Zebinix i kliniske studier hos epilepsipasienter. Tilfeller av urticaria og angioødem er rapportert hos pasienter som tar Zebinix. Angioødem i forbindelse med overfølsomhet/anafylaktisk reaksjon med larynxødem kan være fatalt. Ved tegn eller symptomer på overfølsomhet skal eslikarbazepinacetat seponeres omgående og alternativ behandling startes.

Alvorlige hudbivirkninger (SCARS), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, er rapportert etter markedsføring ved behandling med Zebinix. Ved forskrivning skal pasientene informeres om tegn og symptomer på dette og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer som indikerer disse reaksjonene oppstår, skal Zebinix seponeres omgående og alternativ behandling vurderes (etter behov). Hvis pasienter har fått slike reaksjoner, skal behandling med Zebinix ikke på noe tidspunkt startes igjen hos disse pasientene.

HLA-B*1502-allelet - hos han-kinesiske, thailandske og andre asiatiske populasjoner

HLA-B*1502 hos individer av han-kinesisk eller thailandsk opphav er vist å være sterkt forbundet med risiko for utvikling av kraftige hudreaksjoner kjent som Stevens-Johnsons syndrom (SJS) ved behandling med karbamazepin. Eslikarbazepinacetat har tilsvarende kjemisk struktur som karbamazepin, og det er mulig at pasienter som er positive for HLA-B*1502 også kan ha risiko for SJS etter behandling med eslikarbazepinacetat. Prevalensen av HLA-B*1502-bærere er ca. 10 % hos han-kinesiske eller thailandske populasjoner. Hvis mulig, bør disse individene sjekkes for dette allelet før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede virkestoffer. Dersom pasienter med slikt etnisk opphav tester positivt for HLA-B*1502-allelet, kan bruk av eslikarbazepinacetat vurderes dersom fordelen anses å oppveie risikoen.

På grunn av prevalensen av dette allelet hos andre asiatiske populasjoner (f.eks. over 15 % på Filippinene og i Malaysia), kan genetisk testing av risikopopulasjoner for tilstedeværelse av HLA-B*1502 vurderes.

HLA-A*3101-allelet - europeiske opphav og japanske populasjoner

Det foreligger data som indikerer at HLA-A*3101 er forbundet med økt risiko for karbamazepininduserte hudbivirkninger, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelutslett med eosinofili (DRESS) eller mindre kraftig akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært utslett hos personer av europeisk opphav og japanesere.

Prevalensen av HLA-A*3101-allelet varierer mye mellom etniske populasjoner. HLA-A*3101-allelet har en prevalens på 2 til 5 % hos europeiske populasjoner og ca. 10 % hos den japanske populasjonen. Tilstedeværelse av HLA-A*3101-allelet kan øke risikoen for karbamazepininduserte hudbivirkninger (de fleste mindre kraftige) fra 5,0 % hos befolkningen generelt til 26,0 % hos personer med europeisk opphav, mens dets fravær kan redusere risikoen fra 5,0 % til 3,8 %.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å støtte anbefaling av HLA-A*3101-utredning før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser.

Dersom det er kjent at pasienter av europeisk eller japansk opphav er positive for HLA-A*3101-allelet, kan bruk av karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser vurderes dersom fordelen anses å oppveie risikoen.

Hyponatremi

Hyponatremi er rapportert som bivirkning hos 1,5 % av pasienter behandlet med Zebinix.

Hyponatremi er i de fleste tilfeller asymptomatisk, men det kan ledsages av kliniske symptomer som

forverring av anfall, forvirring, nedsatt bevissthet. Hyponatremifrekvensen økte med økende eslikarbazepinacetatdose. Hos pasienter med underliggende nyresykdom som medfører hyponatremi, eller hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som i seg selv kan medføre hyponatremi (f.eks. diuretika, desmopressin, karbamazepin), bør serumnatriumnivå sjekkes før og under behandling med eslikarbazepinacetat. Serumnatriumnivå bør også sjekkes ved kliniske tegn på hyponatremi. I tillegg til dette bør serumnatriumnivå sjekkes ved rutinemessige laboratorieundersøkelser. Dersom klinisk relevant hyponatremi oppstår bør eslikarbazepinacetat seponeres.

PR-intervall

Forlenget PR-intervall er sett i kliniske studier med eslikarbazepinacetat. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med medisinske tilstander (f.eks. lavt thyroksinnivå, hjerteledningsforstyrrelser), eller samtidig bruk av legemidler forbundet med PR-forlengelse.

Nedsatt nyrefunksjon

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (se pkt. 4.2). Hos pasienter med $CL_{KR} < 30$ ml/minutt er bruk ikke anbefalt på grunn av utilstrekkelige data.

Nedsatt leverfunksjon

Da kliniske data er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon og farmakokinetiske og kliniske data mangler for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør eslikarbazepinacetat brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, og det er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin som hovedsakelig elimineres ved glukuronidering. *In vitro* er eslikarbazepin en svak induser av CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* har eslikarbazepin vist en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved metabolisme via CYP3A4 (f.eks. simvastatin). Økning av dosen av legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4 kan derfor være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat. *In vivo* kan eslikarbazepin ha en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved oppstart eller seponering av behandling med Zebinix eller doseendring, kan det ta 2 til 3 uker å nå nytt enzymaktivitetsnivå. Det må tas hensyn til denne forsinkelsen når Zebinix brukes rett før eller i kombinasjon med andre legemidler som krever dosejustering ved samtidig bruk av Zebinix. Eslikarbazepin har hemmeregenskaper med hensyn til CYP2C19. Interaksjoner kan derfor oppstå ved samtidig bruk av høye doser av eslikarbazepinacetat og legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2C19 (f.eks. fenytoin).

Interaksjoner med andre antiepileptika

Karbamazepin

I en studie med friske forsøkspersoner førte samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig og karbamazepin 400 mg to ganger daglig til en gjennomsnittlig 32 % lavere eksponering for den aktive metabolitten eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering. Det ble ikke registrert endret eksponering for karbamazepin eller metabolitten karbamazepinopoksid. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke dosen av eslikarbazepinacetat ved samtidig bruk av karbamazepin. Resultater fra pasientstudier har vist at samtidig behandling øker faren for følgende bivirkninger: diplopi, koordinasjonsvansker og svimmelhet. Risikoen for at andre spesifikke bivirkninger øker på grunn av samtidig bruk av karbamazepin og eslikarbazepinacetat, kan ikke utelukkes.

Fenytoin

I en studie med friske forsøkspersoner førte samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og fenytoin til en gjennomsnittlig 31-33 % lavere eksponering for den aktive metabolitten, eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering, og en gjennomsnittlig 31-35 % høyere fenytoineksponering, mest sannsynlig forårsaket av CYP2C19-hemming. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke dosen av eslikarbazepinacetat eller å redusere fenytoindosen.

Lamotrigin

Glukuronidering er den viktigste metabolismeveien for både eslikarbazepin og lamotrigin, og derfor kan interaksjon forventes. I en studie med friske forsøkspersoner viste eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig, en gjennomsnittlig liten farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin (lamotrigineksponering 15 % redusert), og dosejustering er følgelig ikke nødvendig. Som følge av interindividuell variabilitet kan effekten likevel være klinisk relevant hos enkelte individer.

Topiramat

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og topiramat ingen signifikant endring i eslikarbazepineksponering, men 18 % lavere topiramateksponering, mest sannsynlig forårsaket av redusert topiramatbiotilgjengelighet. Dosejustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase III-studier med voksne epilepsipasienter indikerte at samtidig administrasjon av valproat eller levetiracetam ikke påvirker eslikarbazepineksponeringen, men dette er ikke bekreftet i konvensjonelle interaksjonsstudier.

Okskarbazepin

Samtidig bruk av eslikarbazepinacetat med okskarbazepin anbefales ikke fordi det kan forårsake overeksponering for de aktive metabolittene.

Andre legemidler

Orale antikonseptiva

Administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig til kvinner som brukte et kombinert oralt prevensjonsmiddel ga en gjennomsnittlig reduksjon på 37 % og 42 % i systemisk eksponering for henholdsvis levonorgestrel og etinyløstradiol, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Kvinner i fertil alder må derfor bruke sikker prevensjon under behandling med Zebinix og inntil slutten av den inneværende menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Simvastatin

En studie med friske forsøkspersoner viste gjennomsnittlig 50 % lavere systemisk eksponering for simvastatin ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Økning av simvastatindosen kan være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat.

Rosuvastatin

Det var en gjennomsnittlig reduksjon på 36-39 % i systemisk eksponering hos friske forsøkspersoner ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig. Mekanismen bak denne reduksjonen er ikke kjent, men den kan være forårsaket av transportøraktivitet for rosuvastatin alene eller i kombinasjon med en induksjon av dens metabolisme. Ettersom forholdet mellom eksponering og legemiddelaktivitet er uklart, anbefales det at behandlingsresponsen overvåkes (f.eks. kolesterolnivåer).

Warfarin

Samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og warfarin ga en liten (23 %), men statistisk signifikant, reduksjon i eksponering for S-warfarin. Det var ingen effekt på R-

warfarins farmakokinetikk eller på koagulasjon. Som følge av interindividuell variabilitet når det gjelder interaksjonen bør man imidlertid ha et spesielt fokus på monitorering av INR de første ukene etter oppstart eller seponering av samtidig behandling med warfarin og eslikarbazepinacetat.

Digoksin

En studie med friske forsøkspersoner viste ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig på digoksins farmakokinetikk, noe som indikerer at eslikarbazepinacetat ikke påvirker transportør-P-glykoprotein.

Monoaminoksidase (MAO)-hemmere

Ut fra en strukturell likhet mellom eslikarbazepinacetat og trisykliske antidepressiva, er en interaksjon mellom eslikarbazepinacetat og MAO-hemmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt

Hos barn født av kvinner med epilepsi som bruker et antiepileptikum er forekomsten av misdannelser vist å være to til tre ganger høyere enn forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hyppigst rapportert er leppespalte, hjerte- og karmisdannelser og nevralrørskader. Det må gis medisinsk spesialistrådgivning vedrørende den potensielle risikoen for et foster forårsaket av både anfall og antiepileptisk behandling til alle kvinner i fertil alder som tar antiepileptika, og spesielt til kvinner som er eller planlegger å bli gravide. Behandling med antiepileptika må ikke seponeres brått da dette kan medføre anfall som kan få alvorlige følger for kvinnen og det ufødte barnet.

Monoterapi foretrekkes for behandling av epilepsi under graviditet når det er mulig fordi behandling med flere antiepileptika kan være assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av tilhørende antiepileptika.

Nevroutviklingsforstyrrelser hos barn av mødre med epilepsi ved bruk av antiepileptisk behandling er observert. Det finnes ingen tilgjengelige data om eslikarbazepinacetat på denne risikoen.

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med eslikarbazepinacetat. Eslikarbazepinacetat interagerer negativt med orale antikonseptiva. En alternativ, effektiv og sikker prevensjonsmetode bør derfor brukes under behandling og inntil slutten av den aktuelle menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling. Kvinner i fertil alder bør veiledes om bruk av andre effektive prevensjonsmetoder. Minst én effektiv prevensjonsmetode (som intrauterin enhet) eller to komplementære former for prevensjon, inkludert en barrieremetode, bør brukes. Individuelle forhold bør vurderes i hvert enkelt tilfelle, og pasienten bør involveres i diskusjonen om valg av prevensjonsmetode.

Risiko forbundet med eslikarbazepinacetat

Det foreligger begrenset data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se Fertilitet pkt. 5.3). En risiko hos mennesker (inkludert store medfødte misdannelser, nevroutviklingsforstyrrelser og andre reproduksjonstoksiske effekter) er ukjent.

Eslikarbazepinacetat skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelen vurderes å oppveie risikoen etter nøye vurdering av alternative egnede behandlingsalternativer.

Hvis kvinner som får eslikarbazepinacetat blir gravide eller planlegger å bli gravide, bør bruk av Zebinix vurderes nøye. Minste effektive dose bør gis, og monoterapi bør om mulig foretrekkes, i hvert fall de første tre månedene av svangerskapet. Pasienter bør informeres om muligheten for økt risiko for misdannelser og gis tilbud om fostervannsprøve.

Oppfølging og forebygging

Antiepileptika kan bidra til folinsyremangel, en mulig medvirkende årsak til fosterskader. Folinsyretilskudd anbefales før og under graviditet. Da effekt av slikt tilskudd ikke er bevist, kan det tilbys spesifikk fostervannsdagnostikk også til kvinner som tar folinsyretilskudd.

Hos nyfødte barn

Blødningsforstyrrelser hos nyfødte forårsaket av antiepileptika er rapportert. For sikkerhets skyld bør vitamin K1 gis forebyggende de siste ukene av svangerskapet og til det nyfødte barnet.

Amming

Det er ukjent om eslikarbazepinacetat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av eslikarbazepin i brystmelk. Da risiko for barn som ammes ikke kan utelukkes, bør amming avbrytes under behandling med eslikarbazepinacetat.

Fertilitet

Det finnes ikke data om virkningene av eslikarbazepinacetat på fertilitet hos mennesker. Studier på dyr har vist nedsatt fertilitet etter behandling med eslikarbazepinacetat (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zebinix har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen pasienter kan oppleve svimmelhet, somnolens eller synsforstyrrelser, spesielt ved behandlingsstart. Pasienter bør derfor informeres om at de fysiske og/eller mentale evnene som er nødvendige for å betjene maskiner eller kjøre bil, kan være svekket, og at de anbefales å avstå fra slike aktiviteter til det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier (tilleggsbehandling og monoterapi) ble 2434 pasienter med partielle anfall behandlet med eslikarbazepinacetat (1983 voksne pasienter og 451 pediatriske pasienter), og 51 % av disse pasientene fikk bivirkninger.

Bivirkningene var vanligvis milde til moderate og oppsto hovedsakelig i løpet av de første behandlingsukene med eslikarbazepinacetat.

Risikoene som er identifisert for Zebinix er hovedsakelig klassebaserte, doseavhengige bivirkninger. De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert i placebokontrollerte studier med tilleggsbehandling hos voksne epileptiske pasienter og i en aktivt kontrollert monoterapistudie som sammenlignet eslikarbazepinacetat med karbamazepin med kontrollert frisetting, var svimmelhet, somnolens, hodepine og kvalme. De fleste bivirkninger ble rapportert hos <3 % av pasientene i alle behandlingsgrupper.

Alvorlige hudbivirkninger (SCARS), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert etter markedsføring ved behandling med Zebinix (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger forbundet med eslikarbazepinacetat, innhentet fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring, er angitt i tabellen under.

Følgende konvensjon er brukt til klassifisering av bivirkninger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra

tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger forbundet med behandling med Zebinix innhentet fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer			Hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi, nedsatt appetitt	Elektrolyttforstyrrelser, dehydrering, hypokloremi	Uhensiktsmessig ADH-sekresjonslignende syndrom med tegn og symptomer på sløvhet, kvalme, svimmelhet, reduksjon i serum (blod) osmolalitet, oppkast, hodepine, forvirrings-tilstand eller andre nevrologiske tegn og symptomer.
Psykiatriske lidelser		Insomni	Psykotisk lidelse, apati, depresjon, nervøsitet, agitasjon, irritabilitet, hyperkinetisk forstyrrelse / attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), forvirringstilstand, humørsvingninger, gråting, psykomotorisk hemming, angst	

Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, somnolens	Hodepine, oppmerksomhetsforstyrrelser, tremor, ataksi, balanseforstyrrelser	Koordinasjonsvansker, nedsatt hukommelse, amnesi, hypersomni, sedasjon, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, cerebellar syndrom, kramper, perifer nevropati, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, brennende følelse, parestesi, migrene	
Øyesykdommer		Diplopi, tåkesyn	Nedsatt syn, oscillopsi, binokulær øyebevegelsesforstyrrelse, okulær hyperemi	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	Hypoakusis, tinnitus	
Hjertesykdommer			Palpitasjon, bradykardi	
Karsykdommer			Hypertensjon (inkludert hypertensiv krise), hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming, perifer kaldhet	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Epistakse, brystmerter	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, diaré	Forstoppelse, dyspepsi, gastritt, abdominalsmerter, munntørrehet, abdominalplager, oppblåst abdomen, gingivitt, melena, tannverk	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Leversykdom	

Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett	Alopesi, tørr hud, hyperhidrose, erytem, hudsykdommer, pruritus, allergisk dermatitt	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi, benmetabolismeforstyrrelser, muskelsvakhet, smerter i ekstremiteter	
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinveisinfeksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue, forstyrrelser i ganglaget, asteni	Sykdomsfølelse, frysninger, perifert ødem	
Undersøkelser		Vektøkning	Blodtrykksfall, vekttap, økt blodtrykk, redusert natrium i blodet, redusert klorid i blodet, økt osteokalsin i blodet, redusert hematokritt, redusert hemoglobin, økte leverenzzymer	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Legemiddeltoksisitet, fall, brannsårr	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Øye- og nevrologiske sykdommer

Hos pasienter samtidig behandlet med karbamazepin og eslikarbazepinacetat i placebokontrollerte studier, ble følgende bivirkninger observert: diplopi (11,4 % av forsøkspersonene med samtidig karbamazepin, 2,4 % av forsøkspersonene uten samtidig karbamazepin), koordinasjonsvansker (6,7 % med samtidig karbamazepin, 2,7 % uten samtidig karbamazepin) og svimmelhet (30,0 % med samtidig karbamazepin, 11,5 % uten samtidig karbamazepin), se pkt. 4.5.

PR intervall

Bruk av eslikarbazepinacetat er forbundet med forlenget PR-intervall. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. AV-blokk, synkope, bradykardi) kan oppstå.

Klasserelaterte bivirkninger

Sjeldne bivirkninger som benmargshemming, anafylaktiske reaksjoner, systemisk lupus erythematosus eller alvorlige hjertearytmier forekom ikke i de placebokontrollerte epilepsistudiene med

eslikarbazepinacetat. Det er imidlertid rapportert med okskarbazepin. Forekomst etter behandling med eslikarbazepinacetat kan derfor ikke utelukkes.

Det har vært rapporter om redusert benmineraltetthet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos pasienter på langtidsbehandling med de strukturelt beslektede antantiepileptika karbamazepin og okskarbazepin. Mekanismen bak benmetabolismepåvirkningen har ikke blitt identifisert.

Pediatrisk populasjon

I placebokontrollerte studier som involverte pasienter i alderen 12 til 18 år med partielle anfall (238 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat og 189 med placebo), opplevde 35,7 % av pasientene som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, og 19 % av pasientene som ble behandlet med placebo, bivirkninger. De vanligste bivirkningene hos gruppen som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, var diplopi (5,0 %), somnolens (8,0 %) og oppkast (4,6 %).

Bivirkningsprofilen for eslikarbazepinacetat er generelt sett lik på tvers av aldersgrupper. I aldersgruppen 6 til 11 år var de vanligste bivirkningene som ble observert hos flere enn to pasienter som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, diplopi (9,5 %), somnolens (7,4 %), svimmelhet (6,3 %), konvulsjon (6,3 %) og kvalme (3,2 %). I aldersgruppen 12 til 18 år var det somnolens (7,4 %), oppkast (4,2 %), diplopi (3,2 %) og fatigue (3,2 %). Sikkerhet av Zebinix hos barn under 6 år har ennå ikke blitt fastslått.

Sikkerhetsprofilen til eslikarbazepinacetat var generelt sett lik mellom voksne og pediatriske pasienter, bortsett fra agitasjon (vanlig, 1,3 %) og abdominalsmerter (vanlig, 2,1 %) som var vanligere hos barn enn hos voksne. Svimmelhet, somnolens, vertigo, asteni, forstyrrelser i ganglaget, tremor, ataksi, balanseforstyrrelser, tåkesyn, diaré, utslett og hyponatremi var mindre vanlig hos barn enn hos voksne. Allergisk dermatitt (mindre vanlig, 0,8 %) ble bare rapportert hos den pediatriske populasjonen.

Langtidssikkerhetsdata for den pediatriske populasjonen fra en åpen forlengelse av fase III-studien var sammenfallende med den kjente sikkerhetsprofilen til legemidlet, uten nye relevante funn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer observert etter en overdosering med eslikarbazepinacetat er primært forbundet med sentralnervøse symptomer (f.eks. anfall av alle typer, status epilepticus) og hjertesykdommer (f.eks. hjertearytmi). Det er ingen kjent, spesifikk antidot. Symptomatisk og støttende behandling bør gis etter behov. Eslikarbazepinacetatmetabolitter kan, ved behov, effektivt fjernes ved hemodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, karboksamidderivater, ATC-kode: N03A F04

Virkningsmekanisme

Den eksakte virkningsmekanismen til eslikarbazepinacetat er ukjent. Elektrofysiologiske *in vitro*-studier indikerer imidlertid at både eslikarbazepinacetat og metabolittene stabiliserer den inaktivererte

tilstanden til spenningsavhengige natriumkanaler, utelukker at de returnerer til aktivert tilstand og forhindrer dermed gjentatt nevronal utløsning.

Farmakodynamiske effekter

Eslikarbazepinacetat og dets aktive metabolitter hindret utvikling av anfall i prekliniske modeller for predikasjon av antikonvulsiv effekt hos mennesker. Hos mennesker utøves eslikarbazepinacetats farmakologiske effekt hovedsakelig via den aktive metabolitten eslikarbazepin.

Klinisk effekt

Voksen populasjon

Effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling er vist i fire dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase III-studier med 1703 randomiserte voksne pasienter med behandlingsrefraktær partiell epilepsi som samtidig brukte ett til tre antiepileptika. Okskarbazepin og felbamat var ikke tillatt som samtidig behandling i disse studiene. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 400 mg (kun i -301 og -302 studiene), 800 mg og 1200 mg, én gang daglig. Eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig og 1200 mg én gang daglig var signifikant mer effektivt enn placebo med hensyn til å redusere anfallsfrekvens i en 12 ukers vedlikeholdsperiode. Andelen av pasienter med ≥ 50 % reduksjon (1581 analysert) i anfallsfrekvens i fase III-studiene var 19,3 % for placebo, 20,8 % for eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % for eslikarbazepinacetat 800 mg og 35,3 % for eslikarbazepinacetat 1200 mg daglig.

Effekt av eslikarbazepinacetat som monoterapi er vist i en dobbeltblind, aktivt kontrollert (karbamazepin med kontrollert frisetting) studie med 815 randomiserte voksne pasienter med nylig diagnostisert epilepsi med partielle anfall. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt med doser på 800 mg, 1200 mg og 1600 mg, gitt én gang daglig. Dosene for aktiv komparator, karbamazepin med kontrollert frisetting, var 200 mg, 400 mg og 600 mg to ganger daglig. Alle pasientene ble randomisert til laveste dosenivå og pasientene ble kun økt til neste dosenivå dersom det oppstod anfall. Av 815 randomiserte pasienter ble 401 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat én gang daglig [271 pasienter (67,6 %) fortsatte med en dose på 800 mg, 70 pasienter (17,5 %) fortsatte med en dose på 1200 mg og 60 pasienter (15,0 %) ble behandlet med 1600 mg]. I primære effektanalyser, hvor «drop-outs» ble klassifisert som ikke-respondere, ble 71,1 % av pasientene klassifisert som anfallsfrie i eslikarbazepingruppen og 75,6 % i gruppen med karbamazepin med kontrollert frisetting i løpet av evalueringsperioden på 26 uker (gjennomsnittlig risikodifferanse -4,28 %, 95 % KI: [-10,30; 1,74]. Behandlingseffekten observert i løpet av den 26 uker lange evalueringsperioden ble opprettholdt i 1 år med behandling, der 64,7 % av pasientene som fikk eslikarbazepinacetat og 70,3 % av pasientene som fikk karbamazepin med kontrollert frisetting ble klassifisert som anfallsfrie (gjennomsnittlig risikodifferanse -5,46 %, 95% KI: [-11,88; 0,97]. I analysen av behandlingssvikt (anfallsrisiko) basert på analyse av tid til hendelse (Kaplan-Meier-analyse og Cox-regresjon), var Kaplan-Meier-estimatene for anfallsrisiko på slutten av evalueringsperioden 0,06 med karbamazepin og 0,12 med eslikarbazepinacetat og på slutten av 1 år med ytterligere økt risiko til 0,11 med karbamazepin og 0,19 med eslikarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Etter år 1 var sannsynligheten for at pasienter ikke fullførte studien på grunn av bivirkninger eller mangel på effekt 0,26 for eslikarbazepinacetat og 0,21 for karbamazepin med kontrollert frisetting. Effekten av eslikarbazepinacetat ved overgang til monoterapi ble evaluert i to dobbeltblinde, randomiserte, kontrollerte studier hos 365 voksne pasienter med partielle anfall. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 1200 mg og 1600 mg én gang daglig. Andelen av anfallsfrihet i hele 10 ukersperioden var henholdsvis 7,6 % (1600 mg) og 8,3 % (1200 mg) i én studie og 10,0 % (1600 mg) og 7,4 % (1200 mg) i en annen studie.

Eldre populasjon

Sikkerhet og effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling for partielle anfall hos eldre pasienter ble evaluert i én ikke-kontrollert studie, med en varighet på 26 uker, hos 72 eldre (i alderen ≥ 65 år). Dataene viser at forekomsten av bivirkninger hos denne populasjonen (65,3 %) er lik den generelle populasjonen innmeldt i de dobbeltblinde epilepsistudiene (66,8 %). De hyppigste

individuelle bivirkningene var svimmelhet (12,5 % av forsøkspersonene), somnolens (9,7 %) fatigue, konvulsjoner og hyponatremi (8,3 % hver), nasofaryngitt (6,9 %) og øvre luftveisinfeksjon (5,6 %). Totalt 50 av de 72 forsøkspersonene som startet studien, fullførte den 26 uker lange behandlingsperioden som korresponderer til en retensjonsrate på 69,4 % (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk hos eldre). Det er begrensede data for monoterapi i den eldre populasjonen. Kun få pasienter (N=27) over 65 år fikk behandling med eslikarbazepinacetat i en monoterapistudie.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling for partielle anfall hos barn, ble evaluert i én fase II-studie med barn i alderen 6 til 16 år (N=123) og én fase III-studie med barn i alderen 2 til 18 år (N=304). Begge studiene var dobbeltblinde og placebokontrollerte med en vedlikeholdsvarighet på henholdsvis 8 uker (studie 208) og 12 uker (studie 305). Studie 208 omfattet to påfølgende åpne langtidsforlengelser (1 år i del II og 2 år i del III), og studie 305 omfattet fire påfølgende åpne langtidsforlengelser (1 år i del II, III og IV og 2 år i del V). Eslikarbazepinacetat ble testet ved doser på 20 og 30 mg/kg/dag opptil maksimalt 1200 mg/dag. Måldosen var 30 mg/kg/dag i studie 208 og 20 mg/kg/dag i studie 305. Doser kunne justeres basert på tolerabilitet og behandlingsrespons.

I den dobbeltblinde perioden av fase II-studien var evaluering av effekt det sekundære målet. Reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen fra baseline til vedlikeholdsperioden var betydelig ($p < 0,001$) høyere med eslikarbazepinacetat (-34,8 %) sammenlignet med placebo (-13,8 %). Førtito pasienter (50,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med 10 pasienter (25,0 %) i placebogruppen var respondenter (≥ 50 % reduksjon i standardisert anfallsfrekvens), noe som resulterte i en signifikant forskjell ($p = 0,009$).

I den dobbeltblinde perioden av fase III-studien var reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen med eslikarbazepinacetat (-18,1 % kontra baseline) forskjellig fra placebo (-8,6 % kontra baseline), men ikke statistisk signifikant ($p = 0,2490$). Førti én pasienter (30,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med 40 pasienter (31,0 %) i placebogruppen var respondenter (≥ 50 % reduksjon i standardisert anfallsfrekvens), noe som resulterte i en ikke-signifikant forskjell ($p = 0,9017$). Det ble utført *post-hoc*-undergruppeanalyser etter aldersinndeling og over 6 år samt etter dose. Hos barn over 6 år var 36 pasienter (35,0 %) i eslikarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med 29 pasienter (30,2 %) i placebogruppen respondenter ($p = 0,4759$) og reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen var høyere hos eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med placebo (-24,4 % kontra -10,5 %). Forskjellen på 13,9 % var imidlertid ikke statistisk signifikant ($p = 0,1040$). Totalt 39 % av pasientene i studie 305 ble titrert opp til største mulige dose (30 mg/kg/dag). Blant disse, når pasienter på 6 år og yngre ble utelukket, var henholdsvis 14 (48,3 %) og 11 (30,6 %) av pasientene i eslikarbazepinacetatgruppen og placebogruppen respondenter ($p = 0,1514$). Selv om robustheten til disse *post-hoc*-underanalysene er begrenset, antyder dataene en alders- og doseavhengig økning i effektstørrelse.

I den påfølgende åpne 1 årsforlengelsen (del II) av fase III-studien (ITT-sett N=225) var total responderandel 46,7 % (stabilt økende fra 44,9 % (uke 1-4) til 57,5 % (uke > 40)). Total median standardisert anfallsfrekvens var 6,1 (fallende fra 7,0 (uke 1-4) til 4,0 (uke > 40)), som resulterte i en median relativ endring sammenlignet med baselineperioden på -46,7 %. Median relativ endring var større i den tidligere placebogruppen (-51,4 %) enn i den tidligere eslikarbazepinacetat (ESL)-gruppen (-40,4 %). Andelen av pasienter med forverring (økning ≥ 25 %) sammenlignet med baselineperioden var 14,2 %.

I de påfølgende tre åpne forlengelsene (ITT-sett N=148) var total responderandel 26,6 % sammenlignet med baseline del III–V (dvs. de siste 4 ukene i del II). Total median standardisert anfallsfrekvens var 2,4 (som resulterte i en median relativ endring fra baseline del III–V på -22,9 %). Total median relativ reduksjon i del I var større hos pasienter behandlet med ESL (-25,8 %) enn hos pasienter behandlet med placebo (-16,4 %). Total andel av pasienter med forverring (økning ≥ 25 %) sammenlignet med baseline del III–V var 25,7 %.

Av de 183 pasientene som fullførte studiens del I og II ble 152 pasienter inkludert i del III. Av disse hadde 65 pasienter fått ESL og 87 pasienter hadde fått placebo i studiens dobbeltblinde del. Fjorten pasienter (9,2 %) fullførte åpen behandling med ESL i del V. Den vanligste årsaken til seponering i alle deler av studien var sponsors ønske (30 pasienter i del III [19,7 % av pasientene som gikk inn i del III], 9 i del IV [9,6 % av pasientene som gikk inn i del IV] og 43 i del V [64,2 % av pasientene som gikk inn i del V]).

Tatt i betraktning begrensningene ved åpne ikke-kontrollerte data, vedvarte langtidsresponsen på eslikarbazepinacetat i studiens åpne deler.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zebinix i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av epilepsi med partielle anfall (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivået av eslikarbazepinacetat er vanligvis under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepins C_{max} oppnås 2 til 3 timer etter dosering (t_{max}). Biotilgjengelighet kan antas å være høy da mengden av metabolitter som gjenfinnes i urin tilsvarer mer enn 90 % av en eslikarbazepinacetatdose.

Biotilgjengelighet (AUC og C_{max}) er sammenlignbar for eslikarbazepin administrert oralt som en knust tablett blandet med eplemos og administrert med vann, sammenlignet med en hel tablett.

Distribusjon

Bindingen av eslikarbazepin til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uavhengig av konsentrasjon. *In vitro*-studier har vist at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes relevant av nærvær av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin eller tolbutamid. Bindingen av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin og tolbutamid ble ikke signifikant påvirket av nærvær av eslikarbazepin.

Biotransformasjon

Eslikarbazepinacetat metaboliseres raskt og omfattende til den viktigste aktive metabolitten eslikarbazepin ved hydrolytisk "first pass"-metabolisme. "Steady state" plasmakonsentrasjon oppnås etter 4 til 5 døgn ved dosering én gang daglig, i samsvar med en effektiv halveringstid på 20-24 timer. I studier med friske forsøkspersoner og voksne epilepsipasienter var tilsynelatende halveringstid for eslikarbazepin henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. Mindre vesentlige metabolitter i plasma er R-likarbazepin og okskarbazepin, som er vist å være aktive, og glukuronsyrekonjugater av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin og okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Eslikarbazepin er en svak induser av CYP3A4 og har hemmende egenskaper med hensyn til CYP2C19 (som angitt i pkt. 4.5).

Studier med eslikarbazepin i ferske humane leverceller viste en svak induksjon av UGT1A1-medierte glukuronidering.

Eliminasjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse, i uendret form og som glukuronidkonjugat. Samlet utgjør eslikarbazepin og dets

glukuronid mer enn 90 % av alle metabolittene som utskilles i urin, omtrent to tredjedeler i uendret form og en tredjedel som glukuronidkonjugat.

Linearitet/ikke-linearitet

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i området 400-1200 mg hos både friske forsøkspersoner og pasienter.

Eldre (over 65 år)

Eslikarbazepinacetats farmakokinetiske profil er ikke endret hos eldre pasienter med kreatininclearance >60 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse. En studie med voksne pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon viste at clearance er avhengig av nyrefunksjon. Under behandling med Zebinix anbefales dosejustering hos pasienter, voksne og barn over 6 år, med kreatininclearance <60 ml/minutt (se pkt. 4.2). Bruken av eslikarbazepinacetat anbefales ikke hos barn fra 2 til 6 år. Ved denne alderen har ikke den naturlige aktiviteten til elimineringsprosessen modnet ennå.

Hemodialyse fjerner eslikarbazepinacetatmetabolitter fra plasma.

Nedsatt leverfunksjon

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk og metabolisme er undersøkt etter gjentatte orale doser hos friske forsøkspersoner og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Moderat nedsatt leverfunksjon påvirket ikke eslikarbazepinacetats farmakokinetikk. Dosejustering anbefales ikke hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kjønn

Studier med friske forsøkspersoner og pasienter viste at eslikarbazepinacetats farmakokinetikk ikke ble påvirket av kjønn.

Pediatrisk populasjon

I likhet med hos voksne konverteres eslikarbazepinacetat i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat forblir som regel under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepinacetats C_{max} oppnås 2 til 3 timer etter dosering (t_{max}). Kroppsvekt viste seg å ha en effekt på distribusjons- og clearancevolumet. Dessuten kunne ikke rollen alder spilte, uavhengig av vekt med hensyn til clearance av eslikarbazepinacetat utelukkes, spesielt for den yngste aldersgruppen (2–6 år).

Barn i alderen 6 år og yngre

Farmakokinetikken i populasjonen indikerer at doser på 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag i undergruppen av barn i alderen 2 til 6 år er nødvendig for å oppnå eksponeringer som tilsvarer de terapeutiske dosene på 20 og 30 mg/kg/dag hos barn over 6 år.

Barn over 6 år

Farmakokinetikken i populasjonen indikerer at sammenlignbar eslikarbazepinacetat-eksponering observeres mellom 20 og 30 mg/kg/dag hos barn over 6 år og voksne med henholdsvis 800 og 1200 mg eslikarbazepinacetat én gang daglig (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger sett i dyrestudier forekom ved eksponeringsnivåer betydelig lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for eslikarbazepin (eslikarbazepinacetats viktigste og farmakologisk aktive metabolitt). Sikkerhetsmarginer basert på sammenlignbar eksponering er derfor ikke fastslått.

Holdepunkter for nyretoksisitet ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotte, men ikke i studier med mus eller hund, og dette samsvarer med en forverring av spontan kronisk progressiv nefropati hos denne arten.

Centrilobulær leverhypertrofi ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos mus og rotte, og økt forekomst av leversvulster ble sett i en karsinogenitetsstudie hos mus. Disse funnene samsvarer med induksjon av mikrosomale leverenzym, en effekt som ikke er sett hos pasienter som har fått eslikarbazepinacetat.

Studier på unge dyr

I studier med gjentatt dosering hos unge hunder var toksisitetsprofilen sammenlignbar med det som ble observert hos voksne dyr. I studien som varte i 10 måneder, ble det observert reduksjoner i benmineralinnhold, benområde- og/eller benmineraldensitet i lumbalvirvel og/eller femur hos høydosehunddyr ved eksponeringsnivåer lavere enn de kliniske eksponeringsnivåene for eslikarbazepinacetat hos barn.

Gentoksisitetsstudier med eslikarbazepinacetat indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

Det ble observert nedsatt fertilitet hos hunnrotter; reduksjoner i implantasjoner og levende embryoer i studien av fertilitet hos mus kan også indikere virkninger på fertilitet hos hunner, men corpora lutea-tellinger ble imidlertid ikke evaluert. Eslikarbazepinacetat var ikke teratogent hos rotte eller kanin, men induserte skjelettmisdannelser hos mus. I embryotoksisitetsstudier med mus, rotter og kaniner ble det observert ossifikasjonsforsinkelser, redusert fostervekt og en økning i mindre misdannelser i skjelett og involler ved toksiske doser for mor. I peri-/postnatale studier av mus og rotter ble det observert en forsinkelse i utviklingen av kjønnsmodenhet i F1-generasjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon K 29/32
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/aluminium- blisterpakninger lagt i pappesker inneholdende 20 eller 60 tabletter.

HDPE-bokser med barnesikret polypropylenlokk, lagt i pappesker inneholdende 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/021-023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. april 2009

Dato for siste fornyelse: 22. januar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 400 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 400 mg eslikarbazepinacetat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, runde, bikonvekse tabletter med 'ESL 400' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden, med en diameter på 11 mm. Delestreken er kun for å lette delingen som gjør det enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zebinix er indisert som:

- monoterapi ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne med nylig diagnostisert epilepsi.
- tilleggsbehandling til voksne, ungdommer og barn over 6 år med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Zebinix kan brukes som monoterapi eller i tillegg til eksisterende antikonvulsiv behandling. Anbefalt startdose er 400 mg én gang daglig som bør økes til 800 mg én gang daglig etter én eller to uker. Avhengig av individuell respons, kan dosen økes til 1200 mg én gang daglig. Enkelte pasienter som får monoterapi kan ha nytte av en dose på 1600 mg én gang daglig (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre (over 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre hvis nyrefunksjonen ikke er forstyrret. Grunnet svært begrensede data fra monoterapi med 1600 mg hos eldre, anbefales ikke denne dosen hos denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter, voksne og barn over 6 år, med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (CL_{KR}) som følger:

- $CL_{KR} > 60$ ml/minutt: ingen dosejustering nødvendig
- $CL_{KR} 30-60$ ml/minutt: startdose på 200 mg (eller 5 mg/kg hos barn over 6 år) én gang daglig eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn over 6 år) annenhver dag i 2 uker etterfulgt av en dose på 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn over 6 år) én gang daglig. Dosen kan imidlertid økes, basert på individuell respons.

- $CL_{KR} < 30$ ml/minutt: på grunn av utilstrekkelige data, er bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ikke anbefalt.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2) og bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Barn over 6 år

Den anbefalte startdosen er 10 mg/kg/dag én gang daglig. Dosen skal økes ukentlig eller annenhver uke i trinn på 10 mg/kg/dag opptil 30 mg/kg/dag, basert på individuell respons. Den maksimale dosen er 1200 mg én gang daglig (se pkt. 5.1).

Barn med en kroppsvekt på ≥ 60 kg

Barn med en kroppsvekt på 60 kg eller mer, skal gis samme dose som for voksne.

Sikkerhet og effekt av Zebinix hos barn under 6 år har ennå ikke blitt fastslått. Data som er tilgjengelig på nåværende tidspunkt, beskrives i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men det kan ikke gis noen anbefaling vedrørende dosering.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Zebinix kan tas med eller uten mat.

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan tablettene knuses og blandes med vann eller myk mat, slik som eplemos, umiddelbart før bruk, og administreres oralt.

Bytte preparater

Basert på sammenlignbare biotilgjengelighetsdata for tablett- og suspensjonsformuleringene, kan pasienter bytte fra den ene formuleringen til den andre.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin, okskarbazepin) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mordstanker

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske virkestoffer for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med eslikarbazepinacetat. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Nevrologiske sykdommer

Eslikarbazepinacetat har vært forbundet med visse sentralnervøse bivirkninger, som svimmelhet og somnolens, som kan øke forekomsten av ulykkesskader.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Det anbefales å seponere Zebinix gradvis for å minimere faren for økt anfallsfrekvens.

Hudreaksjoner

Utslett forekom som bivirkning hos 1,2 % av totalpopulasjonen behandlet med Zebinix i kliniske studier hos epilepsipasienter. Tilfeller av urticaria og angioødem er rapportert hos pasienter som tar Zebinix. Angioødem i forbindelse med overfølsomhet/anafylaktisk reaksjon med larynxødem kan være fatalt. Ved tegn eller symptomer på overfølsomhet skal eslikarbazepinacetat seponeres omgående og alternativ behandling startes.

Alvorlige hudbivirkninger (SCARS), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, er rapportert etter markedsføring ved behandling med Zebinix. Ved forskrivning skal pasientene informeres om tegn og symptomer på dette og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer som indikerer disse reaksjonene oppstår, skal Zebinix seponeres omgående og alternativ behandling vurderes (etter behov). Hvis pasienter har fått slike reaksjoner, skal behandling med Zebinix ikke på noe tidspunkt startes igjen hos disse pasientene.

HLA-B*1502-allelet - hos han-kinesiske, thailandske og andre asiatiske populasjoner

HLA-B*1502 hos individer av han-kinesisk eller thailandsk opphav er vist å være sterkt forbundet med risiko for utvikling av kraftige hudreaksjoner kjent som Stevens-Johnsons syndrom (SJS) ved behandling med karbamazepin. Eslikarbazepinacetat har tilsvarende kjemisk struktur som karbamazepin, og det er mulig at pasienter som er positive for HLA-B*1502 også kan ha risiko for SJS etter behandling med eslikarbazepinacetat. Prevalensen av HLA-B*1502-bærere er ca. 10 % hos han-kinesiske eller thailandske populasjoner. Hvis mulig, bør disse individene sjekkes for dette allelet før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede virkestoffer. Dersom pasienter med slikt etnisk opphav tester positivt for HLA-B*1502-allelet, kan bruk av eslikarbazepinacetat vurderes dersom fordelen anses å oppveie risikoen.

På grunn av prevalensen av dette allelet hos andre asiatiske populasjoner (f.eks. over 15 % på Filippinene og i Malaysia), kan genetisk testing av risikopopulasjoner for tilstedeværelse av HLA-B*1502 vurderes.

HLA-A*3101-allelet - europeiske opphav og japanske populasjoner

Det foreligger data som indikerer at HLA-A*3101 er forbundet med økt risiko for karbamazepininduserte hudbivirkninger, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelutslett med eosinofili (DRESS) eller mindre kraftig akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært utslett hos personer av europeisk opphav og japanesere.

Prevalensen av HLA-A*3101-allelet varierer mye mellom etniske populasjoner. HLA-A*3101-allelet har en prevalens på 2 til 5 % hos europeiske populasjoner og ca. 10 % hos den japanske populasjonen. Tilstedeværelse av HLA-A*3101-allelet kan øke risikoen for karbamazepininduserte hudbivirkninger (de fleste mindre kraftige) fra 5,0 % hos befolkningen generelt til 26,0 % hos personer med europeisk opphav, mens dets fravær kan redusere risikoen fra 5,0 % til 3,8 %.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å støtte anbefaling av HLA-A*3101-utredning før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser.

Dersom det er kjent at pasienter av europeisk eller japansk opphav er positive for HLA-A*3101-allelet, kan bruk av karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser vurderes dersom fordelen anses å oppveie risikoen.

Hyponatremi

Hyponatremi er rapportert som bivirkning hos 1,5 % av pasienter behandlet med Zebinix.

Hyponatremi er i de fleste tilfeller asymptomatisk, men det kan ledsages av kliniske symptomer som forverring av anfall, forvirring, nedsatt bevissthet. Hyponatremifrekvensen økte med økende

eslikarbazepinacetatdose. Hos pasienter med underliggende nyresykdom som medfører hyponatremi, eller hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som i seg selv kan medføre hyponatremi (f.eks. diuretika, desmopressin, karbamazepin), bør serumnatriumnivå sjekkes før og under behandling med eslikarbazepinacetat. Serumnatriumnivå bør også sjekkes ved kliniske tegn på hyponatremi. I tillegg til dette bør serumnatriumnivå sjekkes ved rutinemessige laboratorieundersøkelser. Dersom klinisk relevant hyponatremi oppstår bør eslikarbazepinacetat seponeres.

PR-intervall

Forlenget PR-intervall er sett i kliniske studier med eslikarbazepinacetat. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med medisinske tilstander (f.eks. lavt thyroksinnivå, hjerteledningsforstyrrelser), eller samtidig bruk av legemidler forbundet med PR-forlengelse.

Nedsatt nyrefunksjon

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (se pkt. 4.2). Hos pasienter med $CL_{KR} < 30$ ml/minutt er bruk ikke anbefalt på grunn av utilstrekkelige data.

Nedsatt leverfunksjon

Da kliniske data er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon og farmakokinetiske og kliniske data mangler for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør eslikarbazepinacetat brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, og det er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin som hovedsakelig elimineres ved glukuronidering. *In vitro* er eslikarbazepin en svak induser av CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* har eslikarbazepin vist en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved metabolisme via CYP3A4 (f.eks. simvastatin). Økning av dosen av legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4 kan derfor være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat. *In vivo* kan eslikarbazepin ha en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved oppstart eller seponering av behandling med Zebinix eller doseendring, kan det ta 2 til 3 uker å nå nytt enzymaktivitetsnivå. Det må tas hensyn til denne forsinkelsen når Zebinix brukes rett før eller i kombinasjon med andre legemidler som krever dosejustering ved samtidig bruk av Zebinix. Eslikarbazepin har hemmeregenskaper med hensyn til CYP2C19. Interaksjoner kan derfor oppstå ved samtidig bruk av høye doser av eslikarbazepinacetat og legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2C19 (f.eks. fenytoin).

Interaksjoner med andre antiepileptika

Karbamazepin

I en studie med friske forsøkspersoner førte samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig og karbamazepin 400 mg to ganger daglig til en gjennomsnittlig 32 % lavere eksponering for den aktive metabolitten eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering. Det ble ikke registrert endret eksponering for karbamazepin eller metabolitten karbamazepinopoksid. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke dosen av eslikarbazepinacetat ved samtidig bruk av karbamazepin. Resultater fra pasientstudier har vist at samtidig behandling øker faren for følgende bivirkninger: diplopi, koordinasjonsvansker og svimmelhet. Risikoen for at andre spesifikke bivirkninger øker på grunn av samtidig bruk av karbamazepin og eslikarbazepinacetat, kan ikke utelukkes.

Fenytoin

I en studie med friske forsøkspersoner førte samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og fenytoin til en gjennomsnittlig 31-33 % lavere eksponering for den aktive metabolitten, eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering, og en gjennomsnittlig 31-35 % høyere fenytoineksponering, mest sannsynlig forårsaket av CYP2C19-hemming. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke dosen av eslikarbazepinacetat eller å redusere fenytoindosen.

Lamotrigin

Glukuronidering er den viktigste metabolismeveien for både eslikarbazepin og lamotrigin, og derfor kan interaksjon forventes. I en studie med friske forsøkspersoner viste eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig, en gjennomsnittlig liten farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin (lamotrigineksponering 15 % redusert), og dosejustering er følgelig ikke nødvendig. Som følge av interindividuell variabilitet kan effekten likevel være klinisk relevant hos enkelte individer.

Topiramat

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og topiramat ingen signifikant endring i eslikarbazepineksponering, men 18 % lavere topiramateksponering, mest sannsynlig forårsaket av redusert topiramatbiotilgjengelighet. Dosejustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase III-studier med voksne epilepsipasienter indikerte at samtidig administrasjon av valproat eller levetiracetam ikke påvirker eslikarbazepineksponeringen, men dette er ikke bekreftet i konvensjonelle interaksjonsstudier.

Okskarbazepin

Samtidig bruk av eslikarbazepinacetat med okskarbazepin anbefales ikke fordi det kan forårsake overeksponering for de aktive metabolittene.

Andre legemidler

Orale antikonseptiva

Administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig til kvinner som brukte et kombinert oralt prevensjonsmiddel ga en gjennomsnittlig reduksjon på 37 % og 42 % i systemisk eksponering for henholdsvis levonorgestrel og etinyløstradiol, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Kvinner i fertil alder må derfor bruke sikker prevensjon under behandling med Zebinix og inntil slutten av den inneværende menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Simvastatin

En studie med friske forsøkspersoner viste gjennomsnittlig 50 % lavere systemisk eksponering for simvastatin ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Økning av simvastatindosen kan være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat.

Rosuvastatin

Det var en gjennomsnittlig reduksjon på 36-39 % i systemisk eksponering hos friske forsøkspersoner ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig. Mekanismen bak denne reduksjonen er ikke kjent, men den kan være forårsaket av transportøraktivitet for rosuvastatin alene eller i kombinasjon med en induksjon av dens metabolisme. Ettersom forholdet mellom eksponering og legemiddelaktivitet er uklart, anbefales det at behandlingsresponsen overvåkes (f.eks. kolesterolnivåer).

Warfarin

Samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og warfarin ga en liten (23 %), men statistisk signifikant, reduksjon i eksponering for S-warfarin. Det var ingen effekt på R-warfarins farmakokinetikk eller på koagulasjon. Som følge av interindividuell variabilitet når det

gjelder interaksjonen bør man imidlertid ha et spesielt fokus på monitorering av INR de første ukene etter oppstart eller seponering av samtidig behandling med warfarin og eslikarbazepinacetat.

Digoksin

En studie med friske forsøkspersoner viste ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig på digoksins farmakokinetikk, noe som indikerer at eslikarbazepinacetat ikke påvirker transportør-P-glykoprotein.

Monoaminoksidase (MAO)-hemmere

Ut fra en strukturell likhet mellom eslikarbazepinacetat og trisykliske antidepressiva, er en interaksjon mellom eslikarbazepinacetat og MAO-hemmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt

Hos barn født av kvinner med epilepsi som bruker et antiepileptikum er forekomsten av misdannelser vist å være to til tre ganger høyere enn forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hyppigst rapportert er leppespalte, hjerte- og karmisdannelser og nevralrørskader. Det må gis medisinsk spesialistrådgivning vedrørende den potensielle risikoen for et foster forårsaket av både anfall og antiepileptisk behandling til alle kvinner i fertil alder som tar antiepileptika, og spesielt til kvinner som er eller planlegger å bli gravide. Behandling med antiepileptika må ikke seponeres brått da dette kan medføre anfall som kan få alvorlige følger for kvinnen og det ufødte barnet.

Monoterapi foretrekkes for behandling av epilepsi under graviditet når det er mulig fordi behandling med flere antiepileptika kan være assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av tilhørende antiepileptika.

Nevroutviklingsforstyrrelser hos barn av mødre med epilepsi ved bruk av antiepileptisk behandling er observert. Det finnes ingen tilgjengelige data om eslikarbazepinacetat på denne risikoen.

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med eslikarbazepinacetat. Eslikarbazepinacetat interagerer negativt med orale antikonseptiva. En alternativ, effektiv og sikker prevensjonsmetode bør derfor brukes under behandling og inntil slutten av den aktuelle menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling. Kvinner i fertil alder bør veiledes om bruk av andre effektive prevensjonsmetoder. Minst én effektiv prevensjonsmetode (som intrauterin enhet) eller to komplementære former for prevensjon, inkludert en barrieremetode, bør brukes. Individuelle forhold bør vurderes i hvert enkelt tilfelle, og pasienten bør involveres i diskusjonen om valg av prevensjonsmetode.

Risiko forbundet med eslikarbazepinacetat

Det foreligger begrenset data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se Fertilitet pkt. 5.3). En risiko hos mennesker (inkludert store medfødte misdannelser, nevroutviklingsforstyrrelser og andre reproduksjonstoksiske effekter) er ukjent.

Eslikarbazepinacetat skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelen vurderes å oppveie risikoen etter nøye vurdering av alternative egnede behandlingsalternativer.

Hvis kvinner som får eslikarbazepinacetat blir gravide eller planlegger å bli gravide, bør bruk av Zebinix vurderes nøye. Minste effektive dose bør gis, og monoterapi bør om mulig foretrekkes, i hvert fall de første tre månedene av svangerskapet. Pasienter bør informeres om muligheten for økt risiko for misdannelser og gis tilbud om fostervannsprøve.

Oppfølging og forebygging

Antiepileptika kan bidra til folinsyremangel, en mulig medvirkende årsak til fosterskader. Folinsyretilskudd anbefales før og under graviditet. Da effekt av slikt tilskudd ikke er bevist, kan det tilbys spesifikk fostervannsdagnostikk også til kvinner som tar folinsyretilskudd.

Hos nyfødte barn

Blødningsforstyrrelser hos nyfødte forårsaket av antiepileptika er rapportert. For sikkerhets skyld bør vitamin K1 gis forebyggende de siste ukene av svangerskapet og til det nyfødte barnet.

Amming

Det er ukjent om eslikarbazepinacetat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av eslikarbazepin i brystmelk. Da risiko for barn som ammes ikke kan utelukkes, bør amming avbrytes under behandling med eslikarbazepinacetat.

Fertilitet

Det finnes ikke data om virkningene av eslikarbazepinacetat på fertilitet hos mennesker. Studier på dyr har vist nedsatt fertilitet etter behandling med eslikarbazepinacetat (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zebinix har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen pasienter kan oppleve svimmelhet, somnolens eller synsforstyrrelser, spesielt ved behandlingsstart. Pasienter bør derfor informeres om at de fysiske og/eller mentale evnene som er nødvendige for å betjene maskiner eller kjøre bil, kan være svekket, og at de anbefales å avstå fra slike aktiviteter til det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier (tilleggsbehandling og monoterapi) ble 2434 pasienter med partielle anfall behandlet med eslikarbazepinacetat (1983 voksne pasienter og 451 pediatriske pasienter), og 51 % av disse pasientene fikk bivirkninger.

Bivirkningene var vanligvis milde til moderate og oppsto hovedsakelig i løpet av de første behandlingssukene med eslikarbazepinacetat.

Risikoene som er identifisert for Zebinix er hovedsakelig klassebaserte, doseavhengige bivirkninger. De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert i placebokontrollerte studier med tilleggsbehandling hos voksne epileptiske pasienter og i en aktivt kontrollert monoterapistudie som sammenlignet eslikarbazepinacetat med karbamazepin med kontrollert frisetting, var svimmelhet, somnolens, hodepine og kvalme. De fleste bivirkninger ble rapportert hos <3 % av pasientene i alle behandlingsgrupper.

Alvorlige hudbivirkninger (SCARS), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert etter markedsføring ved behandling med Zebinix (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger forbundet med eslikarbazepinacetat, innhentet fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring, er angitt i tabellen under.

Følgende konvensjon er brukt til klassifisering av bivirkninger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger forbundet med behandling med Zebinix innhentet fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer			Hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi , nedsatt appetitt	Elektrolyttforstyrrelser, dehydrering, hypokloremi	Uhensiktsmessig ADH-sekresjonslignende syndrom med tegn og symptomer på sløvhhet, kvalme, svimmelhet, reduksjon i serum (blod) osmolalitet, oppkast, hodepine, forvirrings-tilstand eller andre nevrologiske tegn og symptomer.
Psykiatriske lidelser		Insomni	Psykotisk lidelse, apati, depresjon, nervøsitet, agitasjon, irritabilitet, hyperkinetisk forstyrrelse / attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), forvirringstilstand, humørsvingninger, gråting, psykomotorisk hemming, angst	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, somnolens	Hodepine, oppmerksomhetsforstyrrelser, tremor, ataksi, balanseforstyrrelser	Koordinasjonsvansker, nedsatt hukommelse, amnesi, hypersomni, sedasjon, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, cerebellar syndrom, kramper, perifer nevropati, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, brennende følelse, parestesi, migrene	
Øyesykdommer		Diplopi, tåkesyn	Nedsatt syn, oscillopsi, binokulær øyebevegelsesforstyrrelse, okulær hyperemi	

Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	Hypoakusis, tinnitus	
Hjertesykdommer			Palpitasjon, bradykardi	
Karsykdommer			Hypertensjon (inkludert hypertensiv krise), hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming, perifer kaldhet	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Epistakse, brystsmerter	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, diaré	Forstoppelse, dyspepsi, gastritt, abdominalsmerter, munntørrehet, abdominalplager, oppblåst abdomen, gingivitt, melena, tannverk	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Leversykdom	
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett	Alopesi, tørr hud, hyperhidrose, erytem, hudsykdommer, pruritus, allergisk dermatitt	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi, benmetabolisme forstyrrelser, muskelsvakhet, smerter i ekstremiteter	
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinveisinfeksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue, forstyrrelser i ganglaget, asteni	Sykdomsfølelse, frysninger, perifert ødem	
Undersøkelser		Vektøkning	Blodtrykksfall, vekttap, økt blodtrykk, redusert natrium i blodet, redusert klorid i blodet, økt osteokalsin i blodet, redusert hematokritt, redusert hemoglobin, økte leverenzymmer	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Legemiddeltoksisitet, fall, brannskår	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Øye- og nevrologiske sykdommer

Hos pasienter samtidig behandlet med karbamazepin og eslikarbazepinacetat i placebokontrollerte studier, ble følgende bivirkninger observert: diplopi (11,4 % av forsøkspersonene med samtidig karbamazepin, 2,4 % av forsøkspersonene uten samtidig karbamazepin), koordinasjonsvansker (6,7 % med samtidig karbamazepin, 2,7 % uten samtidig karbamazepin) og svimmelhet (30,0 % med samtidig karbamazepin, 11,5 % uten samtidig karbamazepin), se pkt. 4.5.

PR intervall

Bruk av eslikarbazepinacetat er forbundet med forlenget PR-intervall. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. AV-blokk, synkope, bradykardi) kan oppstå.

Klasserelaterte bivirkninger

Sjeldne bivirkninger som benmargshemming, anafylaktiske reaksjoner, systemisk lupus erytematosus eller alvorlige hjertearytmier forekom ikke i de placebokontrollerte epilepsistudiene med eslikarbazepinacetat. Det er imidlertid rapportert med okskarbazepin. Forekomst etter behandling med eslikarbazepinacetat kan derfor ikke utelukkes.

Det har vært rapporter om redusert benmineraltetthet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos pasienter på langtidsbehandling med de strukturelt beslektede antiantiepileptika karbamazepin og okskarbazepin. Mekanismen bak benmetabolismepåvirkningen har ikke blitt identifisert.

Pediatrisk populasjon

I placebokontrollerte studier som involverte pasienter i alderen 12 til 18 år med partielle anfall (238 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat og 189 med placebo), opplevde 35,7 % av pasientene som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, og 19 % av pasientene som ble behandlet med placebo, bivirkninger. De vanligste bivirkningene hos gruppen som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, var diplopi (5,0 %), somnolens (8,0 %) og oppkast (4,6 %).

Bivirkningsprofilen for eslikarbazepinacetat er generelt sett lik på tvers av aldersgrupper. I aldersgruppen 6 til 11 år var de vanligste bivirkningene som ble observert hos flere enn to pasienter som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, diplopi (9,5 %), somnolens (7,4 %), svimmelhet (6,3 %), konvulsjon (6,3 %) og kvalme (3,2 %). I aldersgruppen 12 til 18 år var det somnolens (7,4 %), oppkast (4,2 %), diplopi (3,2 %) og fatigue (3,2 %). Sikkerhet av Zebinix hos barn under 6 år har ennå ikke blitt fastslått.

Sikkerhetsprofilen til eslikarbazepinacetat var generelt sett lik mellom voksne og pediatriske pasienter, bortsett fra agitasjon (vanlig, 1,3 %) og abdominalsmerter (vanlig, 2,1 %) som var vanligere hos barn enn hos voksne. Svimmelhet, somnolens, vertigo, asteni, forstyrrelser i ganglaget, tremor, ataksi, balanseforstyrrelser, tåkesyn, diaré, utslett og hyponatremi var mindre vanlig hos barn enn hos voksne. Allergisk dermatitt (mindre vanlig, 0,8 %) ble bare rapportert hos den pediatriske populasjonen.

Langtidssikkerhetsdata for den pediatriske populasjonen fra en åpen forlengelse av fase III-studien var sammenfallende med den kjente sikkerhetsprofilen til legemidlet, uten nye relevante funn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer observert etter en overdosering med eslikarbazepinacetat er primært forbundet med sentralnervøse symptomer (f.eks. anfall av alle typer, status epilepticus) og hjertesykdommer (f.eks. hjertearytmi). Det er ingen kjent, spesifikk antidot. Symptomatisk og støttende behandling bør gis etter

behov. Eslikarbazepinacetatmetabolitter kan, ved behov, effektivt fjernes ved hemodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, karboksamidderivater, ATC-kode: N03A F04

Virkningsmekanisme

Den eksakte virkningsmekanismen til eslikarbazepinacetat er ukjent. Elektrofysiologiske *in vitro*-studier indikerer imidlertid at både eslikarbazepinacetat og metabolittene stabiliserer den inaktiverede tilstanden til spenningsavhengige natriumkanaler, utelukker at de returnerer til aktivert tilstand og forhindrer dermed gjentatt nevronal utløsning.

Farmakodynamiske effekter

Eslikarbazepinacetat og dets aktive metabolitter hindret utvikling av anfall i prekliniske modeller for predikasjon av antikonvulsiv effekt hos mennesker. Hos mennesker utøves eslikarbazepinacetats farmakologiske effekt hovedsakelig via den aktive metabolitten eslikarbazepin.

Klinisk effekt

Voksen populasjon

Effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling er vist i fire dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase III-studier med 1703 randomiserte voksne pasienter med behandlingsrefraktær partiell epilepsi som samtidig brukte ett til tre antiepileptika. Okskarbazepin og felbamat var ikke tillatt som samtidig behandling i disse studiene. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 400 mg (kun i -301 og -302 studiene), 800 mg og 1200 mg, én gang daglig. Eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig og 1200 mg én gang daglig var signifikant mer effektivt enn placebo med hensyn til å redusere anfallsfrekvens i en 12 ukers vedlikeholdsperiode. Andelen av pasienter med ≥ 50 % reduksjon (1581 analysert) i anfallsfrekvens i fase III-studiene var 19,3 % for placebo, 20,8 % for eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % for eslikarbazepinacetat 800 mg og 35,3 % for eslikarbazepinacetat 1200 mg daglig.

Effekt av eslikarbazepinacetat som monoterapi er vist i en dobbeltblind, aktivt kontrollert (karbamazepin med kontrollert frisetting) studie med 815 randomiserte voksne pasienter med nylig diagnostisert epilepsi med partielle anfall. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt med doser på 800 mg, 1200 mg og 1600 mg, gitt én gang daglig. Dosene for aktiv komparator karbamazepin med kontrollert frisetting, var 200 mg, 400 mg og 600 mg to ganger daglig. Alle pasientene ble randomisert til laveste dosenivå og pasientene ble kun økt til neste dosenivå dersom det oppstod anfall. Av 815 randomiserte pasienter ble 401 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat én gang daglig [271 pasienter (67,6 %) fortsatte med en dose på 800 mg, 70 pasienter (17,5 %) fortsatte med en dose på 1200 mg og 60 pasienter (15,0 %) ble behandlet med 1600 mg]. I primære effektanalyser, hvor «drop-outs» ble klassifisert som ikke-respondere, ble 71,1 % av pasientene klassifisert som anfallsfrie i eslikarbazepingruppen og 75,6 % i gruppen med karbamazepin med kontrollert frisetting i løpet av evalueringsperioden på 26 uker (gjennomsnittlig risikodifferanse -4,28 %, 95 % KI: [-10,30; 1,74]). Behandlingseffekten observert i løpet av den 26 uker lange evalueringsperioden ble opprettholdt i 1 år med behandling, der 64,7 % av pasientene som fikk eslikarbazepinacetat og 70,3 % av pasientene som fikk karbamazepin med kontrollert frisetting ble klassifisert som anfallsfrie (gjennomsnittlig risikodifferanse -5,46 %, 95 % KI: [-11,88; 0,97]). I analysen av behandlingssvikt (anfallsrisiko) basert på analyse av tid til hendelse (Kaplan-Meier-analyse og Cox-regresjon), var Kaplan-Meier-estimatene for anfallsrisiko på slutten av evalueringsperioden 0,06 med karbamazepin og 0,12 med eslikarbazepinacetat og på slutten av 1 år med ytterligere økt risiko til 0,11 med karbamazepin og 0,19 med eslikarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Etter år 1 var sannsynligheten for at pasienter ikke fullførte studien på grunn av bivirkninger eller mangel på effekt 0,26 for eslikarbazepinacetat og 0,21 for karbamazepin med kontrollert frisetting. Effekten av eslikarbazepinacetat ved overgang til monoterapi ble evaluert i to dobbeltblinde, randomiserte, kontrollerte studier hos 365 voksne pasienter med partielle anfall. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 1200 mg og 1600 mg én gang daglig. Andelen av anfallsfrihet i hele 10 ukersperioden var henholdsvis 7,6 % (1600 mg) og 8,3 % (1200 mg) i én studie og 10,0 % (1600 mg) og 7,4 % (1200 mg) i en annen studie.

Eldre populasjon

Sikkerhet og effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling for partielle anfall hos eldre pasienter ble evaluert i én ikke-kontrollert studie, med en varighet på 26 uker, hos 72 eldre (i alderen ≥ 65 år). Dataene viser at forekomsten av bivirkninger hos denne populasjonen (65,3 %) er lik den generelle populasjonen innmeldt i de dobbeltblinde epilepsistudiene (66,8 %). De hyppigste individuelle bivirkningene var svimmelhet (12,5 % av forsøkspersonene), somnolens (9,7 %) fatigue, konvulsjoner og hyponatremi (8,3 % hver), nasofaryngitt (6,9 %) og øvre luftveisinfeksjon (5,6 %). Totalt 50 av de 72 forsøkspersonene som startet studien, fullførte den 26 uker lange behandlingsperioden som korresponderer til en retensjonsrate på 69,4 % (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk hos eldre). Det er begrensede data for monoterapi i den eldre populasjonen. Kun få pasienter (N=27) over 65 år fikk behandling med eslikarbazepinacetat i en monoterapistudie.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling for partielle anfall hos barn, ble evaluert i én fase II-studie med barn i alderen 6 til 16 år (N=123) og én fase III-studie med barn i alderen 2 til 18 år (N=304). Begge studiene var dobbeltblinde og placebokontrollerte med en vedlikeholdsvarighet på henholdsvis 8 uker (studie 208) og 12 uker (studie 305). Studie 208 omfattet to påfølgende åpne langtidsforlengelser (1 år i del II og 2 år i del III), og studie 305 omfattet fire påfølgende åpne langtidsforlengelser (1 år i del II, III og IV og 2 år i del V). Eslikarbazepinacetat ble testet ved doser på 20 og 30 mg/kg/dag opptil maksimalt 1200 mg/dag. Måldosen var 30 mg/kg/dag i studie 208 og 20 mg/kg/dag i studie 305. Doser kunne justeres basert på tolerabilitet og behandlingsrespons.

I den dobbeltblinde perioden av fase II-studien var evaluering av effekt det sekundære målet. Reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen fra baseline til vedlikeholdsperioden var betydelig ($p < 0,001$) høyere med eslikarbazepinacetat (-34,8 %) sammenlignet med placebo (-13,8 %). Førtito pasienter (50,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med 10 pasienter (25,0 %) i placebogruppen var respondenter (≥ 50 % reduksjon i standardisert anfallsfrekvens), noe som resulterte i en signifikant forskjell ($p = 0,009$).

I den dobbeltblinde perioden av fase III-studien var reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen med eslikarbazepinacetat (-18,1 % kontra baseline) forskjellig fra placebo (-8,6 % kontra baseline), men ikke statistisk signifikant ($p = 0,2490$). Førti én pasienter (30,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med 40 pasienter (31,0 %) i placebogruppen var respondenter (≥ 50 % reduksjon i standardisert anfallsfrekvens), noe som resulterte i en ikke-signifikant forskjell ($p = 0,9017$). Det ble utført *post-hoc*-undergruppeanalyser etter aldersinndeling og over 6 år samt etter dose. Hos barn over 6 år var 36 pasienter (35,0 %) i eslikarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med 29 pasienter (30,2 %) i placebogruppen respondenter ($p = 0,4759$) og reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen var høyere hos eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med placebo (-24,4 % kontra -10,5 %). Forskjellen på 13,9 % var imidlertid ikke statistisk signifikant ($p = 0,1040$). Totalt 39 % av pasientene i studie 305 ble titrert opp til største mulige dose (30 mg/kg/dag). Blant disse, når pasienter på 6 år og yngre ble utelukket, var henholdsvis 14 (48,3 %) og 11 (30,6 %) av pasientene i eslikarbazepinacetatgruppen og placebogruppen respondenter ($p = 0,1514$). Selv om robustheten til disse *post-hoc*-underanalysene er begrenset, antyder dataene en alders- og doseavhengig økning i effektstørrelse.

I den påfølgende åpne 1 årsforlengelsen (del II) av fase III-studien (ITT-sett N=225) var total responderandel 46,7 % (stabilt økende fra 44,9 % (uke 1-4) til 57,5 % (uke > 40)). Total median

standardisert anfallsfrekvens var 6,1 (fallende fra 7,0 (uke 1-4) til 4,0 (uke > 40), som resulterte i en median relativ endring sammenlignet med baselineperioden på -46,7 %). Median relativ endring var større i den tidligere placebogruppen (-51,4 %) enn i den tidligere eslikarbazepinacetat (ESL)-gruppen (-40,4 %). Andelen av pasienter med forverring (økning ≥ 25 %) sammenlignet med baselineperioden var 14,2 %.

I de påfølgende tre åpne forlengelsene (ITT-sett N=148) var total responderandel 26,6 % sammenlignet med baseline del III–V (dvs. de siste 4 ukene i del II). Total median standardisert anfallsfrekvens var 2,4 (som resulterte i en median relativ endring fra baseline del III–V på -22,9 %). Total median relativ reduksjon i del I var større hos pasienter behandlet med ESL (-25,8 %) enn hos pasienter behandlet med placebo (-16,4 %). Total andel av pasienter med forverring (økning ≥ 25 %) sammenlignet med baseline del III–V var 25,7 %.

Av de 183 pasientene som fullførte studiens del I og II ble 152 pasienter inkludert i del III. Av disse hadde 65 pasienter fått ESL og 87 pasienter hadde fått placebo i studiens dobbeltblinde del. Fjorten pasienter (9,2 %) fullførte åpen behandling med ESL i del V. Den vanligste årsaken til seponering i alle deler av studien var sponsors ønske (30 pasienter i del III [19,7 % av pasientene som gikk inn i del III], 9 i del IV [9,6 % av pasientene som gikk inn i del IV] og 43 i del V [64,2 % av pasientene som gikk inn i del V]).

Tatt i betraktning begrensningene ved åpne ikke-kontrollerte data, vedvarte langtidsresponsen på eslikarbazepinacetat i studiens åpne deler.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zebinix i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av epilepsi med partielle anfall (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivået av eslikarbazepinacetat er vanligvis under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepins $C_{\max}$ oppnås 2 til 3 timer etter dosering ($t_{\max}$). Biotilgjengelighet kan antas å være høy da mengden av metabolitter som gjenfinnes i urin tilsvarer mer enn 90 % av en eslikarbazepinacetatdose.

Biotilgjengelighet (AUC og $C_{\max}$) er sammenlignbar for eslikarbazepin administrert oralt som en knust tablett blandet med eplemos og administrert med vann, sammenlignet med en hel tablett.

Distribusjon

Bindingen av eslikarbazepin til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uavhengig av konsentrasjon. *In vitro*-studier har vist at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes relevant av nærvær av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin eller tolbutamid. Bindingen av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin og tolbutamid ble ikke signifikant påvirket av nærvær av eslikarbazepin.

Biotransformasjon

Eslikarbazepinacetat metaboliseres raskt og omfattende til den viktigste aktive metabolitten eslikarbazepin ved hydrolytisk "first pass"-metabolisme. "Steady state" plasmakonsentrasjon oppnås etter 4 til 5 døgn ved dosering én gang daglig, i samsvar med en effektiv halveringstid på 20-24 timer. I studier med friske forsøkspersoner og voksne epilepsipasienter var tilsynelatende halveringstid for eslikarbazepin henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. Mindre vesentlige metabolitter i plasma er R-likarbazepin og okskarbazepin, som er vist å være aktive, og glukuronsyrekonjugater av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin og okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Eslikarbazepin er en svak induser av CYP3A4 og har hemmende egenskaper med hensyn til CYP2C19 (som angitt i pkt. 4.5).

Studier med eslikarbazepin i ferske humane leverceller viste en svak induksjon av UGT1A1-medierte glukuronidering.

Eliminasjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse, i uendret form og som glukuronidkonjugat. Samlet utgjør eslikarbazepin og dets glukuronid mer enn 90 % av alle metabolittene som utskilles i urin, omtrent to tredjedeler i uendret form og en tredjedel som glukuronidkonjugat.

Linearitet/ikke-linearitet

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i området 400-1200 mg hos både friske forsøkspersoner og pasienter.

Eldre (over 65 år)

Eslikarbazepinacetats farmakokinetiske profil er ikke endret hos eldre pasienter med kreatininclearance >60 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse. En studie med voksne pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon viste at clearance er avhengig av nyrefunksjon. Under behandling med Zebinix anbefales dosejustering hos pasienter, voksne og barn over 6 år, med kreatininclearance <60 ml/minutt (se pkt. 4.2). Bruken av eslikarbazepinacetat anbefales ikke hos barn fra 2 til 6 år. Ved denne alderen har ikke den naturlige aktiviteten til elimineringsprosessen modnet ennå.

Hemodialyse fjerner eslikarbazepinacetatmetabolitter fra plasma.

Nedsatt leverfunksjon

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk og metabolisme er undersøkt etter gjentatte orale doser hos friske forsøkspersoner og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Moderat nedsatt leverfunksjon påvirker ikke eslikarbazepinacetats farmakokinetikk. Dosejustering anbefales ikke hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kjønn

Studier med friske forsøkspersoner og pasienter viste at eslikarbazepinacetats farmakokinetikk ikke ble påvirket av kjønn.

Pediatrisk populasjon

I likhet med hos voksne konverteres eslikarbazepinacetat i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat forblir som regel under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepinacetats C_{max} oppnås 2 til 3 timer etter dosering (t_{max}). Kroppsvekt viste seg å ha en effekt på distribusjons- og clearancevolumet. Dessuten kunne ikke rollen alder spilte, uavhengig av vekt med hensyn til clearance av eslikarbazepinacetat utelukkes, spesielt for den yngste aldersgruppen (2–6 år).

Barn i alderen 6 år og yngre

Farmakokinetikken i populasjonen indikerer at doser på 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag i undergruppen av barn i alderen 2 til 6 år er nødvendig for å oppnå eksponeringer som tilsvarer de terapeutiske dosene på 20 og 30 mg/kg/dag hos barn over 6 år.

Barn over 6 år

Farmakokinetikken i populasjonen indikerer at sammenlignbar eslikarbazepinacetat-eksponering observeres mellom 20 og 30 mg/kg/dag hos barn over 6 år og voksne med henholdsvis 800 og 1200 mg eslikarbazepinacetat én gang daglig (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger sett i dyrestudier forekom ved eksponeringsnivåer betydelig lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for eslikarbazepin (eslikarbazepinacetats viktigste og farmakologisk aktive metabolitt). Sikkerhetsmarginer basert på sammenlignbar eksponering er derfor ikke fastslått.

Holdepunkter for nyretoksisitet ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotte, men ikke i studier med mus eller hund, og dette samsvarer med en forverring av spontan kronisk progressiv nefropati hos denne arten.

Centrilobulær leverhypertrofi ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos mus og rotte, og økt forekomst av leversvulster ble sett i en karsinogenitetsstudie hos mus. Disse funnene samsvarer med induksjon av mikrosomale leverenzymmer, en effekt som ikke er sett hos pasienter som har fått eslikarbazepinacetat.

Studier på unge dyr

I studier med gjentatt dosering hos unge hunder var toksisitetsprofilen sammenlignbar med det som ble observert hos voksne dyr. I studien som varte i 10 måneder, ble det observert reduksjoner i benmineralinnhold, benområde- og/eller benmineraldensitet i lumbalvirvel og/eller femur hos høydosehunddyr ved eksponeringsnivåer lavere enn de kliniske eksponeringsnivåene for eslikarbazepinacetat hos barn.

Gentoksisitetsstudier med eslikarbazepinacetat indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

Det ble observert nedsatt fertilitet hos hunnrotter; reduksjoner i implantasjoner og levende embryoer i studien av fertilitet hos mus kan også indikere virkninger på fertilitet hos hunner, men corpora lutea-tellinger ble imidlertid ikke evaluert. Eslikarbazepinacetat var ikke teratogent hos rotte eller kanin, men induserte skjelettmisdannelser hos mus. I embryotoksisitetsstudier med mus, rotter og kaniner ble det observert ossifikasjonsforsinkelser, redusert fostervekt og en økning i mindre misdannelser i skjelett og involler ved toksiske doser for mor. I peri-/postnatale studier av mus og rotter ble det observert en forsinkelse i utviklingen av kjønnsmodenhet i F1-generasjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon K 29/32
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium- eller PVC/aluminium--blisterpakninger lagt i pappesker inneholdende 7, 14 eller 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. april 2009

Dato for siste fornyelse: 22. januar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 600 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 600 mg eslikarbazepinacetat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, avlange tabletter med 'ESL 600' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden, med en lengde på 17,3 mm. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zebinix er indisert som:

- monoterapi ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne med nylig diagnostisert epilepsi.
- tilleggsbehandling til voksne, ungdommer og barn over 6 år med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Zebinix kan brukes som monoterapi eller i tillegg til eksisterende antikonvulsiv behandling. Anbefalt startdose er 400 mg én gang daglig som bør økes til 800 mg én gang daglig etter én eller to uker. Avhengig av individuell respons, kan dosen økes til 1200 mg én gang daglig. Enkelte pasienter som får monoterapi kan ha nytte av en dose på 1600 mg én gang daglig (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre (over 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre hvis nyrefunksjonen ikke er forstyrret. Grunnet svært begrensede data fra monoterapi med 1600 mg hos eldre, anbefales ikke denne dosen hos denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter, voksne og barn over 6 år, med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (CL_{KR}) som følger:

- $CL_{KR} > 60$ ml/minutt: ingen dosejustering nødvendig
- $CL_{KR} 30-60$ ml/minutt: startdose på 200 mg (eller 5 mg/kg hos barn over 6 år) én gang daglig eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn over 6 år) annenhver dag i 2 uker etterfulgt av en dose på 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn over 6 år) én gang daglig. Dosen kan imidlertid økes, basert på individuell respons.

- $CL_{KR} < 30$ ml/minutt: på grunn av utilstrekkelige data, er bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ikke anbefalt.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2) og bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Barn over 6 år

Den anbefalte startdosen er 10 mg/kg/dag én gang daglig. Dosen skal økes ukentlig eller annenhver uke i trinn på 10 mg/kg/dag opptil 30 mg/kg/dag, basert på individuell respons. Den maksimale dosen er 1200 mg én gang daglig (se pkt. 5.1).

Barn med en kroppsvekt på ≥ 60 kg

Barn med en kroppsvekt på 60 kg eller mer, skal gis samme dose som for voksne.

Sikkerhet og effekt av Zebinix hos barn under 6 år har ennå ikke blitt fastslått. Data som er tilgjengelig på nåværende tidspunkt, beskrives i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men det kan ikke gis noen anbefaling vedrørende dosering.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Zebinix kan tas med eller uten mat.

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan tablettene knuses og blandes med vann eller myk mat, slik som eplemos, umiddelbart før bruk, og administreres oralt.

Bytte preparater

Basert på sammenlignbare biotilgjengelighetsdata for tablett- og suspensjonsformuleringene, kan pasienter bytte fra den ene formuleringen til den andre.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin, okskarbazepin) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mordstanker

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske virkestoffer for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med eslikarbazepinacetat. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Nevrologiske sykdommer

Eslikarbazepinacetat har vært forbundet med visse sentralnervøse bivirkninger, som svimmelhet og somnolens, som kan øke forekomsten av ulykkesskader.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Det anbefales å seponere Zebinix gradvis for å minimere faren for økt anfallsfrekvens.

Hudreaksjoner

Utslett forekom som bivirkning hos 1,2 % av totalpopulasjonen behandlet med Zebinix i kliniske studier hos epilepsipasienter. Tilfeller av urticaria og angioødem er rapportert hos pasienter som tar Zebinix. Angioødem i forbindelse med overfølsomhet/anafylaktisk reaksjon med larynxødem kan være fatalt. Ved tegn eller symptomer på overfølsomhet skal eslikarbazepinacetat seponeres omgående og alternativ behandling startes.

Alvorlige hudbivirkninger (SCARS), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, er rapportert etter markedsføring ved behandling med Zebinix. Ved forskrivning skal pasientene informeres om tegn og symptomer på dette og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer som indikerer disse reaksjonene oppstår, skal Zebinix seponeres omgående og alternativ behandling vurderes (etter behov). Hvis pasienter har fått slike reaksjoner, skal behandling med Zebinix ikke på noe tidspunkt startes igjen hos disse pasientene.

HLA-B*1502-allelet - hos han-kinesiske, thailandske og andre asiatiske populasjoner

HLA-B*1502 hos individer av han-kinesisk eller thailandsk opphav er vist å være sterkt forbundet med risiko for utvikling av kraftige hudreaksjoner kjent som Stevens-Johnsons syndrom (SJS) ved behandling med karbamazepin. Eslikarbazepinacetat har tilsvarende kjemisk struktur som karbamazepin, og det er mulig at pasienter som er positive for HLA-B*1502 også kan ha risiko for SJS etter behandling med eslikarbazepinacetat. Prevalensen av HLA-B*1502-bærere er ca. 10 % hos han-kinesiske eller thailandske populasjoner. Hvis mulig, bør disse individene sjekkes for dette allelet før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede virkestoffer. Dersom pasienter med slikt etnisk opphav tester positivt for HLA-B*1502-allelet, kan bruk av eslikarbazepinacetat vurderes dersom fordelene anses å oppveie risikoen.

På grunn av prevalensen av dette allelet hos andre asiatiske populasjoner (f.eks. over 15 % på Filippinene og i Malaysia), kan genetisk testing av risikopopulasjoner for tilstedeværelse av HLA-B*1502 vurderes.

HLA-A*3101-allelet - europeiske opphav og japanske populasjoner

Det foreligger data som indikerer at HLA-A*3101 er forbundet med økt risiko for karbamazepininduserte hudbivirkninger, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelutslett med eosinofili (DRESS) eller mindre kraftig akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært utslett hos personer av europeisk opphav og japanesere.

Prevalensen av HLA-A*3101-allelet varierer mye mellom etniske populasjoner. HLA-A*3101-allelet har en prevalens på 2 til 5 % hos europeiske populasjoner og ca. 10 % hos den japanske populasjonen. Tilstedeværelse av HLA-A*3101-allelet kan øke risikoen for karbamazepininduserte hudbivirkninger (de fleste mindre kraftige) fra 5,0 % hos befolkningen generelt til 26,0 % hos personer med europeisk opphav, mens dets fravær kan redusere risikoen fra 5,0 % til 3,8 %.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å støtte anbefaling av HLA-A*3101-utredning før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser.

Dersom det er kjent at pasienter av europeisk eller japansk opphav er positive for HLA-A*3101-allelet, kan bruk av karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser vurderes dersom fordelene anses å oppveie risikoen.

Hyponatremi

Hyponatremi er rapportert som bivirkning hos 1,5 % av pasienter behandlet med Zebinix.

Hyponatremi er i de fleste tilfeller asymptomatisk, men det kan ledsages av kliniske symptomer som forverring av anfall, forvirring, nedsatt bevissthet. Hyponatremifrekvensen økte med økende eslikarbazepinacetatdose. Hos pasienter med underliggende nyresykdom som medfører hyponatremi,

eller hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som i seg selv kan medføre hyponatremi (f.eks. diuretika, desmopressin, karbamazepin), bør serumnatriumnivå sjekkes før og under behandling med eslikarbazepinacetat. Serumnatriumnivå bør også sjekkes ved kliniske tegn på hyponatremi. I tillegg til dette bør serumnatriumnivå sjekkes ved rutinemessige laboratorieundersøkelser. Dersom klinisk relevant hyponatremi oppstår bør eslikarbazepinacetat seponeres.

PR-intervall

Forlenget PR-intervall er sett i kliniske studier med eslikarbazepinacetat. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med medisinske tilstander (f.eks. lavt tyroksinnivå, hjerteledningsforstyrrelser), eller samtidig bruk av legemidler forbundet med PR-forlengelse.

Nedsatt nyrefunksjon

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (se pkt. 4.2). Hos pasienter med $CL_{KR} < 30$ ml/minutt er bruk ikke anbefalt på grunn av utilstrekkelige data.

Nedsatt leverfunksjon

Da kliniske data er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon og farmakokinetiske og kliniske data mangler for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør eslikarbazepinacetat brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, og det er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin som hovedsakelig elimineres ved glukuronidering. *In vitro* er eslikarbazepin en svak induser av CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* har eslikarbazepin vist en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved metabolisme via CYP3A4 (f.eks. simvastatin). Økning av dosen av legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4 kan derfor være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat. *In vivo* kan eslikarbazepin ha en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved oppstart eller seponering av behandling med Zebinix eller doseendring, kan det ta 2 til 3 uker å nå nytt enzymaktivitetsnivå. Det må tas hensyn til denne forsinkelsen når Zebinix brukes rett før eller i kombinasjon med andre legemidler som krever dosejustering ved samtidig bruk av Zebinix. Eslikarbazepin har hemmeregenskaper med hensyn til CYP2C19. Interaksjoner kan derfor oppstå ved samtidig bruk av høye doser av eslikarbazepinacetat og legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2C19 (f.eks. fenytoin).

Interaksjoner med andre antiepileptika

Karbamazepin

I en studie med friske forsøkspersoner førte samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig og karbamazepin 400 mg to ganger daglig til en gjennomsnittlig 32 % lavere eksponering for den aktive metabolitten eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering. Det ble ikke registrert endret eksponering for karbamazepin eller metabolitten karbamazepinepoksid. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke dosen av eslikarbazepinacetat ved samtidig bruk av karbamazepin. Resultater fra pasientstudier har vist at samtidig behandling øker faren for følgende bivirkninger: diplopi, koordinasjonsvansker og svimmelhet. Risikoen for at andre spesifikke bivirkninger øker på grunn av samtidig bruk av karbamazepin og eslikarbazepinacetat, kan ikke utelukkes.

Fenytoin

I en studie med friske forsøkspersoner førte samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og fenytoin til en gjennomsnittlig 31-33 % lavere eksponering for den aktive metabolitten, eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering, og en gjennomsnittlig 31-35 % høyere fenytoineksponering, mest sannsynlig forårsaket av CYP2C19-hemming. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke dosen av eslikarbazepinacetat eller å redusere fenytoindosen.

Lamotrigin

Glukuronidering er den viktigste metabolismeveien for både eslikarbazepin og lamotrigin, og derfor kan interaksjon forventes. I en studie med friske forsøkspersoner viste eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig, en gjennomsnittlig liten farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin (lamotrigineksponering 15 % redusert), og dosejustering er følgelig ikke nødvendig. Som følge av interindividuell variabilitet kan effekten likevel være klinisk relevant hos enkelte individer.

Topiramat

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og topiramat ingen signifikant endring i eslikarbazepineksponering, men 18 % lavere topiramateksponering, mest sannsynlig forårsaket av redusert topiramatbiotilgjengelighet. Dosejustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase III-studier med voksne epilepsipasienter indikerte at samtidig administrasjon av valproat eller levetiracetam ikke påvirker eslikarbazepineksponeringen, men dette er ikke bekreftet i konvensjonelle interaksjonsstudier.

Okskarbazepin

Samtidig bruk av eslikarbazepinacetat med okskarbazepin anbefales ikke fordi det kan forårsake overeksponering for de aktive metabolittene.

Andre legemidler

Orale antikonseptiva

Administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig til kvinner som brukte et kombinert oralt prevensjonsmiddel ga en gjennomsnittlig reduksjon på 37 % og 42 % i systemisk eksponering for henholdsvis levonorgestrel og etinyløstradiol, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Kvinner i fertil alder må derfor bruke sikker prevensjon under behandling med Zebinix og inntil slutten av den inneværende menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Simvastatin

En studie med friske forsøkspersoner viste gjennomsnittlig 50 % lavere systemisk eksponering for simvastatin ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Økning av simvastatindosen kan være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat.

Rosuvastatin

Det var en gjennomsnittlig reduksjon på 36-39 % i systemisk eksponering hos friske forsøkspersoner ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig. Mekanismen bak denne reduksjonen er ikke kjent, men den kan være forårsaket av transportøraktivitet for rosuvastatin alene eller i kombinasjon med en induksjon av dens metabolisme. Ettersom forholdet mellom eksponering og legemiddelaktivitet er uklart, anbefales det at behandlingsresponsen overvåkes (f.eks. kolesterolnivåer).

Warfarin

Samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og warfarin ga en liten (23 %), men statistisk signifikant, reduksjon i eksponering for S-warfarin. Det var ingen effekt på R-warfarins farmakokinetikk eller på koagulasjon. Som følge av interindividuell variabilitet når det

gjelder interaksjonen bør man imidlertid ha et spesielt fokus på monitorering av INR de første ukene etter oppstart eller seponering av samtidig behandling med warfarin og eslikarbazepinacetat.

Digoksin

En studie med friske forsøkspersoner viste ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig på digoksins farmakokinetikk, noe som indikerer at eslikarbazepinacetat ikke påvirker transportør-P-glykoprotein.

Monoaminoksidase (MAO)-hemmere

Ut fra en strukturell likhet mellom eslikarbazepinacetat og trisykliske antidepressiva, er en interaksjon mellom eslikarbazepinacetat og MAO-hemmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt

Hos barn født av kvinner med epilepsi som bruker et antiepileptikum er forekomsten av misdannelser vist å være to til tre ganger høyere enn forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hyppigst rapportert er leppespalte, hjerte- og karmisdannelser og nevralrørskader. Det må gis medisinsk spesialistrådgivning vedrørende den potensielle risikoen for et foster forårsaket av både anfall og antiepileptisk behandling til alle kvinner i fertil alder som tar antiepileptika, og spesielt til kvinner som er eller planlegger å bli gravide. Behandling med antiepileptika må ikke seponeres brått da dette kan medføre anfall som kan få alvorlige følger for kvinnen og det ufødte barnet.

Monoterapi foretrekkes for behandling av epilepsi under graviditet når det er mulig fordi behandling med flere antiepileptika kan være assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av tilhørende antiepileptika.

Nevroutviklingsforstyrrelser hos barn av mødre med epilepsi ved bruk av antiepileptisk behandling er observert. Det finnes ingen tilgjengelige data om eslikarbazepinacetat på denne risikoen.

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med eslikarbazepinacetat. Eslikarbazepinacetat interagerer negativt med orale antikonseptiva. En alternativ, effektiv og sikker prevensjonsmetode bør derfor brukes under behandling og inntil slutten av den aktuelle menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling. Kvinner i fertil alder bør veiledes om bruk av andre effektive prevensjonsmetoder. Minst én effektiv prevensjonsmetode (som intrauterin enhet) eller to komplementære former for prevensjon, inkludert en barrieremetode, bør brukes. Individuelle forhold bør vurderes i hvert enkelt tilfelle, og pasienten bør involveres i diskusjonen om valg av prevensjonsmetode.

Risiko forbundet med eslikarbazepinacetat

Det foreligger begrenset data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se Fertilitet pkt. 5.3). En risiko hos mennesker (inkludert store medfødte misdannelser, nevroutviklingsforstyrrelser og andre reproduksjonstoksiske effekter) er ukjent.

Eslikarbazepinacetat skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelen vurderes å oppveie risikoen etter nøye vurdering av alternative egnede behandlingsalternativer.

Hvis kvinner som får eslikarbazepinacetat blir gravide eller planlegger å bli gravide, bør bruk av Zebinix vurderes nøye. Minste effektive dose bør gis, og monoterapi bør om mulig foretrekkes, i hvert fall de første tre månedene av svangerskapet. Pasienter bør informeres om muligheten for økt risiko for misdannelser og gis tilbud om fostervannsprøve.

Oppfølging og forebygging

Antiepileptika kan bidra til folinsyremangel, en mulig medvirkende årsak til fosterskader. Folinsyretilskudd anbefales før og under graviditet. Da effekt av slikt tilskudd ikke er bevist, kan det tilbys spesifikk fostervannsdagnostikk også til kvinner som tar folinsyretilskudd.

Hos nyfødte barn

Blødningsforstyrrelser hos nyfødte forårsaket av antiepileptika er rapportert. For sikkerhets skyld bør vitamin K1 gis forebyggende de siste ukene av svangerskapet og til det nyfødte barnet.

Amming

Det er ukjent om eslikarbazepinacetat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av eslikarbazepin i brystmelk. Da risiko for barn som ammes ikke kan utelukkes, bør amming avbrytes under behandling med eslikarbazepinacetat.

Fertilitet

Det finnes ikke data om virkningene av eslikarbazepinacetat på fertilitet hos mennesker. Studier på dyr har vist nedsatt fertilitet etter behandling med eslikarbazepinacetat (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zebinix har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen pasienter kan oppleve svimmelhet, somnolens eller synsforstyrrelser, spesielt ved behandlingsstart. Pasienter bør derfor informeres om at de fysiske og/eller mentale evnene som er nødvendige for å betjene maskiner eller kjøre bil, kan være svekket, og at de anbefales å avstå fra slike aktiviteter til det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier (tilleggsbehandling og monoterapi) ble 2434 pasienter med partielle anfall behandlet med eslikarbazepinacetat (1983 voksne pasienter og 451 pediatrike pasienter), og 51 % av disse pasientene fikk bivirkninger.

Bivirkningene var vanligvis milde til moderate og oppsto hovedsakelig i løpet av de første behandlingsukene med eslikarbazepinacetat.

Risikoene som er identifisert for Zebinix er hovedsakelig klassebaserte, doseavhengige bivirkninger. De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert i placebokontrollerte studier med tilleggsbehandling hos voksne epileptiske pasienter, og i en aktivt kontrollert monoterapistudie som sammenlignet eslikarbazepinacetat med karbamazepin med kontrollert frisetting, var svimmelhet, somnolens, hodepine og kvalme. De fleste bivirkninger ble rapportert hos <3 % av pasientene i alle behandlingsgrupper.

Alvorlige hudbivirkninger (SCARS), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert etter markedsføring ved behandling med Zebinix (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger forbundet med eslikarbazepinacetat, innhentet fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring, er angitt i tabellen under.

Følgende konvensjon er brukt til klassifisering av bivirkninger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger forbundet med behandling med Zebinix innhentet fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer			Hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi , nedsatt appetitt	Elektrolyttforstyrrelser, dehydrering, hypokloremi	Uhensiktsmessig ADH-sekresjonslignende syndrom med tegn og symptomer på sløvhhet, kvalme, svimmelhet, reduksjon i serum (blod) osmolalitet, oppkast, hodepine, forvirrings-tilstand eller andre nevrologiske tegn og symptomer.
Psykiatriske lidelser		Insomni	Psykotisk lidelse, apati, depresjon, nervøsitet, agitasjon, irritabilitet, hyperkinetisk forstyrrelse / attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), forvirringstilstand, humørsvingninger, gråting, psykomotorisk hemming, angst	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, somnolens	Hodepine, oppmerksomhetsforstyrrelser, tremor, ataksi, balanseforstyrrelser	Koordinasjonsvansker, nedsatt hukommelse, amnesi, hypersomni, sedasjon, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, cerebellar syndrom, kramper, perifer nevropati, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, brennende følelse, parestesi, migrene	
Øyesykdommer		Diplopi, tåkesyn	Nedsatt syn, oscillopsi, binokulær øyebevegelsesforstyrrelse, okulær hyperemi	

Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	Hypoakusis, tinnitus	
Hjertesykdommer			Palpitasjon, bradykardi	
Karsykdommer			Hypertensjon (inkludert hypertensiv krise), hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming, perifer kaldhet	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Epistakse, bryst smerter	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, diaré	Forstoppelse, dyspepsi, gastritt, abdominalsmerter, munntørrhet, abdominalplager, oppblåst abdomen, gingivitt, melena, tannverk	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Lever sykdom	
Hud- og underhudsykdommer		Utslett	Alopesi, tørr hud, hyperhidrose, erytem, hudsykdommer, pruritus, allergisk dermatitt	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi, benmetabolismeforstyrrelser, muskelsvakhet, smerter i ekstremiteter	
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinveisinfeksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue, forstyrrelser i ganglaget, asteni	Sykdomsfølelse, frysninger, perifert ødem	
Undersøkelser		Vektøkning	Blodtrykksfall, vekttap, økt blodtrykk, redusert natrium i blodet, redusert klorid i blodet, økt osteokalsin i blodet, redusert hematokritt, redusert hemoglobin, økte leverenzymmer	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Legemiddeltoksisitet, fall, brannsår	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Øye- og nevrologiske sykdommer

Hos pasienter samtidig behandlet med karbamazepin og eslikarbazepinacetat i placebokontrollerte studier, ble følgende bivirkninger observert: diplopi (11,4 % av forsøkspersonene med samtidig karbamazepin, 2,4 % av forsøkspersonene uten samtidig karbamazepin), koordinasjonsvansker (6,7 % med samtidig karbamazepin, 2,7 % uten samtidig karbamazepin) og svimmelhet (30,0 % med samtidig karbamazepin, 11,5 % uten samtidig karbamazepin), se pkt. 4.5.

PR intervall

Bruk av eslikarbazepinacetat er forbundet med forlenget PR-intervall. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. AV-blokk, synkope, bradykardi) kan oppstå.

Klasserelaterte bivirkninger

Sjeldne bivirkninger som benmargshemming, anafylaktiske reaksjoner, systemisk lupus erythematosus eller alvorlige hjertearytmier forekom ikke i de placebokontrollerte epilepsistudiene med eslikarbazepinacetat. Det er imidlertid rapportert med okskarbazepin. Forekomst etter behandling med eslikarbazepinacetat kan derfor ikke utelukkes.

Det har vært rapporter om redusert benmineraltetthet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos pasienter på langtidsbehandling med de strukturelt beslektede antantiepileptika karbamazepin og okskarbazepin. Mekanismen bak benmetabolismepåvirkningen har ikke blitt identifisert.

Pediatrisk populasjon

I placebokontrollerte studier som involverte pasienter i alderen 12 til 18 år med partielle anfall (238 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat og 189 med placebo), opplevde 35,7 % av pasientene som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, og 19 % av pasientene som ble behandlet med placebo, bivirkninger. De vanligste bivirkningene hos gruppen som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, var diplopi (5,0 %), somnolens (8,0 %) og oppkast (4,6 %).

Bivirkningsprofilen for eslikarbazepinacetat er generelt sett lik på tvers av aldersgrupper. I aldersgruppen 6 til 11 år var de vanligste bivirkningene som ble observert hos flere enn to pasienter som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, diplopi (9,5 %), somnolens (7,4 %), svimmelhet (6,3 %), konvulsjon (6,3 %) og kvalme (3,2 %). I aldersgruppen 12 til 18 år var det somnolens (7,4 %), oppkast (4,2 %), diplopi (3,2 %) og fatigue (3,2 %). Sikkerhet av Zebinix hos barn under 6 år har ennå ikke blitt fastslått.

Sikkerhetsprofilen til eslikarbazepinacetat var generelt sett lik mellom voksne og pediatriske pasienter, bortsett fra agitasjon (vanlig, 1,3 %) og abdominalsmerter (vanlig, 2,1 %) som var vanligere hos barn enn hos voksne. Svimmelhet, somnolens, vertigo, asteni, forstyrrelser i ganglaget, tremor, ataksi, balanseforstyrrelser, tåkesyn, diaré, utslett og hyponatremi var mindre vanlig hos barn enn hos voksne. Allergisk dermatitt (mindre vanlig, 0,8 %) ble bare rapportert hos den pediatriske populasjonen.

Langtidssikkerhetsdata for den pediatriske populasjonen fra en åpen forlengelse av fase III-studien var sammenfallende med den kjente sikkerhetsprofilen til legemidlet, uten nye relevante funn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer observert etter en overdosering med eslikarbazepinacetat er primært forbundet med sentralnervøse symptomer (f.eks. anfall av alle typer, status epilepticus) og hjertesykdommer (f.eks. hjertearytmi). Det er ingen kjent, spesifikk antidot. Symptomatisk og støttende behandling bør gis etter behov. Eslikarbazepinacetatmetabolitter kan, ved behov, effektivt fjernes ved hemodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, karboksamidderivater, ATC-kode: N03A F04

Virkningsmekanisme

Den eksakte virkningsmekanismen til eslikarbazepinacetat er ukjent. Elektrofysiologiske *in vitro*-studier indikerer imidlertid at både eslikarbazepinacetat og metabolittene stabiliserer den inaktiverede tilstanden til spenningsavhengige natriumkanaler, utelukker at de returnerer til aktivert tilstand og forhindrer dermed gjentatt nevronal utløsning.

Farmakodynamiske effekter

Eslikarbazepinacetat og dets aktive metabolitter hindret utvikling av anfall i prekliniske modeller for predikasjon av antikonvulsiv effekt hos mennesker. Hos mennesker utøves eslikarbazepinacetats farmakologiske effekt hovedsakelig via den aktive metabolitten eslikarbazepin.

Klinisk effekt

Voksen populasjon

Effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling er vist i fire dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase III-studier med 1703 randomiserte voksne pasienter med behandlingsrefraktær partiell epilepsi som samtidig brukte ett til tre antiepileptika. Okskarbazepin og felbamat var ikke tillatt som samtidig behandling i disse studiene. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 400 mg (kun i -301 og -302 studiene), 800 mg og 1200 mg, én gang daglig. Eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig og 1200 mg én gang daglig var signifikant mer effektivt enn placebo med hensyn til å redusere anfallsfrekvens i en 12 ukers vedlikeholdsperiode. Andelen av pasienter med ≥ 50 % reduksjon (1581 analysert) i anfallsfrekvens i fase III-studiene var 19,3 % for placebo, 20,8 % for eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % for eslikarbazepinacetat 800 mg og 35,3 % for eslikarbazepinacetat 1200 mg daglig.

Effekt av eslikarbazepinacetat som monoterapi er vist i en dobbeltblind, aktivt kontrollert (karbamazepin med kontrollert frisetting) studie med 815 randomiserte voksne pasienter med nylig diagnostisert epilepsi med partielle anfall. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt med doser på 800 mg, 1200 mg og 1600 mg, gitt én gang daglig. Dosene for aktiv komparator karbamazepin med kontrollert frisetting var 200 mg, 400 mg og 600 mg to ganger daglig. Alle pasientene ble randomisert til laveste dosenivå og pasientene ble kun økt til neste dosenivå dersom det oppstod anfall. Av 815 randomiserte pasienter, ble 401 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat én gang daglig [271 pasienter (67,6 %) fortsatte med en dose på 800 mg, 70 pasienter (17,5 %) fortsatte med en dose på 1200 mg og 60 pasienter (15,0 %) ble behandlet med 1600 mg]. I primære effektanalyser, hvor «drop-outs» ble klassifisert som ikke-respondere, ble 71,1 % av pasientene klassifisert som anfallsfrie i eslikarbazepingruppen og 75,6 % i gruppen med karbamazepin med kontrollert frisetting i løpet av evalueringsperioden på 26 uker (gjennomsnittlig risikodifferanse -4,28 %, 95 % KI: [-10,30; 1,74]). Behandlingseffekten observert i løpet av den 26 uker lange evalueringsperioden ble opprettholdt i 1 år med behandling, der 64,7 % av pasientene som fikk eslikarbazepinacetat og 70,3 % av pasientene som fikk karbamazepin med kontrollert frisetting ble klassifisert som anfallsfrie (gjennomsnittlig risikodifferanse -5,46 %, 95 % KI: [-11,88; 0,97]). I analysen av behandlingssvikt (anfallsrisiko) basert på analyse av tid til hendelse (Kaplan-Meier-analyse og Cox-regresjon), var Kaplan-Meier-estimatene

for anfallsrisiko på slutten av evalueringsperioden 0,06 med karbamazepin og 0,12 med eslikarbazepinacetat og på slutten av 1 år med ytterligere økt risiko til 0,11 med karbamazepin og 0,19 med eslikarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Etter år 1 var sannsynligheten for at pasienter ikke fullførte studien på grunn av bivirkninger eller mangel på effekt 0,26 for eslikarbazepinacetat og 0,21 for karbamazepin med kontrollert frisetting. Effekten av eslikarbazepinacetat ved overgang til monoterapi ble evaluert i to dobbeltblinde, randomiserte, kontrollerte studier hos 365 voksne pasienter med partielle anfall. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 1200 mg og 1600 mg én gang daglig. Andelen av anfallsfrihet i hele 10 ukersperioden var henholdsvis 7,6 % (1600 mg) og 8,3 % (1200 mg) i én studie og 10,0 % (1600 mg) og 7,4 % (1200 mg) i en annen studie.

Eldre populasjon

Sikkerhet og effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling for partielle anfall hos eldre pasienter ble evaluert i én ikke-kontrollert studie, med en varighet på 26 uker, hos 72 eldre (i alderen ≥ 65 år). Dataene viser at forekomsten av bivirkninger hos denne populasjonen (65,3 %) er lik den generelle populasjonen innmeldt i de dobbeltblinde epilepsistudiene (66,8 %). De hyppigste individuelle bivirkningene var svimmelhet (12,5 % av forsøkspersonene), somnolens (9,7 %) fatigue, konvulsjoner og hyponatremi (8,3 % hver), nasofaryngitt (6,9 %) og øvre luftveisinfeksjon (5,6 %). Totalt 50 av de 72 forsøkspersonene som startet studien, fullførte den 26 uker lange behandlingsperioden som korresponderer til en retensjonsrate på 69,4 % (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk hos eldre). Det er begrensede data for monoterapi i den eldre populasjonen. Kun få pasienter ($N=27$) over 65 år fikk behandling med eslikarbazepinacetat i en monoterapistudie.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling for partielle anfall hos barn, ble evaluert i én fase II-studie med barn i alderen 6 til 16 år ($N=123$) og én fase III-studie med barn i alderen 2 til 18 år ($N=304$). Begge studiene var dobbeltblinde og placebokontrollerte med en vedlikeholdsvarighet på henholdsvis 8 uker (studie 208) og 12 uker (studie 305). Studie 208 omfattet to påfølgende åpne langtidsforlengelser (1 år i del II og 2 år i del III), og studie 305 omfattet fire påfølgende åpne langtidsforlengelser (1 år i del II, III og IV og 2 år i del V). Eslikarbazepinacetat ble testet ved doser på 20 og 30 mg/kg/dag opptil maksimalt 1200 mg/dag. Måldosen var 30 mg/kg/dag i studie 208 og 20 mg/kg/dag i studie 305. Doser kunne justeres basert på tolerabilitet og behandlingsrespons.

I den dobbeltblinde perioden av fase II-studien var evaluering av effekt det sekundære målet. Reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen fra baseline til vedlikeholdsperioden var betydelig ($p<0,001$) høyere med eslikarbazepinacetat (-34,8 %) sammenlignet med placebo (-13,8 %). Førtito pasienter (50,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med 10 pasienter (25,0 %) i placebogruppen var respondenter (≥ 50 % reduksjon i standardisert anfallsfrekvens), noe som resulterte i en signifikant forskjell ($p=0,009$).

I den dobbeltblinde perioden av fase III-studien var reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen med eslikarbazepinacetat (-18,1 % kontra baseline) forskjellig fra placebo (-8,6 % kontra baseline), men ikke statistisk signifikant ($p=0,2490$). Førti pasienter (30,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med 40 pasienter (31,0 %) i placebogruppen var respondenter (≥ 50 % reduksjon i standardisert anfallsfrekvens), noe som resulterte i en ikke-signifikant forskjell ($p = 0,9017$). Det ble utført *post-hoc*-undergruppeanalyser etter aldersinndeling og over 6 år samt etter dose. Hos barn over 6 år var 36 pasienter (35,0 %) i eslikarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med 29 pasienter (30,2 %) i placebogruppen respondenter ($p = 0,4759$) og reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen var høyere hos eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med placebo (-24,4 % kontra -10,5 %). Forskjellen på 13,9 % var imidlertid ikke statistisk signifikant ($p = 0,1040$). Totalt 39 % av pasientene i studie 305 ble titrert opp til største mulige dose (30 mg/kg/dag). Blant disse, når pasienter på 6 år og yngre ble utelukket, var henholdsvis 14 (48,3 %) og 11 (30,6 %) av pasientene i eslikarbazepinacetatgruppen og placebogruppen respondenter ($p = 0,1514$). Selv om robustheten til disse *post-hoc*-underanalysene er begrenset, antyder dataene en alders- og doseavhengig økning i effektstørrelse.

I den påfølgende åpne 1 årsforlengelsen (del II) av fase III-studien (ITT-sett N=225) var total responderandel 46,7 % (stabilt økende fra 44,9 % (uke 1-4) til 57,5 % (uke > 40)). Total median standardisert anfallsfrekvens var 6,1 (fallende fra 7,0 (uke 1-4) til 4,0 (uke > 40)), som resulterte i en median relativ endring sammenlignet med baselineperioden på -46,7 %. Median relativ endring var større i den tidligere placebogruppen (-51,4 %) enn i den tidligere eslikarbazepinacetat (ESL)-gruppen (-40,4 %). Andelen av pasienter med forverring (økning ≥ 25 %) sammenlignet med baselineperioden var 14,2 %.

I de påfølgende tre åpne forlengelsene (ITT-sett N=148) var total responderandel 26,6 % sammenlignet med baseline del III–V (dvs. de siste 4 ukene i del II). Total median standardisert anfallsfrekvens var 2,4 (som resulterte i en median relativ endring fra baseline del III–V på -22,9 %). Total median relativ reduksjon i del I var større hos pasienter behandlet med ESL (-25,8 %) enn hos pasienter behandlet med placebo (-16,4 %). Total andel av pasienter med forverring (økning ≥ 25 %) sammenlignet med baseline del III–V var 25,7 %.

Av de 183 pasientene som fullførte studiens del I og II ble 152 pasienter inkludert i del III. Av disse hadde 65 pasienter fått ESL og 87 pasienter hadde fått placebo i studiens dobbeltblinde del. Fjorten pasienter (9,2 %) fullførte åpen behandling med ESL i del V. Den vanligste årsaken til seponering i alle deler av studien var sponsors ønske (30 pasienter i del III [19,7 % av pasientene som gikk inn i del III], 9 i del IV [9,6 % av pasientene som gikk inn i del IV] og 43 i del V [64,2 % av pasientene som gikk inn i del V]).

Tatt i betraktning begrensningene ved åpne ikke-kontrollerte data, vedvarte langtidsresponsen på eslikarbazepinacetat i studiens åpne deler.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zebinix i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av epilepsi med partielle anfall (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivået av eslikarbazepinacetat er vanligvis under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepins $C_{\max}$ oppnås 2 til 3 timer etter dosering ($t_{\max}$). Biotilgjengelighet kan antas å være høy da mengden av metabolitter som gjenfinnes i urin tilsvarer mer enn 90 % av en eslikarbazepinacetatdose.

Biotilgjengelighet (AUC og $C_{\max}$) er sammenlignbar for eslikarbazepin administrert oralt som en knust tablett blandet med eplemos og administrert med vann, sammenlignet med en hel tablett.

Distribusjon

Bindingen av eslikarbazepin til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uavhengig av konsentrasjon. *In vitro*-studier har vist at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes relevant av nærvær av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin eller tolbutamid. Bindingen av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin og tolbutamid ble ikke signifikant påvirket av nærvær av eslikarbazepin.

Biotransformasjon

Eslikarbazepinacetat metaboliseres raskt og omfattende til den viktigste aktive metabolitten eslikarbazepin ved hydrolytisk "first pass"-metabolisme. "Steady state" plasmakonsentrasjon oppnås etter 4 til 5 døgn ved dosering én gang daglig, i samsvar med en effektiv halveringstid på 20-24 timer. I studier med friske forsøkspersoner og voksne epilepsipasienter var tilsynelatende halveringstid for eslikarbazepin henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. Mindre vesentlige metabolitter i plasma er R-

likarbazepin og okskarbazepin, som er vist å være aktive, og glukuronsyrekonjugater av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin og okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Eslikarbazepin er en svak induser av CYP3A4 og har hemmende egenskaper med hensyn til CYP2C19 (som angitt i pkt. 4.5).

Studier med eslikarbazepin i ferske humane leverceller viste en svak induksjon av UGT1A1-medierte glukuronidering.

Eliminasjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse, i uendret form og som glukuronidkonjugat. Samlet utgjør eslikarbazepin og dets glukuronid mer enn 90 % av alle metabolittene som utskilles i urin, omtrent to tredjedeler i uendret form og en tredjedel som glukuronidkonjugat.

Linearitet/ikke-linearitet

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i området 400-1200 mg hos både friske forsøkspersoner og pasienter.

Eldre (over 65 år)

Eslikarbazepinacetats farmakokinetiske profil er ikke endret hos eldre pasienter med kreatininclearance >60 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse. En studie med voksne pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon viste at clearance er avhengig av nyrefunksjon. Under behandling med Zebinix anbefales dosejustering hos pasienter, voksne og barn over 6 år, med kreatininclearance <60 ml/minutt (se pkt. 4.2). Bruken av eslikarbazepinacetat anbefales ikke hos barn fra 2 til 6 år. Ved denne alderen har ikke den naturlige aktiviteten til elimineringsprosessen modnet ennå.

Hemodialyse fjerner eslikarbazepinacetatmetabolitter fra plasma.

Nedsatt leverfunksjon

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk og metabolisme er undersøkt etter gjentatte orale doser hos friske forsøkspersoner og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Moderat nedsatt leverfunksjon påvirket ikke eslikarbazepinacetats farmakokinetikk. Dosejustering anbefales ikke hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kjønn

Studier med friske forsøkspersoner og pasienter viste at eslikarbazepinacetats farmakokinetikk ikke ble påvirket av kjønn.

Pediatrisk populasjon

I likhet med hos voksne konverteres eslikarbazepinacetat i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat forblir som regel under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepinacetats C_{max} oppnås 2 til 3 timer etter dosering (t_{max}). Kroppsvekt viste seg å ha en

effekt på distribusjons- og clearancevolumet. Dessuten kunne ikke rollen alder spilte, uavhengig av vekt med hensyn til clearance av eslikarbazepinacetat utelukkes, spesielt for den yngste aldersgruppen (2–6 år).

Barn i alderen 6 år og yngre

Farmakokinetikken i populasjonen indikerer at doser på 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag i undergruppen av barn i alderen 2 til 6 år er nødvendig for å oppnå eksponeringer som tilsvarer de terapeutiske dosene på 20 og 30 mg/kg/dag hos barn over 6 år.

Barn over 6 år

Farmakokinetikken i populasjonen indikerer at sammenlignbar eslikarbazepinacetat-eksponering observeres mellom 20 og 30 mg/kg/dag hos barn over 6 år og voksne med henholdsvis 800 og 1200 mg eslikarbazepinacetat én gang daglig (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger sett i dyrestudier forekom ved eksponeringsnivåer betydelig lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for eslikarbazepin (eslikarbazepinacetats viktigste og farmakologisk aktive metabolitt). Sikkerhetsmarginer basert på sammenlignbar eksponering er derfor ikke fastslått.

Holdepunkter for nyretoksisitet ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotte, men ikke i studier med mus eller hund, og dette samsvarer med en forverring av spontan kronisk progressiv nefropati hos denne arten.

Centrilobulær leverhypertrofi ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos mus og rotte, og økt forekomst av leversvulster ble sett i en karsinogenitetsstudie hos mus. Disse funnene samsvarer med induksjon av mikrosomale leverenzymmer, en effekt som ikke er sett hos pasienter som har fått eslikarbazepinacetat.

Studier på unge dyr

I studier med gjentatt dosering hos unge hunder var toksisitetsprofilen sammenlignbar med det som ble observert hos voksne dyr. I studien som varte i 10 måneder, ble det observert reduksjoner i benmineralinnhold, benområde- og/eller benmineraldensitet i lumbalvirvel og/eller femur hos høydosehunder ved eksponeringsnivåer lavere enn de kliniske eksponeringsnivåene for eslikarbazepinacetat hos barn.

Gentoksisitetsstudier med eslikarbazepinacetat indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

Det ble observert nedsatt fertilitet hos hunnrotter; reduksjoner i implantasjoner og levende embryoer i studien av fertilitet hos mus kan også indikere virkninger på fertilitet hos hunner, men corpora lutea-tellinger ble imidlertid ikke evaluert. Eslikarbazepinacetat var ikke teratogent hos rotte eller kanin, men induserte skjelettmisdannelser hos mus. I embryotoksisitetsstudier med mus, rotter og kaniner ble det observert ossifikasjonsforsinkelser, redusert fostervekt og en økning i mindre misdannelser i skjelett og involler ved toksiske doser for mor. I peri-/postnatale studier av mus og rotter ble det observert en forsinkelse i utviklingen av kjønnsmodenhet i F1-generasjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon K 29/32
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium- eller PVC/aluminium-blisterpakninger lagt i pappesker inneholdende 30 eller 60 tabletter.

HDPE-bokser med barnesikret polypropylenlukk, lagt i pappesker inneholdende 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/007-011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. april 2009

Dato for siste fornyelse: 22. januar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 800 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 800 mg eslikarbazepinacetat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, avlange tabletter med 'ESL 800' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden, med en lengde på 19 mm. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zebinix er indisert som:

- monoterapi ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne med nylig diagnostisert epilepsi.
- tilleggsbehandling til voksne, ungdommer og barn over 6 år med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Zebinex kan brukes som monoterapi eller i tillegg til eksisterende antikonvulsiv behandling. Anbefalt startdose er 400 mg én gang daglig som bør økes til 800 mg én gang daglig etter én eller to uker. Avhengig av individuell respons, kan dosen økes til 1200 mg én gang daglig. Enkelte pasienter som får monoterapi kan ha nytte av en dose på 1600 mg én gang daglig (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre (over 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre hvis nyrefunksjonen ikke er forstyrret. Grunnet svært begrensede data fra monoterapi med 1600 mg hos eldre, anbefales ikke denne dosen hos denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter, voksne og barn over 6 år, med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (CL_{KR}) som følger:

- $CL_{KR} > 60$ ml/minutt: ingen dosejustering nødvendig
- $CL_{KR} 30-60$ ml/minutt: startdose på 200 mg (eller 5 mg/kg hos barn over 6 år) én gang daglig eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn over 6 år) annenhver dag i 2 uker etterfulgt av en dose på 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn over 6 år) én gang daglig. Dosen kan imidlertid økes, basert på individuell respons.

- $CL_{KR} < 30$ ml/minutt: på grunn av utilstrekkelige data, er bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ikke anbefalt.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2) og bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Barn over 6 år

Den anbefalte startdosen er 10 mg/kg/dag én gang daglig. Dosen skal økes ukentlig eller annenhver uke i trinn på 10 mg/kg/dag opptil 30 mg/kg/dag, basert på individuell respons. Den maksimale dosen er 1200 mg én gang daglig (se pkt. 5.1).

Barn med en kroppsvekt på ≥ 60 kg

Barn med en kroppsvekt på 60 kg eller mer, skal gis samme dose som for voksne.

Sikkerhet og effekt av Zebinix hos barn under 6 år har ennå ikke blitt fastslått. Data som er tilgjengelig på nåværende tidspunkt, beskrives i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men det kan ikke gis noen anbefaling vedrørende dosering.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Zebinix kan tas med eller uten mat.

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan tablettene knuses og blandes med vann eller myk mat, slik som eplemos, umiddelbart før bruk, og administreres oralt.

Bytte preparater

Basert på sammenlignbare biotilgjengelighetsdata for tablett- og suspensjonsformuleringene, kan pasienter bytte fra den ene formuleringen til den andre.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin, okskarbazepin) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mordstanker

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske virkestoffer for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med eslikarbazepinacetat. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Nevrologiske sykdommer

Eslikarbazepinacetat har vært forbundet med visse sentralnervøse bivirkninger, som svimmelhet og somnolens, som kan øke forekomsten av ulykkesskader.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Det anbefales å seponere Zebinix gradvis for å minimere faren for økt anfallsfrekvens.

Hudreaksjoner

Utslett forekom som bivirkning hos 1,2 % av totalpopulasjonen behandlet med Zebinix i kliniske studier hos epilepsipasienter. Tilfeller av urticaria og angioødem er rapportert hos pasienter som tar Zebinix. Angioødem i forbindelse med overfølsomhet/anafylaktisk reaksjon med larynxødem kan være fatalt. Ved tegn eller symptomer på overfølsomhet skal eslikarbazepinacetat seponeres omgående og alternativ behandling startes.

Alvorlige hudbivirkninger (SCARS), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, er rapportert etter markedsføring ved behandling med Zebinix. Ved forskrivning skal pasientene informeres om tegn og symptomer på dette og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer som indikerer disse reaksjonene oppstår, skal Zebinix seponeres omgående og alternativ behandling vurderes (etter behov). Hvis pasienter har fått slike reaksjoner, skal behandling med Zebinix ikke på noe tidspunkt startes igjen hos disse pasientene.

HLA-B*1502-allelet - hos han-kinesiske, thailandske og andre asiatiske populasjoner

HLA-B*1502 hos individer av han-kinesisk eller thailandsk opphav er vist å være sterkt forbundet med risiko for utvikling av kraftige hudreaksjoner kjent som Stevens-Johnsons syndrom (SJS) ved behandling med karbamazepin. Eslikarbazepinacetat har tilsvarende kjemisk struktur som karbamazepin, og det er mulig at pasienter som er positive for HLA-B*1502 også kan ha risiko for SJS etter behandling med eslikarbazepinacetat. Prevalensen av HLA-B*1502-bærere er ca. 10 % hos han-kinesiske eller thailandske populasjoner. Hvis mulig, bør disse individene sjekkes for dette allelet før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede virkestoffer. Dersom pasienter med slikt etnisk opphav tester positivt for HLA-B*1502-allelet, kan bruk av eslikarbazepinacetat vurderes dersom fordelen anses å oppveie risikoen.

På grunn av prevalensen av dette allelet hos andre asiatiske populasjoner (f.eks. over 15 % på Filippinene og i Malaysia), kan genetisk testing av risikopopulasjoner for tilstedeværelse av HLA-B*1502 vurderes.

HLA-A*3101-allelet - europeiske opphav og japanske populasjoner

Det foreligger data som indikerer at HLA-A*3101 er forbundet med økt risiko for karbamazepininduserte hudbivirkninger, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelutslett med eosinofili (DRESS) eller mindre kraftig akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært utslett hos personer av europeisk opphav og japanesere.

Prevalensen av HLA-A*3101-allelet varierer mye mellom etniske populasjoner. HLA-A*3101-allelet har en prevalens på 2 til 5 % hos europeiske populasjoner og ca. 10 % hos den japanske populasjonen. Tilstedeværelse av HLA-A*3101-allelet kan øke risikoen for karbamazepininduserte hudbivirkninger (de fleste mindre kraftige) fra 5,0 % hos befolkningen generelt til 26,0 % hos personer med europeisk opphav, mens dets fravær kan redusere risikoen fra 5,0 % til 3,8 %.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å støtte anbefaling av HLA-A*3101-utredning før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser.

Dersom det er kjent at pasienter av europeisk eller japansk opphav er positive for HLA-A*3101-allelet, kan bruk av karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser vurderes dersom fordelen anses å oppveie risikoen.

Hyponatremi

Hyponatremi er rapportert som bivirkning hos 1,5 % av pasienter behandlet med Zebinix.

Hyponatremi er i de fleste tilfeller asymptomatisk, men det kan ledsages av kliniske symptomer som

forverring av anfall, forvirring, nedsatt bevissthet. Hyponatremifrekvensen økte med økende eslikarbazepinacetatdose. Hos pasienter med underliggende nyresykdom som medfører hyponatremi, eller hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som i seg selv kan medføre hyponatremi (f.eks. diuretika, desmopressin, karbamazepin), bør serumnatriumnivå sjekkes før og under behandling med eslikarbazepinacetat. Serumnatriumnivå bør også sjekkes ved kliniske tegn på hyponatremi. I tillegg til dette bør serumnatriumnivå sjekkes ved rutinemessige laboratorieundersøkelser. Dersom klinisk relevant hyponatremi oppstår bør eslikarbazepinacetat seponeres.

PR-intervall

Forlenget PR-intervall er sett i kliniske studier med eslikarbazepinacetat. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med medisinske tilstander (f.eks. lavt thyroksinnivå, hjerteledningsforstyrrelser), eller samtidig bruk av legemidler forbundet med PR-forlengelse.

Nedsatt nyrefunksjon

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (se pkt. 4.2). Hos pasienter med $CL_{KR} < 30$ ml/minutt er bruk ikke anbefalt på grunn av utilstrekkelige data.

Nedsatt leverfunksjon

Da kliniske data er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon og farmakokinetiske og kliniske data mangler for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør eslikarbazepinacetat brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, og det er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin som hovedsakelig elimineres ved glukuronidering. *In vitro* er eslikarbazepin en svak induser av CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* har eslikarbazepin vist en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved metabolisme via CYP3A4 (f.eks. simvastatin). Økning av dosen av legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4 kan derfor være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat. *In vivo* kan eslikarbazepin ha en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved oppstart eller seponering av behandling med Zebinix eller doseendring, kan det ta 2 til 3 uker å nå nytt enzymaktivitetsnivå. Det må tas hensyn til denne forsinkelsen når Zebinix brukes rett før eller i kombinasjon med andre legemidler som krever dosejustering ved samtidig bruk av Zebinix. Eslikarbazepin har hemmeregenskaper med hensyn til CYP2C19. Interaksjoner kan derfor oppstå ved samtidig bruk av høye doser av eslikarbazepinacetat og legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2C19 (f.eks. fenytoin).

Interaksjoner med andre antiepileptika

Karbamazepin

I en studie med friske forsøkspersoner førte samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig og karbamazepin 400 mg to ganger daglig til en gjennomsnittlig 32 % lavere eksponering for den aktive metabolitten eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering. Det ble ikke registrert endret eksponering for karbamazepin eller metabolitten karbamazepinopoksid. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke dosen av eslikarbazepinacetat ved samtidig bruk av karbamazepin. Resultater fra pasientstudier har vist at samtidig behandling øker faren for følgende bivirkninger: diplopi, koordinasjonsvansker og svimmelhet. Risikoen for at andre spesifikke bivirkninger øker på grunn av samtidig bruk av karbamazepin og eslikarbazepinacetat, kan ikke utelukkes.

Fenytoin

I en studie med friske forsøkspersoner førte samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og fenytoin til en gjennomsnittlig 31-33 % lavere eksponering for den aktive metabolitten, eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering, og en gjennomsnittlig 31-35 % høyere fenytoineksponering, mest sannsynlig forårsaket av CYP2C19-hemming. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke dosen av eslikarbazepinacetat eller å redusere fenytoindosen.

Lamotrigin

Glukuronidering er den viktigste metabolismeveien for både eslikarbazepin og lamotrigin, og derfor kan interaksjon forventes. I en studie med friske forsøkspersoner viste eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig, en gjennomsnittlig liten farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin (lamotrigineksponering 15 % redusert), og dosejustering er følgelig ikke nødvendig. Som følge av interindividuell variabilitet kan effekten likevel være klinisk relevant hos enkelte individer.

Topiramat

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og topiramat ingen signifikant endring i eslikarbazepineksponering, men 18 % lavere topiramateksponering, mest sannsynlig forårsaket av redusert topiramatbiotilgjengelighet. Dosejustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase III-studier med voksne epilepsipasienter indikerte at samtidig administrasjon av valproat eller levetiracetam ikke påvirker eslikarbazepineksponeringen, men dette er ikke bekreftet i konvensjonelle interaksjonsstudier.

Okskarbazepin

Samtidig bruk av eslikarbazepinacetat med okskarbazepin anbefales ikke fordi det kan forårsake overeksponering for de aktive metabolittene.

Andre legemidler

Orale antikonseptiva

Administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig til kvinner som brukte et kombinert oralt prevensjonsmiddel ga en gjennomsnittlig reduksjon på 37 % og 42 % i systemisk eksponering for henholdsvis levonorgestrel og etinyløstradiol, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Kvinner i fertil alder må derfor bruke sikker prevensjon under behandling med Zebinix og inntil slutten av den inneværende menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Simvastatin

En studie med friske forsøkspersoner viste gjennomsnittlig 50 % lavere systemisk eksponering for simvastatin ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Økning av simvastatindosen kan være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat.

Rosuvastatin

Det var en gjennomsnittlig reduksjon på 36-39 % i systemisk eksponering hos friske forsøkspersoner ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig. Mekanismen bak denne reduksjonen er ikke kjent, men den kan være forårsaket av transportøraktivitet for rosuvastatin alene eller i kombinasjon med en induksjon av dens metabolisme. Ettersom forholdet mellom eksponering og legemiddelaktivitet er uklart, anbefales det at behandlingsresponsen overvåkes (f.eks. kolesterolnivåer).

Warfarin

Samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og warfarin ga en liten (23 %), men statistisk signifikant, reduksjon i eksponering for S-warfarin. Det var ingen effekt på R-

warfarins farmakokinetikk eller på koagulasjon. Som følge av interindividuell variabilitet når det gjelder interaksjonen bør man imidlertid ha et spesielt fokus på monitorering av INR de første ukene etter oppstart eller seponering av samtidig behandling med warfarin og eslikarbazepinacetat.

Digoksin

En studie med friske forsøkspersoner viste ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig på digoksins farmakokinetikk, noe som indikerer at eslikarbazepinacetat ikke påvirker transportør-P-glykoprotein.

Monoaminoksidase (MAO)-hemmere

Ut fra en strukturell likhet mellom eslikarbazepinacetat og trisykliske antidepressiva, er en interaksjon mellom eslikarbazepinacetat og MAO-hemmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt

Hos barn født av kvinner med epilepsi som bruker et antiepileptikum er forekomsten av misdannelser vist å være to til tre ganger høyere enn forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hyppigst rapportert er leppespalte, hjerte- og karmisdannelser og nevralrørskader. Det må gis medisinsk spesialistrådgivning vedrørende den potensielle risikoen for et foster forårsaket av både anfall og antiepileptisk behandling til alle kvinner i fertil alder som tar antiepileptika, og spesielt til kvinner som er eller planlegger å bli gravide. Behandling med antiepileptika må ikke seponeres brått da dette kan medføre anfall som kan få alvorlige følger for kvinnen og det ufødte barnet.

Monoterapi foretrekkes for behandling av epilepsi under graviditet når det er mulig fordi behandling med flere antiepileptika kan være assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av tilhørende antiepileptika.

Nevroutviklingsforstyrrelser hos barn av mødre med epilepsi ved bruk av antiepileptisk behandling er observert. Det finnes ingen tilgjengelige data om eslikarbazepinacetat på denne risikoen.

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med eslikarbazepinacetat. Eslikarbazepinacetat interagerer negativt med orale antikonseptiva. En alternativ, effektiv og sikker prevensjonsmetode bør derfor brukes under behandling og inntil slutten av den aktuelle menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling. Kvinner i fertil alder bør veiledes om bruk av andre effektive prevensjonsmetoder. Minst én effektiv prevensjonsmetode (som intrauterin enhet) eller to komplementære former for prevensjon, inkludert en barrieremetode, bør brukes. Individuelle forhold bør vurderes i hvert enkelt tilfelle, og pasienten bør involveres i diskusjonen om valg av prevensjonsmetode.

Risiko forbundet med eslikarbazepinacetat

Det foreligger begrenset data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se Fertilitet pkt. 5.3). En risiko hos mennesker (inkludert store medfødte misdannelser, nevroutviklingsforstyrrelser og andre reproduksjonstoksiske effekter) er ukjent.

Eslikarbazepinacetat skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelen vurderes å oppveie risikoen etter nøye vurdering av alternative egnede behandlingsalternativer.

Hvis kvinner som får eslikarbazepinacetat blir gravide eller planlegger å bli gravide, bør bruk av Zebinix vurderes nøye. Minste effektive dose bør gis, og monoterapi bør om mulig foretrekkes, i hvert fall de første tre månedene av svangerskapet. Pasienter bør informeres om muligheten for økt risiko for misdannelser og gis tilbud om fostervannsprøve.

Oppfølging og forebygging

Antiepileptika kan bidra til folinsyremangel, en mulig medvirkende årsak til fosterskader. Folinsyretilskudd anbefales før og under graviditet. Da effekt av slikt tilskudd ikke er bevist, kan det tilbys spesifikk fostervannsdagnostikk også til kvinner som tar folinsyretilskudd.

Hos nyfødte barn

Blødningsforstyrrelser hos nyfødte forårsaket av antiepileptika er rapportert. For sikkerhets skyld bør vitamin K1 gis forebyggende de siste ukene av svangerskapet og til det nyfødte barnet.

Amming

Det er ukjent om eslikarbazepinacetat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av eslikarbazepin i brystmelk. Da risiko for barn som ammes ikke kan utelukkes, bør amming avbrytes under behandling med eslikarbazepinacetat.

Fertilitet

Det finnes ikke data om virkningene av eslikarbazepinacetat på fertilitet hos mennesker. Studier på dyr har vist nedsatt fertilitet etter behandling med eslikarbazepinacetat (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zebinix har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen pasienter kan oppleve svimmelhet, somnolens eller synsforstyrrelser, spesielt ved behandlingsstart. Pasienter bør derfor informeres om at de fysiske og/eller mentale evnene som er nødvendige for å betjene maskiner eller kjøre bil, kan være svekket, og at de anbefales å avstå fra slike aktiviteter til det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier (tilleggsbehandling og monoterapi) ble 2434 pasienter med partielle anfall behandlet med eslikarbazepinacetat (1983 voksne pasienter og 451 pediatriske pasienter), og 51 % av disse pasientene fikk bivirkninger.

Bivirkningene var vanligvis milde til moderate og oppsto hovedsakelig i løpet av de første behandlingsukene med eslikarbazepinacetat.

Risikoene som er identifisert for Zebinix er hovedsakelig klassebaserte, doseavhengige bivirkninger. De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert i placebokontrollerte studier med tilleggsbehandling hos voksne epileptiske pasienter og i en aktivt kontrollert monoterapistudie som sammenlignet eslikarbazepinacetat med karbamazepin med kontrollert frisetting, var svimmelhet, somnolens, hodepine og kvalme. De fleste bivirkninger ble rapportert hos <3 % av pasientene i alle behandlingsgrupper.

Alvorlige hudbivirkninger (SCARS), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert etter markedsføring ved behandling med Zebinix (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger forbundet med eslikarbazepinacetat, innhentet fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring, er angitt i tabellen under.

Følgende konvensjon er brukt til klassifisering av bivirkninger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra

tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger forbundet med behandling med Zebinix innhentet fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer			Hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi, nedsatt appetitt	Elektrolyttforstyrrelser, dehydrering, hypokloremi	Uhensiktsmessig ADH-sekresjonslignende syndrom med tegn og symptomer på sløvhets, kvalme, svimmelhet, reduksjon i serum (blod) osmolalitet, oppkast, hodepine, forvirrings-tilstand eller andre nevrologiske tegn og symptomer.
Psykiatriske lidelser		Insomni	Psykotisk lidelse, apati, depresjon, nervøsitet, agitasjon, irritabilitet, hyperkinetisk forstyrrelse / attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), forvirringstilstand, humørsvingninger, gråting, psykomotorisk hemming, angst	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, somnolens	Hodepine, oppmerksomhetsforstyrrelser, tremor, ataksi, balanseforstyrrelser	Koordinasjonsvansker, nedsatt hukommelse, amnesi, hypersomni, sedasjon, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, cerebellar syndrom, kramper, perifer nevropati, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, brennende følelse, parestesi, migrene	
Øyesykdommer		Diplopi, tåkesyn	Nedsatt syn, oscillopsi, binokulær øyebevegelsesforstyrrelse, okulær hyperemi	

Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	Hypoakusis, tinnitus	
Hjertesykdommer			Palpitasjon, bradykardi	
Karsykdommer			Hypertensjon (inkludert hypertensiv krise), hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming, perifer kaldhet	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Epistakse, brystsmerter	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, diaré	Forstoppelse, dyspepsi, gastritt, abdominalsmerter, munntørrhet, abdominalplager, oppblåst abdomen, gingivitt, melena, tannverk	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Leversykdom	
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett	Alopesi, tørr hud, hyperhidrose, erytem, hudsykdommer, pruritus, allergisk dermatitt	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi, benmetabolismeforstyrrelser, muskelsvakhet, smerter i ekstremiteter	
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinveisinfeksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue, forstyrrelser i ganglaget, asteni	Sykdomsfølelse, frysninger, perifert ødem	
Undersøkelser		Vektøkning	Blodtrykksfall, vekttap, økt blodtrykk, redusert natrium i blodet, redusert klorid i blodet, økt osteokalsin i blodet, redusert hematokritt, redusert hemoglobin, økte leverenzymmer	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Legemiddeltoksisitet, fall, brannsårr	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Øye- og nevrologiske sykdommer

Hos pasienter samtidig behandlet med karbamazepin og eslikarbazepinacetat i placebokontrollerte studier, ble følgende bivirkninger observert: diplopi (11,4 % av forsøkspersonene med samtidig karbamazepin, 2,4 % av forsøkspersonene uten samtidig karbamazepin), koordinasjonsvansker (6,7 % med samtidig karbamazepin, 2,7 % uten samtidig karbamazepin) og svimmelhet (30,0 % med samtidig karbamazepin, 11,5 % uten samtidig karbamazepin), se pkt. 4.5.

PR intervall

Bruk av eslikarbazepinacetat er forbundet med forlenget PR-intervall. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. AV-blokk, synkope, bradykardi) kan oppstå.

Klasserelaterte bivirkninger

Sjeldne bivirkninger som benmargshemming, anafylaktiske reaksjoner, systemisk lupus erythematosus eller alvorlige hjertearytmier forekom ikke i de placebokontrollerte epilepsistudiene med eslikarbazepinacetat. Det er imidlertid rapportert med okskarbazepin. Forekomst etter behandling med eslikarbazepinacetat kan derfor ikke utelukkes.

Det har vært rapporter om redusert benmineraltetthet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos pasienter på langtidsbehandling med de strukturelt beslektede antiantiepileptika karbamazepin og okskarbazepin. Mekanismen bak benmetabolismepåvirkningen har ikke blitt identifisert.

Pediatrisk populasjon

I placebokontrollerte studier som involverte pasienter i alderen 12 til 18 år med partielle anfall (238 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat og 189 med placebo), opplevde 35,7 % av pasientene som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, og 19 % av pasientene som ble behandlet med placebo, bivirkninger. De vanligste bivirkningene hos gruppen som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, var diplopi (5,0 %), somnolens (8,0 %) og oppkast (4,6 %).

Bivirkningsprofilen for eslikarbazepinacetat er generelt sett lik på tvers av aldersgrupper. I aldersgruppen 6 til 11 år var de vanligste bivirkningene som ble observert hos flere enn to pasienter som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, diplopi (9,5 %), somnolens (7,4 %), svimmelhet (6,3 %), konvulsjon (6,3 %) og kvalme (3,2 %). I aldersgruppen 12 til 18 år var det somnolens (7,4 %), oppkast (4,2 %), diplopi (3,2 %) og fatigue (3,2 %). Sikkerhet av Zebinix hos barn under 6 år har ennå ikke blitt fastslått.

Sikkerhetsprofilen til eslikarbazepinacetat var generelt sett lik mellom voksne og pediatriske pasienter, bortsett fra agitasjon (vanlig, 1,3 %) og abdominalsmerter (vanlig, 2,1 %) som var vanligere hos barn enn hos voksne. Svimmelhet, somnolens, vertigo, asteni, forstyrrelser i ganglaget, tremor, ataksi, balanseforstyrrelser, tåkesyn, diaré, utslett og hyponatremi var mindre vanlig hos barn enn hos voksne. Allergisk dermatitt (mindre vanlig, 0,8 %) ble bare rapportert hos den pediatriske populasjonen.

Langtidssikkerhetsdata for den pediatriske populasjonen fra en åpen forlengelse av fase III-studien var sammenfallende med den kjente sikkerhetsprofilen til legemidlet, uten nye relevante funn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer observert etter en overdosering med eslikarbazepinacetat er primært forbundet med sentralnervøse symptomer (f.eks. anfall av alle typer, status epilepticus) og hjertesykdommer (f.eks. hjertearytmi). Det er ingen kjent, spesifikk antidot. Symptomatisk og støttende behandling bør gis etter

behov. Eslikarbazepinacetatmetabolitter kan, ved behov, effektivt fjernes ved hemodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, karboksamidderivater, ATC-kode: N03A F04

Virkningsmekanisme

Den eksakte virkningsmekanismen til eslikarbazepinacetat er ukjent. Elektrofysiologiske *in vitro*-studier indikerer imidlertid at både eslikarbazepinacetat og metabolittene stabiliserer den inaktiverede tilstanden til spenningsavhengige natriumkanaler, utelukker at de returnerer til aktivert tilstand og forhindrer dermed gjentatt nevronal utløsning.

Farmakodynamiske effekter

Eslikarbazepinacetat og dets aktive metabolitter hindret utvikling av anfall i prekliniske modeller for predikasjon av antikonvulsiv effekt hos mennesker. Hos mennesker utøves eslikarbazepinacetats farmakologiske effekt hovedsakelig via den aktive metabolitten eslikarbazepin.

Klinisk effekt

Voksen populasjon

Effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling er vist i fire dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase III-studier med 1703 randomiserte voksne pasienter med behandlingsrefraktær partiell epilepsi som samtidig brukte ett til tre antiepileptika. Okskarbazepin og felbamat var ikke tillatt som samtidig behandling i disse studiene. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 400 mg (kun i -301 og -302 studiene), 800 mg og 1200 mg, én gang daglig. Eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig og 1200 mg én gang daglig var signifikant mer effektivt enn placebo med hensyn til å redusere anfallsfrekvens i en 12 ukers vedlikeholdsperiode. Andelen av pasienter med ≥ 50 % reduksjon (1581 analysert) i anfallsfrekvens i fase III-studiene var 19,3 % for placebo, 20,8 % for eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % for eslikarbazepinacetat 800 mg og 35,3 % for eslikarbazepinacetat 1200 mg daglig.

Effekt av eslikarbazepinacetat som monoterapi er vist i en dobbeltblind, aktivt kontrollert (karbamazepin med kontrollert frisetting) studie med 815 randomiserte voksne pasienter med nylig diagnostisert epilepsi med partielle anfall. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt med doser på 800 mg, 1200 mg og 1600 mg, gitt én gang daglig. Dosene for aktiv komparator, karbamazepin med kontrollert frisetting, var 200 mg, 400 mg og 600 mg to ganger daglig. Alle pasientene ble randomisert til laveste dosenivå og pasientene ble kun økt til neste dosenivå dersom det oppstod anfall. Av 815 randomiserte pasienter, ble 401 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat én gang daglig [271 pasienter (67,6 %) fortsatte med en dose på 800 mg, 70 pasienter (17,5 %) fortsatte med en dose på 1200 mg og 60 pasienter (15,0 %) ble behandlet med 1600 mg]. I primære effektanalyser, hvor «drop-outs» ble klassifisert som ikke-respondere, ble 71,1 % av pasientene klassifisert som anfallsfrie i eslikarbazepingruppen og 75,6 % i gruppen med karbamazepin med kontrollert frisetting i løpet av evalueringsperioden på 26 uker (gjennomsnittlig risikodifferanse -4,28 %, 95 % KI: [-10,30; 1,74]). Behandlingseffekten observert i løpet av den 26 uker lange evalueringsperioden ble opprettholdt i 1 år med behandling, der 64,7 % av pasientene som fikk eslikarbazepinacetat og 70,3 % av pasientene som fikk karbamazepin med kontrollert frisetting ble klassifisert som anfallsfrie (gjennomsnittlig risikodifferanse -5,46 %, 95 % KI: [-11,88; 0,97]). I analysen av behandlingssvikt (anfallsrisiko) basert på analyse av tid til hendelse (Kaplan-Meier-analyse og Cox-regresjon), var Kaplan-Meier-estimatene for anfallsrisiko på slutten av evalueringsperioden 0,06 med karbamazepin og 0,12 med eslikarbazepinacetat og på slutten av 1 år med ytterligere økt risiko til 0,11 med karbamazepin og 0,19 med eslikarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Etter år 1 var sannsynligheten for at pasienter ikke fullførte studien på grunn av bivirkninger eller mangel på effekt 0,26 for eslikarbazepinacetat og 0,21 for karbamazepin med kontrollert frisetting. Effekten av eslikarbazepinacetat ved overgang til monoterapi ble evaluert i to dobbeltblinde, randomiserte, kontrollerte studier hos 365 voksne pasienter med partielle anfall. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 1200 mg og 1600 mg én gang daglig. Andelen av anfallsfrihet i hele 10 ukersperioden var henholdsvis 7,6 % (1600 mg) og 8,3 % (1200 mg) i én studie og 10,0 % (1600 mg) og 7,4 % (1200 mg) i en annen studie.

Eldre populasjon

Sikkerhet og effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggshandling for partielle anfall hos eldre pasienter ble evaluert i én ikke-kontrollert studie, med en varighet på 26 uker, hos 72 eldre (i alderen ≥ 65 år). Dataene viser at forekomsten av bivirkninger hos denne populasjonen (65,3 %) er lik den generelle populasjonen innmeldt i de dobbeltblinde epilepsistudiene (66,8 %). De hyppigste individuelle bivirkningene var svimmelhet (12,5 % av forsøkspersonene), somnolens (9,7 %) fatigue, konvulsjoner og hyponatremi (8,3 % hver), nasofaryngitt (6,9 %) og øvre luftveisinfeksjon (5,6 %). Totalt 50 av de 72 forsøkspersonene som startet studien, fullførte den 26 uker lange behandlingsperioden som korresponderer til en retensjonsrate på 69,4 % (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk hos eldre). Det er begrensede data for monoterapi i den eldre populasjonen. Kun få pasienter (N=27) over 65 år fikk behandling med eslikarbazepinacetat i en monoterapistudie.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggshandling for partielle anfall hos barn, ble evaluert i én fase II-studie med barn i alderen 6 til 16 år (N=123) og én fase III-studie med barn i alderen 2 til 18 år (N=304). Begge studiene var dobbeltblinde og placebokontrollerte med en vedlikeholdsvarighet på henholdsvis 8 uker (studie 208) og 12 uker (studie 305). Studie 208 omfattet to påfølgende åpne langtidsforlengelser (1 år i del II og 2 år i del III), og studie 305 omfattet fire påfølgende åpne langtidsforlengelser (1 år i del II, III og IV og 2 år i del V). Eslikarbazepinacetat ble testet ved doser på 20 og 30 mg/kg/dag opptil maksimalt 1200 mg/dag. Måldosen var 30 mg/kg/dag i studie 208 og 20 mg/kg/dag i studie 305. Doser kunne justeres basert på tolerabilitet og behandlingsrespons.

I den dobbeltblinde perioden av fase II-studien var evaluering av effekt det sekundære målet. Reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen fra baseline til vedlikeholdsperioden var betydelig ($p < 0,001$) høyere med eslikarbazepinacetat (-34,8 %) sammenlignet med placebo (-13,8 %). Førtito pasienter (50,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med 10 pasienter (25,0 %) i placebogruppen var respondenter (≥ 50 % reduksjon i standardisert anfallsfrekvens), noe som resulterte i en signifikant forskjell ($p = 0,009$).

I den dobbeltblinde perioden av fase III-studien var reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen med eslikarbazepinacetat (-18,1 % kontra baseline) forskjellig fra placebo (-8,6 % kontra baseline), men ikke statistisk signifikant ($p = 0,2490$). Førti én pasienter (30,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med 40 pasienter (31,0 %) i placebogruppen var respondenter (≥ 50 % reduksjon i standardisert anfallsfrekvens), noe som resulterte i en ikke-signifikant forskjell ($p = 0,9017$). Det ble utført *post-hoc*-undergruppeanalyser etter aldersinndeling og over 6 år samt etter dose. Hos barn over 6 år var 36 pasienter (35,0 %) i eslikarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med 29 pasienter (30,2 %) i placebogruppen respondenter ($p = 0,4759$) og reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen var høyere hos eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med placebo (-24,4 % kontra -10,5 %). Forskjellen på 13,9 % var imidlertid ikke statistisk signifikant ($p = 0,1040$). Totalt 39 % av pasientene i studie 305 ble titrert opp til største mulige dose (30 mg/kg/dag). Blant disse, når pasienter på 6 år og yngre ble utelukket, var henholdsvis 14 (48,3 %) og 11 (30,6 %) av pasientene i eslikarbazepinacetatgruppen og placebogruppen respondenter ($p = 0,1514$). Selv om robustheten til disse *post-hoc*-underanalysene er begrenset, antyder dataene en alders- og doseavhengig økning i effektstørrelse.

I den påfølgende åpne 1 årsforlengelsen (del II) av fase III-studien (ITT-sett N=225) var total responderandel 46,7 % (stabilt økende fra 44,9 % (uke 1-4) til 57,5 % (uke > 40)). Total median

standardisert anfallsfrekvens var 6,1 (fallende fra 7,0 (uke 1-4) til 4,0 (uke > 40), som resulterte i en median relativ endring sammenlignet med baselineperioden på -46,7 %). Median relativ endring var større i den tidligere placebogruppen (-51,4 %) enn i den tidligere eslikarbazepinacetat (ESL)-gruppen (-40,4 %). Andelen av pasienter med forverring (økning ≥ 25 %) sammenlignet med baselineperioden var 14,2 %.

I de påfølgende tre åpne forlengelsene (ITT-sett N=148) var total responderandel 26,6 % sammenlignet med baseline del III–V (dvs. de siste 4 ukene i del II). Total median standardisert anfallsfrekvens var 2,4 (som resulterte i en median relativ endring fra baseline del III–V på -22,9 %). Total median relativ reduksjon i del I var større hos pasienter behandlet med ESL (-25,8 %) enn hos pasienter behandlet med placebo (-16,4 %). Total andel av pasienter med forverring (økning ≥ 25 %) sammenlignet med baseline del III–V var 25,7 %.

Av de 183 pasientene som fullførte studiens del I og II ble 152 pasienter inkludert i del III. Av disse hadde 65 pasienter fått ESL og 87 pasienter hadde fått placebo i studiens dobbeltblinde del. Fjorten pasienter (9,2 %) fullførte åpen behandling med ESL i del V. Den vanligste årsaken til seponering i alle deler av studien var sponsors ønske (30 pasienter i del III [19,7 % av pasientene som gikk inn i del III], 9 i del IV [9,6 % av pasientene som gikk inn i del IV] og 43 i del V [64,2 % av pasientene som gikk inn i del V]).

Tatt i betraktning begrensningene ved åpne ikke-kontrollerte data, vedvarte langtidsresponsen på eslikarbazepinacetat i studiens åpne deler.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zebinix i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av epilepsi med partielle anfall (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivået av eslikarbazepinacetat er vanligvis under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepins $C_{\max}$ oppnås 2 til 3 timer etter dosering ($t_{\max}$). Biotilgjengelighet kan antas å være høy da mengden av metabolitter som gjenfinnes i urin tilsvarer mer enn 90 % av en eslikarbazepinacetatdose.

Biotilgjengelighet (AUC og $C_{\max}$) er sammenlignbar for eslikarbazepin administrert oralt som en knust tablett blandet med eplemos og administrert med vann, sammenlignet med en hel tablett.

Distribusjon

Bindingen av eslikarbazepin til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uavhengig av konsentrasjon. *In vitro*-studier har vist at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes relevant av nærvær av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin eller tolbutamid. Bindingen av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin og tolbutamid ble ikke signifikant påvirket av nærvær av eslikarbazepin.

Biotransformasjon

Eslikarbazepinacetat metaboliseres raskt og omfattende til den viktigste aktive metabolitten eslikarbazepin ved hydrolytisk "first pass"-metabolisme. "Steady state" plasmakonsentrasjon oppnås etter 4 til 5 døgn ved dosering én gang daglig, i samsvar med en effektiv halveringstid på 20-24 timer. I studier med friske forsøkspersoner og voksne epilepsipasienter var tilsynelatende halveringstid for eslikarbazepin henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. Mindre vesentlige metabolitter i plasma er R-likarbazepin og okskarbazepin, som er vist å være aktive, og glukuronsyrekonjugater av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin og okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Eslikarbazepin er en svak induser av CYP3A4 og har hemmende egenskaper med hensyn til CYP2C19 (som angitt i pkt. 4.5).

Studier med eslikarbazepin i ferske humane leverceller viste en svak induksjon av UGT1A1-medierte glukuronidering.

Eliminasjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse, i uendret form og som glukuronidkonjugat. Samlet utgjør eslikarbazepin og dets glukuronid mer enn 90 % av alle metabolittene som utskilles i urin, omtrent to tredjedeler i uendret form og en tredjedel som glukuronidkonjugat.

Linearitet/ikke-linearitet

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i området 400-1200 mg hos både friske forsøkspersoner og pasienter.

Eldre (over 65 år)

Eslikarbazepinacetats farmakokinetiske profil er ikke endret hos eldre pasienter med kreatininclearance >60 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse. En studie med voksne pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon viste at clearance er avhengig av nyrefunksjon. Under behandling med Zebinix anbefales dosejustering hos pasienter, voksne og barn over 6 år, med kreatininclearance <60 ml/minutt (se pkt. 4.2). Bruken av eslikarbazepinacetat anbefales ikke hos barn fra 2 til 6 år. Ved denne alderen har ikke den naturlige aktiviteten til elimineringsprosessen modnet ennå.

Hemodialyse fjerner eslikarbazepinacetatmetabolitter fra plasma.

Nedsatt leverfunksjon

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk og metabolisme er undersøkt etter gjentatte orale doser hos friske forsøkspersoner og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Moderat nedsatt leverfunksjon påvirker ikke eslikarbazepinacetats farmakokinetikk. Dosejustering anbefales ikke hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kjønn

Studier med friske forsøkspersoner og pasienter viste at eslikarbazepinacetats farmakokinetikk ikke ble påvirket av kjønn.

Pediatrisk populasjon

I likhet med hos voksne konverteres eslikarbazepinacetat i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat forblir som regel under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepinacetats C_{max} oppnås 2 til 3 timer etter dosering (t_{max}). Kroppsvekt viste seg å ha en effekt på distribusjons- og clearancevolumet. Dessuten kunne ikke rollen alder spilte, uavhengig av vekt med hensyn til clearance av eslikarbazepinacetat utelukkes, spesielt for den yngste aldersgruppen (2–6 år).

Barn i alderen 6 år og yngre

Farmakokinetikken i populasjonen indikerer at doser på 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag i undergruppen av barn i alderen 2 til 6 år er nødvendig for å oppnå eksponeringer som tilsvarer de terapeutiske dosene på 20 og 30 mg/kg/dag hos barn over 6 år.

Barn over 6 år

Farmakokinetikken i populasjonen indikerer at sammenlignbar eslikarbazepinacetat-eksponering observeres mellom 20 og 30 mg/kg/dag hos barn over 6 år og voksne med henholdsvis 800 og 1200 mg eslikarbazepinacetat én gang daglig (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger sett i dyrestudier forekom ved eksponeringsnivåer betydelig lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for eslikarbazepin (eslikarbazepinacetats viktigste og farmakologisk aktive metabolitt). Sikkerhetsmarginer basert på sammenlignbar eksponering er derfor ikke fastslått.

Holdepunkter for nyretoksisitet ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotte, men ikke i studier med mus eller hund, og dette samsvarer med en forverring av spontan kronisk progressiv nefropati hos denne arten.

Centrilobulær leverhypertrofi ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos mus og rotte, og økt forekomst av leversvulster ble sett i en karsinogenitetsstudie hos mus. Disse funnene samsvarer med induksjon av mikrosomale leverenzymmer, en effekt som ikke er sett hos pasienter som har fått eslikarbazepinacetat.

Studier på unge dyr

I studier med gjentatt dosering hos unge hunder var toksisitetsprofilen sammenlignbar med det som ble observert hos voksne dyr. I studien som varte i 10 måneder, ble det observert reduksjoner i benmineralinnhold, benområde- og/eller benmineraldensitet i lumbalvirvel og/eller femur hos høydosehunndyr ved eksponeringsnivåer lavere enn de kliniske eksponeringsnivåene for eslikarbazepinacetat hos barn.

Gentoksisitetsstudier med eslikarbazepinacetat indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

Det ble observert nedsatt fertilitet hos hunnrotter; reduksjoner i implantasjoner og levende embryoer i studien av fertilitet hos mus kan også indikere virkninger på fertilitet hos hunner, men corpora lutea-tellinger ble imidlertid ikke evaluert. Eslikarbazepinacetat var ikke teratogent hos rotte eller kanin, men induserte skjelettmisdannelser hos mus. I embryotoksisitetsstudier med mus, rotter og kaniner ble det observert ossifikasjonsforsinkelser, redusert fostervekt og en økning i mindre misdannelser i skjelett og involler ved toksiske doser for mor. I peri-/postnatale studier av mus og rotter ble det observert en forsinkelse i utviklingen av kjønnsmodenhet i F1-generasjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon K 29/32
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium- eller PVC/aluminium-blisterpakninger lagt i pappesker inneholdende 20, 30, 60 eller 90 tabletter og i multipakninger som inneholder 180 (2 pakninger med 90) tabletter.

HDPE-bokser med barnesikret polypropylenlukk, lagt i pappesker inneholdende 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. april 2009

Dato for siste fornyelse: 22 januar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 50 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med mikstur, suspensjon inneholder 50 mg eslikarbazepinacetat.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml med mikstur, suspensjon inneholder 2,0 mg metylparahydroksybenzoat (E218) og omkring 0,00001 mg sulfitter.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon
Off-white til hvit suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zebinix er indisert som:

- monoterapi ved behandling av partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, hos voksne med nylig diagnostisert epilepsi.
- tilleggsbehandling til voksne, ungdommer og barn over 6 år med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Zebinix kan brukes som monoterapi eller i tillegg til eksisterende antikonvulsiv behandling. Anbefalt startdose er 400 mg én gang daglig som bør økes til 800 mg én gang daglig etter en eller to uker. Avhengig av individuell respons, kan dosen økes til 1200 mg én gang daglig. Enkelte pasienter som får monoterapi kan ha nytte av en dose på 1600 mg én gang daglig (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre (over 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre hvis nyrefunksjonen ikke er forstyrret. Grunnet svært begrensede data fra monoterapi med 1600 mg hos eldre, anbefales ikke denne dosen hos denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter, voksne og barn over 6 år, med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (CL_{KR}) som følger:

- $CL_{KR} > 60$ ml/minutt: ingen dosejustering nødvendig
- $CL_{KR} 30-60$ ml/minutt: startdose på 200 mg (eller 5 mg/kg hos barn over 6 år) én gang daglig eller 400 mg (eller 10 mg/kg hos barn over 6 år) annenhver dag i 2 uker etterfulgt av en dose på 400 mg

(eller 10 mg/kg hos barn over 6 år) én gang daglig. Dosen kan imidlertid økes, basert på individuell respons.

- $CL_{KR} < 30$ ml/minutt: på grunn av utilstrekkelige data er bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ikke anbefalt.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon.

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2) og bruk hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Barn over 6 år

Den anbefalte startdosen er 10 mg/kg/dag én gang daglig. Dosen skal økes ukentlig eller annenhver uke i trinn på 10 mg/kg/dag opptil 30 mg/kg/dag, basert på individuell respons. Den maksimale dosen er 1200 mg én gang daglig (se pkt. 5.1).

Barn med en kroppsvekt på ≥ 60 kg

Barn med en kroppsvekt på 60 kg eller mer, skal gis samme dose som for voksne.

Sikkerhet og effekt av Zebinix hos barn under 6 år har ennå ikke blitt fastslått. Data som er tilgjengelig på nåværende tidspunkt, beskrives i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men det kan ikke gis noen anbefaling vedrørende dosering.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Zebinix kan tas med eller uten mat.

Bytte preparater

Basert på sammenlignbare biotilgjengelighetsdata for tablett- og suspensjonsformuleringene, kan pasienter bytte fra den ene formuleringen til den andre.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin, okskarbazepin) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mordstanker

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske virkestoffer for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd.

Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med eslikarbazepinacetat. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Nevrologiske sykdommer

Eslikarbazepinacetat har vært forbundet med visse sentralnervøse bivirkninger, som svimmelhet og somnolens, som kan øke forekomsten av ulykkesskader.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Det anbefales å seponere Zebinix gradvis for å minimere faren for økt anfallsfrekvens.

Hudreaksjoner

Utslett forekom som bivirkning hos 1,2 % av totalpopulasjonen behandlet med Zebinix i kliniske studier hos epilepsipasienter. Tilfeller av urticaria og angioødem er rapportert hos pasienter som tar Zebinix. Angioødem i forbindelse med overfølsomhet/anafylaktisk reaksjon med larynxødem kan være fatalt. Ved tegn eller symptomer på overfølsomhet skal eslikarbazepinacetat seponeres omgående og alternativ behandling startes.

Alvorlige hudbivirkninger (SCARS), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, er rapportert etter markedsføring ved behandling med Zebinix. Ved forskrivning skal pasientene informeres om tegn og symptomer på dette og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer som indikerer disse reaksjonene oppstår, skal Zebinix seponeres omgående og alternativ behandling vurderes (etter behov). Hvis pasienter har fått slike reaksjoner, skal behandling med Zebinix ikke på noe tidspunkt startes igjen hos disse pasientene.

HLA-B*1502-allelet - hos han-kinesiske, thailandske og andre asiatiske populasjoner

HLA-B*1502 hos individer av han-kinesisk eller thailandsk opphav er vist å være sterkt forbundet med risiko for utvikling av kraftige hudreaksjoner kjent som Stevens-Johnsons syndrom (SJS) ved behandling med karbamazepin. Eslikarbazepinacetat har tilsvarende kjemisk struktur som karbamazepin, og det er mulig at pasienter som er positive for HLA-B*1502 også kan ha risiko for SJS etter behandling med eslikarbazepinacetat. Prevalensen av HLA-B*1502-bærere er ca. 10 % hos han-kinesiske eller thailandske populasjoner. Hvis mulig, bør disse individene sjekkes for dette allelet før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede virkestoffer. Dersom pasienter med slikt etnisk opphav tester positivt for HLA-B*1502-allelet, kan bruk av eslikarbazepinacetat vurderes dersom fordelen anses å oppveie risikoen.

På grunn av prevalensen av dette allelet hos andre asiatiske populasjoner (f.eks. over 15 % på Filippinene og i Malaysia), kan genetisk testing av risikopopulasjoner for tilstedeværelse av HLA-B*1502 vurderes.

HLA-A*3101-allelet - europeiske opphav og japanske populasjoner

Det foreligger data som indikerer at HLA-A*3101 er forbundet med økt risiko for karbamazepininduserte hudbivirkninger, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelutslett med eosinofili (DRESS) eller mindre kraftig akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært utslett hos personer av europeisk opphav og japanesere.

Prevalensen av HLA-A*3101-allelet varierer mye mellom etniske populasjoner. HLA-A*3101-allelet har en prevalens på 2 til 5 % hos europeiske populasjoner og ca. 10 % hos den japanske populasjonen. Tilstedeværelse av HLA-A*3101-allelet kan øke risikoen for karbamazepininduserte hudbivirkninger (de fleste mindre kraftige) fra 5,0 % hos befolkningen generelt til 26,0 % hos personer med europeisk opphav, mens dets fravær kan redusere risikoen fra 5,0 % til 3,8 %.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å støtte anbefaling av HLA-A*3101-utredning før behandlingsstart med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser.

Dersom det er kjent at pasienter av europeisk eller japansk opphav er positive for HLA-A*3101-allelet, kan bruk av karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser vurderes dersom fordelen anses å oppveie risikoen.

Hyponatremi

Hyponatremi er rapportert som bivirkning hos 1,5 % av pasienter behandlet med Zebinix.

Hyponatremi er i de fleste tilfeller asymptomatisk, men det kan ledsages av kliniske symptomer som forverring av anfall, forvirring, nedsatt bevissthet. Hyponatremifrekvensen økte med økende

eslikarbazepinacetatdose. Hos pasienter med underliggende nyresykdom som medfører hyponatremi, eller hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som i seg selv kan medføre hyponatremi (f.eks. diuretika, desmopressin, karbamazepin), bør serumnatriumnivå sjekkes før og under behandling med eslikarbazepinacetat. Serumnatriumnivå bør også sjekkes ved kliniske tegn på hyponatremi. I tillegg til dette bør serumnatriumnivå sjekkes ved rutinemessige laboratorieundersøkelser. Dersom klinisk relevant hyponatremi oppstår bør eslikarbazepinacetat seponeres.

PR-intervall

Forlenget PR-intervall er sett i kliniske studier med eslikarbazepinacetat. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med medisinske tilstander (f.eks. lavt thyroksinnivå, hjerteledningsforstyrrelser), eller samtidig bruk av legemidler forbundet med PR-forlengelse.

Nedsatt nyrefunksjon

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dosen bør justeres etter kreatininclearance (se pkt. 4.2). Hos pasienter med $CL_{KR} < 30$ ml/minutt er bruk ikke anbefalt på grunn av utilstrekkelige data.

Nedsatt leverfunksjon

Da kliniske data er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon og farmakokinetiske og kliniske data mangler for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør eslikarbazepinacetat brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, og det er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Zebinix mikstur, suspensjon inneholder metylparahydroksybenzoat (E218) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket) og sulfitter som i sjeldne tilfeller kan forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasme.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin som hovedsakelig elimineres ved glukuronidering. *In vitro* er eslikarbazepin en svak inducer av CYP3A4 og UDP-glukuronyltransferaser. *In vivo* har eslikarbazepin vist en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved metabolisme via CYP3A4 (f.eks. Simvastatin). Økning av dosen av legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4 kan derfor være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat. *In vivo* kan eslikarbazepin ha en induserende effekt på metabolismen av legemidler som hovedsakelig elimineres ved konjugering via UDP-glukuronyltransferaser. Ved oppstart eller seponering av behandling med Zebinix eller doseendring, kan det ta 2 til 3 uker å nå nytt enzymaktivitetsnivå. Det må tas hensyn til denne forsinkelsen når Zebinix brukes rett før eller i kombinasjon med andre legemidler som krever dosejustering ved samtidig bruk av Zebinix. Eslikarbazepin har hemmeregenskaper med hensyn til CYP2C19. Interaksjoner kan derfor oppstå ved samtidig bruk av høye doser av eslikarbazepinacetat og legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2C19 (f.eks. Fenytoin).

Interaksjoner med andre antiepileptika

Karbamazepin

I en studie med friske forsøkspersoner førte samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig og karbamazepin 400 mg to ganger daglig til en gjennomsnittlig 32 % lavere eksponering for den aktive metabolitten eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering. Det ble ikke registrert endret eksponering for karbamazepin eller metabolitten karbamazepinepoksid. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke dosen av eslikarbazepinacetat ved samtidig bruk av karbamazepin. Resultater fra pasientstudier har vist at

samtidig behandling øker faren for følgende bivirkninger: diplopi, koordinasjonsvansker og svimmelhet. Risikoen for at andre spesifikke bivirkninger øker på grunn av samtidig bruk av karbamazepin og eslikarbazepinacetat, kan ikke utelukkes.

Fenytoin

I en studie med friske forsøkspersoner førte samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og fenytoin til en gjennomsnittlig 31-33 % lavere eksponering for den aktive metabolitten, eslikarbazepin, mest sannsynlig forårsaket av indusering av glukuronidering, og en gjennomsnittlig 31-35 % høyere fenytoineksponering, mest sannsynlig forårsaket av CYP2C19-hemming. Avhengig av individuell respons, kan det være nødvendig å øke dosen av eslikarbazepinacetat eller å redusere fenytoindosen.

Lamotrigin

Glukuronidering er den viktigste metabolismeveien for både eslikarbazepin og lamotrigin, og derfor kan interaksjon forventes. I en studie med friske forsøkspersoner viste eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig, en gjennomsnittlig liten farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin (lamotrigineksponering 15 % redusert), og dosejustering er følgelig ikke nødvendig. Som følge av interindividuell variabilitet kan effekten likevel være klinisk relevant hos enkelte individer.

Topiramat

I en studie med friske forsøkspersoner ga samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og topiramat ingen signifikant endring i eslikarbazepineksponering, men 18 % lavere topiramateksponering, mest sannsynlig forårsaket av redusert topiramatbiotilgjengelighet. Dosejustering er ikke nødvendig.

Valproat og levetiracetam

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase III-studier med voksne epilepsipasienter indikerte at samtidig administrasjon av valproat eller levetiracetam ikke påvirker eslikarbazepineksponeringen, men dette er ikke bekreftet i konvensjonelle interaksjonsstudier.

Okskarbazepin

Samtidig bruk av eslikarbazepinacetat med okskarbazepin anbefales ikke fordi det kan forårsake overeksponering for de aktive metabolittene.

Andre legemidler

Orale antikonseptiva

Administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig til kvinner som brukte et kombinert oralt prevensjonsmiddel ga en gjennomsnittlig reduksjon på 37 % og 42 % i systemisk eksponering for henholdsvis levonorgestrel og etinyløstradiol, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Kvinner i fertil alder må derfor bruke sikker prevensjon under behandling med Zebinix og inntil slutten av den inneværende menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Simvastatin

En studie med friske forsøkspersoner viste gjennomsnittlig 50 % lavere systemisk eksponering for simvastatin ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig, mest sannsynlig forårsaket av CYP3A4-indusering. Økning av simvastatindosen kan være nødvendig ved samtidig bruk av eslikarbazepinacetat.

Rosuvastatin

Det var en gjennomsnittlig reduksjon på 36-39 % i systemisk eksponering hos friske forsøkspersoner ved samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig. Mekanismen bak denne reduksjonen er ikke kjent, men den kan være forårsaket av transportøraktivitet for rosuvastatin alene eller i kombinasjon med en induksjon av dens metabolisme. Ettersom forholdet mellom eksponering og legemiddelaktivitet er uklart, anbefales det at behandlingsresponsen overvåkes (f.eks. kolesterolnivåer).

Warfarin

Samtidig administrasjon av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig og warfarin ga en liten (23 %), men statistisk signifikant, reduksjon i eksponering for S-warfarin. Det var ingen effekt på R-warfarins farmakokinetikk eller på koagulasjon. Som følge av interindividuell variabilitet når det gjelder interaksjonen bør man imidlertid ha et spesielt fokus på monitorering av INR de første ukene etter oppstart eller seponering av samtidig behandling med warfarin og eslikarbazepinacetat.

Digoksin

En studie med friske forsøkspersoner viste ingen effekt av eslikarbazepinacetat 1200 mg én gang daglig på digoksins farmakokinetikk, noe som indikerer at eslikarbazepinacetat ikke påvirker transportør-P-glykoprotein.

Monoaminoksidase (MAO)-hemmere

Ut fra en strukturell likhet mellom eslikarbazepinacetat og trisykliske antidepressiva, er en interaksjon mellom eslikarbazepinacetat og MAO-hemmere teoretisk mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt

Hos barn født av kvinner med epilepsi som bruker et antiepileptikum er forekomsten av misdannelser vist å være to til tre ganger høyere enn forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hyppigst rapportert er leppespalte, hjerte- og karmisdannelser og nevralrørskader. Det må gis medisinsk spesialistrådgivning vedrørende den potensielle risikoen for et foster forårsaket av både anfall og antiepileptisk behandling til alle kvinner i fertil alder som tar antiepileptika, og spesielt til kvinner som er eller planlegger å bli gravide. Behandling med antiepileptika må ikke seponeres brått da dette kan medføre anfall som kan få alvorlige følger for kvinnen og det ufødte barnet.

Monoterapi foretrekkes for behandling av epilepsi under graviditet når det er mulig fordi behandling med flere antiepileptika kan være assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av tilhørende antiepileptika.

Nevroutviklingsforstyrrelser hos barn av mødre med epilepsi ved bruk av antiepileptisk behandling er observert. Det finnes ingen tilgjengelige data om eslikarbazepinacetat på denne risikoen.

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med eslikarbazepinacetat. Eslikarbazepinacetat interagerer negativt med orale antikonseptiva. En alternativ, effektiv og sikker prevensjonsmetode bør derfor brukes under behandling og inntil slutten av den aktuelle menstruasjonssyklus etter avsluttet behandling. Kvinner i fertil alder bør veiledes om bruk av andre effektive prevensjonsmetoder. Minst én effektiv prevensjonsmetode (som intrauterin enhet) eller to komplementære former for prevensjon, inkludert en barrieremetode, bør brukes. Individuelle forhold bør vurderes i hvert enkelt tilfelle, og pasienten bør involveres i diskusjonen om valg av prevensjonsmetode.

Risiko forbundet med eslikarbazepinacetat

Det foreligger begrenset data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se Fertilitet pkt. 5.3). En risiko hos mennesker (inkludert store medfødte misdannelser, nevroutviklingsforstyrrelser og andre reproduksjonstoksiske effekter) er ukjent.

Eslikarbazepinacetat skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelen vurderes å oppveie risikoen etter nøye vurdering av alternative egnede behandlingsalternativer.

Hvis kvinner som får eslikarbazepinacetat blir gravide eller planlegger å bli gravide, bør bruk av Zebinix vurderes nøye. Minste effektive dose bør gis, og monoterapi bør om mulig foretrekkes, i hvert fall de første tre månedene av svangerskapet. Pasienter bør informeres om muligheten for økt risiko for misdannelser og gis tilbud om fostervannsprøve.

Oppfølging og forebygging

Antiepileptika kan bidra til folinsyremangel, en mulig medvirkende årsak til fosterskader. Folinsyretilskudd anbefales før og under graviditet. Da effekt av slikt tilskudd ikke er bevist, kan det tilbys spesifikk fostervannsdagnostikk også til kvinner som tar folinsyretilskudd.

Hos nyfødte barn

Blødningsforstyrrelser hos nyfødte forårsaket av antiepileptika er rapportert. For sikkerhets skyld bør vitamin K1 gis forebyggende de siste ukene av svangerskapet og til det nyfødte barnet.

Amming

Det er ukjent om eslikarbazepinacetat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av eslikarbazepin i brystmelk. Da risiko for barn som ammes ikke kan utelukkes, bør amming avbrytes under behandling med eslikarbazepinacetat.

Fertilitet

Det finnes ikke data om virkningene av eslikarbazepinacetat på fertilitet hos mennesker. Studier på dyr har vist nedsatt fertilitet etter behandling med eslikarbazepinacetat (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zebinix har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen pasienter kan oppleve svimmelhet, somnolens eller synsforstyrrelser, spesielt ved behandlingsstart. Pasienter bør derfor informeres om at de fysiske og/eller mentale evnene som er nødvendige for å betjene maskiner eller kjøre bil, kan være svekket, og at de anbefales å avstå fra slike aktiviteter til det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier (tilleggsbehandling og monoterapi) ble 2434 pasienter med partielle anfall behandlet med eslikarbazepinacetat (1983 voksne pasienter og 451 pediatriske pasienter), og 51 % av disse pasientene fikk bivirkninger.

Bivirkningene var vanligvis milde til moderate og oppsto hovedsakelig i løpet av de første behandlingsukene med eslikarbazepinacetat.

Risikoene som er identifisert for Zebinix er hovedsakelig klassebaserte, doseavhengige bivirkninger. De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert i placebokontrollerte studier med tilleggsbehandling hos voksne epileptiske pasienter, og i en aktivt kontrollert monoterapistudie som sammenlignet eslikarbazepinacetat med karbamazepin med kontrollert frisetting, var svimmelhet, somnolens, hodepine og kvalme. De fleste bivirkninger ble rapportert hos <3 % av pasientene i alle behandlingsgrupper.

Alvorlige hudbivirkninger (SCARS), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert etter markedsføring ved behandling med Zebinix (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger forbundet med eslikarbazepinacetat, innhentet fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring, er angitt i tabellen under.

Følgende konvensjon er brukt til klassifisering av bivirkninger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås)

utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger forbundet med behandling med Zebinix innhentet fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Trombocytopeni, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer			Hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyponatremi, nedsatt appetitt	Elektrolyttforstyrrelser, dehydrering, hypokloremi	Uhensiktsmessig ADH-sekresjonslignende syndrom med tegn og symptomer på sløvhets, kvalme, svimmelhet, reduksjon i serum (blod) osmolalitet, oppkast, hodepine, forvirrings-tilstand eller andre nevrologiske tegn og symptomer.
Psykiatriske lidelser		Insomni	Psykotisk lidelse, apati, depresjon, nervøsitet, agitasjon, irritabilitet, hyperkinetisk forstyrrelse / attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), forvirringstilstand, humørsvingninger, gråting, psykomotorisk hemming, angst	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, somnolens	Hodepine, oppmerksomhetsforstyrrelser, tremor, ataksi, balanseforstyrrelser	Koordinasjonsvansker, nedsatt hukommelse, amnesi, hypersomni, sedasjon, afasi, dysestesi, dystoni, letargi, parosmi, cerebellar syndrom, kramper, perifer nevrologi, nystagmus, taleforstyrrelser, dysartri, brennende følelse, parestesi, migræne	

Øyesykdommer		Diplopi, tåkesyn	Nedsatt syn, oscillopsi, binokulær øyebevegelsesforstyrrelse, okulær hyperemi	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	Hypoakusis, tinnitus	
Hjertesykdommer			Palpitasjon, bradykardi	
Karsykdommer			Hypertensjon (inkludert hypertensiv krise), hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming, perifer kaldhet	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Epistakse, brystsmerter	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, diaré	Forstoppelse, dyspepsi, gastritt, abdominalsmerter, munntørrehet, abdominalplager, oppblåst abdomen, gingivitt, melena, tannverk	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Lever sykdom	
Hud- og underhuds sykdommer		Utslett	Alopesi, tørr hud, hyperhidrose, erytem, hudsykdommer, pruritus, allergisk dermatitt	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi, benmetabolismeforstyrrelser, muskelsvakhet, smerter i ekstremiteter	
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinveisinfeksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue, forstyrrelser i ganglaget, asteni	Sykdomsfølelse, frysninger, perifert ødem	
Undersøkelser		Vektøkning	Blodtrykksfall, vekttap, økt blodtrykk, redusert natrium i blodet, redusert klorid i blodet, økt osteokalsin i blodet, redusert hematokritt, redusert hemoglobin, økte leverenzymer	

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Legemiddeltoksisitet, fall, brannskår	
--	--	--	---------------------------------------	--

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Øye- og nevrologiske sykdommer

Hos pasienter samtidig behandlet med karbamazepin og eslikarbazepinacetat i placebokontrollerte studier, ble følgende bivirkninger observert: diplopi (11,4 % av forsøkspersonene med samtidig karbamazepin, 2,4 % av forsøkspersonene uten samtidig karbamazepin), koordinasjonsvansker (6,7 % med samtidig karbamazepin, 2,7 % uten samtidig karbamazepin) og svimmelhet (30,0 % med samtidig karbamazepin, 11,5 % uten samtidig karbamazepin), se pkt. 4.5.

PR intervall

Bruk av eslikarbazepinacetat er forbundet med forlenget PR-intervall. Bivirkninger forbundet med forlenget PR-intervall (f.eks. AV-blokk, synkope, bradykardi) kan oppstå.

Klasserelaterte bivirkninger

Sjeldne bivirkninger som benmargshemming, anafylaktiske reaksjoner, systemisk lupus erythematosus eller alvorlige hjertearytmier forekom ikke i de placebokontrollerte epilepsistudiene med eslikarbazepinacetat. Det er imidlertid rapportert med okskarbazepin. Forekomst etter behandling med eslikarbazepinacetat kan derfor ikke utelukkes.

Det har vært rapporter om redusert benmineraltetthet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos pasienter på langtidsbehandling med de strukturelt beslektede antantiepileptika karbamazepin og okskarbazepin. Mekanismen bak benmetabolismepåvirkningen har ikke blitt identifisert.

Pediatrisk populasjon

I placebokontrollerte studier som involverte pasienter i alderen 12 til 18 år med partielle anfall (238 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat og 189 med placebo), opplevde 35,7 % av pasientene som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, og 19 % av pasientene som ble behandlet med placebo, bivirkninger. Den vanligste bivirkningen hos gruppen som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, var diplopi (5,0 %), somnolens (8,0 %) og oppkast (4,6 %).

Bivirkningsprofilen for eslikarbazepinacetat er generelt sett lik på tvers av aldersgrupper. I aldersgruppen 6 til 11 år var de vanligste bivirkningene som ble observert hos flere enn to pasienter som ble behandlet med eslikarbazepinacetat, diplopi (9,5 %) somnolens (7,4 %), svimmelhet (6,3 %), konvulsjon (6,3 %) og kvalme (3,2 %). I aldersgruppen 12 til 18 år var det somnolens (7,4 %), oppkast (4,2 %), diplopi (3,2 %) og fatigue (3,2 %). Sikkerhet av Zebinix hos barn under 6 år har ennå ikke blitt fastslått.

Sikkerhetsprofilen til eslikarbazepinacetat var generelt sett lik mellom voksne og pediatriske pasienter, bortsett fra agitasjon (vanlig, 1,3 %) og abdominalsmerter (vanlig, 2,1 %) som var vanligere hos barn enn hos voksne. Svimmelhet, somnolens, vertigo, asteni, forstyrrelser i ganglaget, tremor, ataksi, balanseforstyrrelser, tåkesyn, diaré, utslett og hyponatremi var mindre vanlig hos barn enn hos voksne. Allergisk dermatitt (mindre vanlig, 0,8 %) ble bare rapportert hos den pediatriske populasjonen.

Langtidssikkerhetsdata for den pediatriske populasjonen fra en åpen forlengelse av fase III-studien var sammenfallende med den kjente sikkerhetsprofilen til legemidlet, uten nye relevante funn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer observert etter en overdosering med eslikarbazepinacetat er primært forbundet med sentralnervøse symptomer (f.eks. anfall av alle typer, status epilepticus) og hjertesykdommer (f.eks. hjertearytmi). Det er ingen kjent, spesifikk antidot. Symptomatisk og støttende behandling bør gis etter behov. Eslikarbazepinacetatmetabolitter kan, ved behov, effektivt fjernes ved hemodialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, karboksamidderivater, ATC-kode: N03A F04

Virkningsmekanisme

Den eksakte virkningsmekanismen til eslikarbazepinacetat er ukjent. Elektrofysiologiske *in vitro*-studier indikerer imidlertid at både eslikarbazepinacetat og metabolittene stabiliserer den inaktiverede tilstanden til spenningsavhengige natriumkanaler, utelukker at de returnerer til aktivert tilstand og forhindrer dermed gjentatt nevronal utløsning.

Farmakodynamiske effekter

Eslikarbazepinacetat og dets aktive metabolitter hindret utvikling av anfall i prekliniske modeller for predikasjon av antikonvulsiv effekt hos mennesker. Hos mennesker utøves eslikarbazepinacetats farmakologiske effekt hovedsakelig via den aktive metabolitten eslikarbazepin.

Klinisk effekt

Voksen populasjon

Effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling er vist i fire dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase III-studier med 1703 randomiserte voksne pasienter med behandlingsrefraktær partiell epilepsi som samtidig brukte ett til tre antiepileptika. Okskarbazepin og felbamat var ikke tillatt som samtidig behandling i disse studiene. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 400 mg (kun i -301 og -302 studiene), 800 mg og 1200 mg, én gang daglig. Eslikarbazepinacetat 800 mg én gang daglig og 1200 mg én gang daglig var signifikant mer effektivt enn placebo med hensyn til å redusere anfallsfrekvens i en 12 ukers vedlikeholdsperiode. Andelen av pasienter med ≥ 50 % reduksjon (1581 analysert) i anfallsfrekvens i fase III-studiene var 19,3 % for placebo, 20,8 % for eslikarbazepinacetat 400 mg, 30,5 % for eslikarbazepinacetat 800 mg og 35,3 % for eslikarbazepinacetat 1200 mg daglig.

Effekt av eslikarbazepinacetat som monoterapi er vist i en dobbeltblind, aktivt kontrollert (karbamazepin med kontrollert frisetting) studie med 815 randomiserte voksne pasienter med nylig diagnostisert epilepsi med partielle anfall. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt med doser på 800 mg, 1200 mg og 1600 mg, gitt én gang daglig. Dosene for aktiv komparator, karbamazepin med kontrollert frisetting, var 200 mg, 400 mg og 600 mg to ganger daglig. Alle pasientene ble randomisert til laveste dosenivå og pasientene ble kun økt til neste dosenivå dersom det oppstod anfall. Av 815 randomiserte pasienter ble 401 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat én gang daglig [271 pasienter (67,6 %) fortsatte med en dose på 800 mg, 70 pasienter (17,5 %) fortsatte med en dose på 1200 mg og 60 pasienter (15,0 %) ble behandlet med 1600 mg]. I primære effektanalyser, hvor «drop-outs» ble klassifisert som ikke-respondere, ble 71,1 % av pasientene klassifisert som anfallsfrie i eslikarbazepingruppen og 75,6 % i gruppen med karbamazepin med kontrollert frisetting i løpet av

evalueringsperioden på 26 uker (gjennomsnittlig risikodifferanse -4,28 %, 95 % KI: [-10,30; 1,74]. Behandlingseffekten observert i løpet av den 26 uker lange evalueringsperioden ble opprettholdt i 1 år med behandling, der 64,7 % av pasientene som fikk eslikarbazepinacetat og 70,3 % av pasientene som fikk karbamazepin med kontrollert frisetting ble klassifisert som anfallsfrie (gjennomsnittlig risikodifferanse -5,46 %, 95% KI: [-11,88; 0,97]. I analysen av behandlingssvikt (anfallsrisiko) basert på analyse av tid til hendelse (Kaplan-Meier-analyse og Cox-regresjon), var Kaplan-Meier-estimatene for anfallsrisiko på slutten av evalueringsperioden 0,06 med karbamazepin og 0,12 med eslikarbazepinacetat og på slutten av 1 år med ytterligere økt risiko til 0,11 med karbamazepin og 0,19 med eslikarbazepinacetat ($p=0,0002$).

Etter år 1 var sannsynligheten for at pasienter ikke fullførte studien på grunn av bivirkninger eller mangel på effekt 0,26 for eslikarbazepinacetat og 0,21 for karbamazepin med kontrollert frisetting. Effekten av eslikarbazepinacetat ved overgang til monoterapi ble evaluert i to dobbeltblinde, randomiserte, kontrollerte studier hos 365 voksne pasienter med partielle anfall. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 1200 mg og 1600 mg én gang daglig. Andelen av anfallsfrihet i hele 10 ukersperioden var henholdsvis 7,6 % (1600 mg) og 8,3 % (1200 mg) i én studie og 10,0 % (1600 mg) og 7,4 % (1200 mg) i en annen studie.

Eldre populasjon

Sikkerhet og effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling for partielle anfall hos eldre pasienter ble evaluert i én ikke-kontrollert studie, med en varighet på 26 uker, hos 72 eldre (i alderen ≥ 65 år). Dataene viser at forekomsten av bivirkninger hos denne populasjonen (65,3 %) er lik den generelle populasjonen innmeldt i de dobbeltblinde epilepsistudiene (66,8 %). De hyppigste individuelle bivirkningene var svimmelhet (12,5 % av forsøkspersonene), somnolens (9,7 %) fatigue, konvulsjoner og hyponatremi (8,3 % hver), nasofaryngitt (6,9 %) og øvre luftveisinfeksjon (5,6 %). Totalt 50 av de 72 forsøkspersonene som startet studien, fullførte den 26 uker lange behandlingsperioden som korresponderer til en retensjonsrate på 69,4 % (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk hos eldre). Det er begrensede data for monoterapi i den eldre populasjonen. Kun få pasienter ($N=27$) over 65 år fikk behandling med eslikarbazepinacetat i en monoterapistudie.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av eslikarbazepinacetat som tilleggsbehandling for partielle anfall hos barn, ble evaluert i én fase II-studie med barn i alderen 6 til 16 år ($N=123$) og én fase III-studie med barn i alderen 2 til 18 år ($N=304$). Begge studiene var dobbeltblinde og placebokontrollerte med en vedlikeholdsvarighet på henholdsvis 8 uker (studie 208) og 12 uker (studie 305). Studie 208 omfattet to påfølgende åpne langtidsforlengelser (1 år i del II og 2 år i del III), og studie 305 omfattet fire påfølgende åpne langtidsforlengelser (1 år i del II, III og IV og 2 år i del V). Eslikarbazepinacetat ble testet ved doser på 20 og 30 mg/kg/dag opptil maksimalt 1200 mg/dag. Måldosen var 30 mg/kg/dag i studie 208 og 20 mg/kg/dag i studie 305. Doser kunne justeres basert på tolerabilitet og behandlingsrespons.

I den dobbeltblinde perioden av fase II-studien var evaluering av effekt det sekundære målet. Reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen fra baseline til vedlikeholdsperioden var betydelig ($p<0,001$) høyere med eslikarbazepinacetat (-34,8 %) sammenlignet med placebo (-13,8 %). Førtilo pasienter (50,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med 10 pasienter (25,0 %) i placebogruppen var respondenter (≥ 50 % reduksjon i standardisert anfallsfrekvens), noe som resulterte i en signifikant forskjell ($p=0,009$).

I den dobbeltblinde perioden av fase III-studien var reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen med eslikarbazepinacetat (-18,1 % kontra baseline) forskjellig fra placebo (-8,6 % kontra baseline), men ikke statistisk signifikant ($p=0,2490$). Førtilen pasienter (30,6 %) i eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med 40 pasienter (31,0 %) i placebogruppen var respondenter (≥ 50 % reduksjon i standardisert anfallsfrekvens), noe som resulterte i en ikke-signifikant forskjell ($p = 0,9017$). Det ble utført *post-hoc*-undergruppeanalyser etter aldersinndeling og over 6 år samt etter dose. Hos barn over 6 år var 36 pasienter (35,0 %) i eslikarbazepinacetat-gruppen sammenlignet med 29 pasienter (30,2 %) i placebogruppen respondenter ($p = 0,4759$) og reduksjonen i gjennomsnittet av minste kvadrat i den standardiserte anfallsfrekvensen var høyere hos

eslikarbazepinacetatgruppen sammenlignet med placebo (-24,4 % kontra -10,5 %). Forskjellen på 13,9 % var imidlertid ikke statistisk signifikant ($p = 0,1040$). Totalt 39 % av pasientene i studie 305 ble titrert opp til største mulige dose (30 mg/kg/dag). Blant disse, når pasienter på 6 år og yngre ble utelukket, var henholdsvis 14 (48,3 %) og 11 (30,6 %) av pasientene i eslikarbazepinacetatgruppen og placebogruppen respondenter ($p = 0,1514$). Selv om robustheten til disse *post-hoc*-underanalysene er begrenset, antyder dataene en alders- og doseavhengig økning i effektstørrelse.

I den påfølgende åpne 1 årsforlengelsen (del II) av fase III-studien (ITT-sett $N=225$) var total responderandel 46,7 % (stabilt økende fra 44,9 % (uke 1-4) til 57,5 % (uke > 40)). Total median standardisert anfallsfrekvens var 6,1 (fallende fra 7,0 (uke 1-4) til 4,0 (uke > 40)), som resulterte i en median relativ endring sammenlignet med baselineperioden på -46,7 %. Median relativ endring var større i den tidligere placebogruppen (-51,4 %) enn i den tidligere eslikarbazepinacetat (ESL)-gruppen (-40,4 %). Andelen av pasienter med forverring (økning ≥ 25 %) sammenlignet med baselineperioden var 14,2 %.

I de påfølgende tre åpne forlengelsene (ITT-sett $N=148$) var total responderandel 26,6 % sammenlignet med baseline del III–V (dvs. de siste 4 ukene i del II). Total median standardisert anfallsfrekvens var 2,4 (som resulterte i en median relativ endring fra baseline del III–V på -22,9 %). Total median relativ reduksjon i del I var større hos pasienter behandlet med ESL (-25,8 %) enn hos pasienter behandlet med placebo (-16,4 %). Total andel av pasienter med forverring (økning ≥ 25 %) sammenlignet med baseline del III–V var 25,7 %.

Av de 183 pasientene som fullførte studiens del I og II ble 152 pasienter inkludert i del III. Av disse hadde 65 pasienter fått ESL og 87 pasienter hadde fått placebo i studiens dobbeltblinde del. Fjorten pasienter (9,2 %) fullførte åpen behandling med ESL i del V. Den vanligste årsaken til seponering i alle deler av studien var sponsors ønske (30 pasienter i del III [19,7 % av pasientene som gikk inn i del III], 9 i del IV [9,6 % av pasientene som gikk inn i del IV] og 43 i del V [64,2 % av pasientene som gikk inn i del V]).

Tatt i betraktning begrensningene ved åpne ikke-kontrollerte data, vedvarte langtidsresponsen på eslikarbazepinacetat i studiens åpne deler.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zebinix i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av epilepsi med partielle anfall (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Eslikarbazepinacetat omdannes i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivået av eslikarbazepinacetat er vanligvis under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepins C_{max} oppnås 2 til 3 timer etter dosering (t_{max}). Biotilgjengelighet kan antas å være høy da mengden av metabolitter som gjenfinnes i urin tilsvarer mer enn 90 % av en eslikarbazepinacetatdose.

Distribusjon

Bindingen av eslikarbazepin til plasmaproteiner er relativt lav (<40 %) og uavhengig av konsentrasjon. *In vitro*-studier har vist at plasmaproteinbindingen ikke påvirkes relevant av nærvær av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin eller tolbutamid. Bindingen av warfarin, diazepam, digoksin, fenytoin og tolbutamid ble ikke signifikant påvirket av nærvær av eslikarbazepin.

Biotransformasjon

Eslikarbazepinacetat metaboliseres raskt og omfattende til den viktigste aktive metabolitten eslikarbazepin ved hydrolytisk "first pass"-metabolisme. "Steady state" plasmakonsentrasjon oppnås

etter 4 til 5 døgn ved dosering én gang daglig, i samsvar med en effektiv halveringstid på 20-24 timer. I studier med friske forsøkspersoner og voksne epilepsipasienter var tilsynelatende halveringstid for eslikarbazepin henholdsvis 10-20 timer og 13-20 timer. Mindre vesentlige metabolitter i plasma er R-likarbazepin og okskarbazepin, som er vist å være aktive, og glukuronsyrekonjugater av eslikarbazepinacetat, eslikarbazepin, R-likarbazepin og okskarbazepin.

Eslikarbazepinacetat påvirker ikke sin egen metabolisme eller clearance.

Eslikarbazepin er en svak induser av CYP3A4 og har hemmende egenskaper med hensyn til CYP2C19 (som angitt i pkt. 4.5).

Studier med eslikarbazepin i ferske humane leverceller viste en svak induksjon av UGT1A1-mediert glukuronidering.

Eliminasjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse, i uendret form og som glukuronidkonjugat. Samlet utgjør eslikarbazepin og dets glukuronid mer enn 90 % av alle metabolittene som utskilles i urin, omtrent to tredjedeler i uendret form og en tredjedel som glukuronidkonjugat.

Linearitet/ikke-linearitet

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er lineær og doseproporsjonal i området 400-1200 mg hos både friske forsøkspersoner og pasienter.

Eldre (over 65 år)

Eslikarbazepinacetats farmakokinetiske profil er ikke endret hos eldre pasienter med kreatininclearance >60 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Eslikarbazepinacetatmetabolitter elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved nyreutskillelse. En studie med voksne pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon viste at clearance er avhengig av nyrefunksjon. Under behandling med Zebinix anbefales dosejustering hos pasienter, voksne og barn over 6 år, med kreatininclearance <60 ml/minutt (se pkt. 4.2). Bruken av eslikarbazepinacetat anbefales ikke hos barn fra 2 til 6 år. Ved denne alderen har ikke den naturlige aktiviteten til elimineringsprosessen modnet ennå.

Hemodialyse fjerner eslikarbazepinacetatmetabolitter fra plasma.

Nedsatt leverfunksjon

Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk og metabolisme er undersøkt etter gjentatte orale doser hos friske forsøkspersoner og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Moderat nedsatt leverfunksjon påvirket ikke eslikarbazepinacetats farmakokinetikk. Dosejustering anbefales ikke hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Eslikarbazepinacetats farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kjønn

Studier med friske forsøkspersoner og pasienter viste at eslikarbazepinacetats farmakokinetikk ikke ble påvirket av kjønn.

Pediatrisk populasjon

I likhet med hos voksne konverteres eslikarbazepinacetat i stor grad til eslikarbazepin. Plasmanivåer av eslikarbazepinacetat forblir som regel under kvantifiseringsgrensen etter oral administrasjon. Eslikarbazepinacetats $C_{\max}$ oppnås 2 til 3 timer etter dosering ($t_{\max}$). Kroppsvekt viste seg å ha en effekt på distribusjons- og clearancevolumet. Dessuten kunne ikke rollen alder spilte, uavhengig av vekt med hensyn til clearance av eslikarbazepinacetat utelukkes, spesielt for den yngste aldersgruppen (2–6 år).

Barn i alderen 6 år og yngre

Farmakokinetikken i populasjonen indikerer at doser på 27,5 mg/kg/dag og 40 mg/kg/dag i undergruppen av barn i alderen 2 til 6 år er nødvendig for å oppnå eksponeringer som tilsvarer de terapeutiske dosene på 20 og 30 mg/kg/dag hos barn over 6 år.

Barn over 6 år

Farmakokinetikken i populasjonen indikerer at sammenlignbar eslikarbazepinacetat-eksponering observeres mellom 20 og 30 mg/kg/dag hos barn over 6 år og voksne med henholdsvis 800 og 1200 mg eslikarbazepinacetat én gang daglig (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger sett i dyrestudier forekom ved eksponeringsnivåer betydelig lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for eslikarbazepin (eslikarbazepinacetats viktigste og farmakologisk aktive metabolitt). Sikkerhetsmarginer basert på sammenlignbar eksponering er derfor ikke fastslått.

Holdepunkter for nyretoksisitet ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotte, men ikke i studier med mus eller hund, og dette samsvarer med en forverring av spontan kronisk progressiv nefropati hos denne arten.

Centrilobulær leverhypertrofi ble sett i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos mus og rotte, og økt forekomst av leversvulster ble sett i en karsinogenitetsstudie hos mus. Disse funnene samsvarer med induksjon av mikrosomale leverenzymmer, en effekt som ikke er sett hos pasienter som har fått eslikarbazepinacetat.

Studier på unge dyr

I studier med gjentatt dosering hos unge hunder var toksisitetsprofilen sammenlignbar med det som ble observert hos voksne dyr.

I studien som varte i 10 måneder, ble det observert reduksjoner i benmineralinnhold, benområde- og/eller benmineraldensitet i lumbalvirvel og/eller femur hos høydosehunddyr ved eksponeringsnivåer lavere enn de kliniske eksponeringsnivåene for eslikarbazepinacetat hos barn.

Gentoksitetsstudier med eslikarbazepinacetat indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

Det ble observert nedsatt fertilitet hos hunnrotter; reduksjoner i implantasjoner og levende embryoer i studien av fertilitet hos mus kan også indikere virkninger på fertilitet hos hunner, men corpora lutea-tellinger ble imidlertid ikke evaluert. Eslikarbazepinacetat var ikke teratogent hos rotte eller kanin, men induserte skjelettmisdannelser hos mus. I embryotoksitetsstudier med mus, rotter og kaniner ble det observert ossifikasjonsforsinkelser, redusert fostervekt og en økning i mindre misdannelser i skjelett og involler ved toksiske doser for mor. I peri-/postnatale studier av mus og rotter ble det observert en forsinkelse i utviklingen av kjønnsmodenhet i F1-generasjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Xantangummi (E415)
Makrogol-100-stearat

Metylparahydroksybenzoat (E218)
Natriumsakkarin (E954)
Kunstig tuttifrutti-smak (inneholder maltodekstrin, propylenglykol, naturlig og kunstig smakstilsetning og akasiegummi (E414)
Maskeringssmak (inneholder propylenglykol, vann og naturlige og kunstige smakstilsetninger)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter første anbrudd: 2 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfargede glassflasker med barnesikret HDPE-lokk som inneholder 200 ml mikstur suspensjon, lagt i pappesker. Hver pappeske inneholder en gradert polypropylensprøyte på 10 ml med graderinger hver 0,2 ml og en innstikkbar flaskeadapter av kopolymer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 april 2009

Dato for siste fornyelse: 22 januar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske med 20 eller 60 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 200 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 tabletter
60 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/021 20 tabletter - PVC/ALU blister
EU/1/09/514/022 60 tabletter - PVC/ALU blister

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

zebinix 200 mg

17. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet
(bare for ytre emballasje)

18. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:
(bare for ytre emballasje)

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

PVC/ALU blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 200 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BIAL

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske til HDPE-boks og HDPE-boks med 60 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 200 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/514/023

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

zebinix 200 mg

(kun yttereske)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet
(bare for ytre emballasje)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

(bare for ytre emballasje)

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske med 7, 14 eller 28 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 400 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 400 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 tabletter
14 tabletter
28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

zebinix 400 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet
(bare for ytre emballasje)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:
(bare for ytre emballasje)

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

ALU/ALU blister
PVC/ALU blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 400 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BIAL

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske med 30 eller 60 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 600 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 600 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter
60 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/007 30 tabletter - ALU/ALU blister
EU/1/09/514/008 60 tabletter - ALU/ALU blister
EU/1/09/514/009 30 tabletter - PVC/ALU blister
EU/1/09/514/010 60 tabletter - PVC/ALU blister

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

zebinix 600 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet
(bare for ytre emballasje)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:
(bare for ytre emballasje)

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

ALU/ALU blister
PVC/ALU blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 600 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BIAL

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske til HDPE-boks og HDPE-boks med 90 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 600 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 600 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

zebinix 600 mg

(kun yttereske)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet
(bare for ytre emballasje)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

(bare for ytre emballasje)

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske med 20, 30, 60 eller 90 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 800 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 800 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 tabletter
30 tabletter
60 tabletter
90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

zebinix 800 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet
(bare for ytre emballasje)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:
(bare for ytre emballasje)

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

ALU/ALU blister
PVC/ALU blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 800 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BIAL

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske til HDPE-boks og HDPE-boks med 90 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 800 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 800 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/020

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

zebinix 800 mg

(kun yttereske)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet
(bare for ytre emballasje)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

(bare for ytre emballasje)

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong for multipakninger (inkludert blue box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zebinix 800 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 800 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 180 (2 pakninger med 90) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BIAL-Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/025-026

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

zebinix 800 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet
(bare for ytre emballasje)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:
(bare for ytre emballasje)

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Kartong for delpakninger av multipakninger (uten blue box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zebinix 800 mg tabletter
eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 800 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 tabletter. Del av en multipakning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/514/025-026

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

zebinix 800 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet
(bare for ytre emballasje)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:
(bare for ytre emballasje)

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Yttereske/flaske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zebinix 50 mg/ml mikstur, suspensjon
eslikarbazepinacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml med mikstur, suspensjon inneholder 50 mg eslikarbazepinacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder metylparahydroksybenzoat (E218) og sulfitter
Se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon

200 ml flaske
oral sprøyte (10 ml) (kun yttereske)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk
Ristes godt før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Etter første anbrudd kan mikstur, suspensjon brukes i opptil 2 måneder

Åpnet den: ---/---/---

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/514/024

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

zebinix 50 mg/ml

(kun yttereske)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet
(bare for ytre emballasje)

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:
(bare for ytre emballasje)

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zebinix 200 mg tabletter

eslikarbazepinacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Zebinix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zebinix
3. Hvordan du bruker Zebinix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zebinix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zebinix er og hva det brukes mot

Zebinix inneholder virkestoffet eslikarbazepinacetat.

Zebinix tilhører en legemiddelgruppe som kalles antiepileptika som brukes til å behandle epilepsi, en tilstand med gjentatte kramper eller anfall.

Zebinix brukes:

- alene (monoterapi) hos voksne som nylig har fått diagnosen epilepsi
- sammen med andre legemidler mot epilepsi hos voksne, ungdommer og barn over 6 år som får anfall som rammer en del av hjernen (partielle anfall). Disse anfallene kan eventuelt etterfølges av et anfall som rammer hele hjernen (sekundær generalisering).

Legen din har gitt deg Zebinix for å redusere antall anfall.

2. Hva du må vite før du bruker Zebinix

Bruk ikke Zebinix:

- dersom du er allergisk overfor eslikarbazepinacetat, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin eller okskarbazepin, legemidler som brukes til å behandle epilepsi) eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en viss type hjerterytmeforstyrrelse (andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk)).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Zebinix.

Kontakt lege omgående:

- hvis du får blemmer eller avskalling av hud og/eller slimhinner, utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, øyelokk, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.
- hvis du lider av forvirring, forverring av anfall eller nedsatt bevissthet som kan være tegn på lavt saltnivå i blodet.

Informér legen din:

- dersom du har nyreproblemer. Det kan være nødvendig at legen justerer dosen. Zebinix anbefales ikke til pasienter med alvorlig nyresykdom.
- dersom du har leverproblemer. Zebinix anbefales ikke til pasienter med alvorlige leverproblemer.
- dersom du bruker legemidler som kan gi et avvik i EKG (elektrokardiogram) som kalles forlenget PR-intervall. Diskuter det med legen hvis du ikke er sikker på om legemidler du tar kan ha en slik effekt.
- dersom du har en hjertesykdom som hjertesvikt eller hjerteattakk, eller har en hjerterytmeforstyrrelse.
- dersom du har kramper som starter med en utstrakt elektrisk utladning som omfatter begge sider av hjernen.

Et lite antall mennesker som blir behandlet med legemidler mot epilepsi har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, mens du bruker Zebinix, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Zebinix kan gjøre deg svimmel og/eller døsig, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Vis forsiktighet ved bruk av Zebinix for å unngå ulykkesskader, som fall.

Vis spesiell forsiktighet med Zebinix:

Alvorlige og mulig livstruende hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Zebinix.

Dersom du får et alvorlig utslett eller andre hudsymptomer (se avsnitt 4), skal du slutte å ta Zebinix og kontakte lege eller annet helsepersonell omgående.

Hos pasienter av han-kinesisk eller thailandsk opphav kan risikoen for alvorlige hudreaksjoner forbundet med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser forutsis ved å ta en blodprøve av disse pasientene. Legen gir deg råd dersom en blodprøve må tas før du bruker Zebinix.

Barn

Zebinix skal ikke gis til barn som er 6 år eller yngre.

Andre legemidler og Zebinix

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette bare i tilfelle noen av dem påvirker hvordan Zebinix virker eller Zebinix påvirker deres effekt. Informér legen din dersom du bruker:

- fenytoin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen din må justeres.
- karbamazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen må endres og følgende bivirkninger av Zebinix kan oppstå mer hyppig: dobbeltsyn, koordinasjonsvansker og svimmelhet.
- hormonelle prevensjonsmidler (som p-piller) da Zebinix kan gjøre dem mindre effektive.
- simvastatin (et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået) da det er mulig at dosen må endres.
- rosuvastatin, et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået.
- det blodfortynnende legemidlet warfarin.
- monoaminooksidasehemmende (MAOI) antidepressiva.
- bruk ikke okskarbazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) sammen med Zebinix da det ikke er kjent om det er trygt å bruke disse legemidlene sammen.

Se "Graviditet og amming" for råd vedrørende prevensjon.

Graviditet og amming

Det anbefales ikke å ta Zebinix dersom du er gravid, ettersom effekten av Zebinix på graviditet og det ufødte barnet er ukjent.

Snakk med lege før du slutter med prevensjon og før du blir gravid dersom du planlegger å bli gravid. Legen kan bestemme seg for å endre behandlingen din.

Det foreligger begrensede data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner.

Forskning har vist økt risiko for medfødte skader og problemer med nevrologisk utvikling (utvikling av hjernen) hos barn født av kvinner som tar legemidler mot epilepsi spesielt når mer enn ett legemiddel mot epilepsi tas samtidig.

Dersom du er eller tror at du kan være gravid må du umiddelbart snakke med lege. Du skal ikke slutte å ta legemidlet før du har diskutert dette med legen. Å stoppe å ta legemidlet uten å rådføre deg med legen kan forårsake anfall, noe som kan være farlig for deg og det ufødte barnet ditt. Legen kan bestemme seg for å endre behandlingen din. Hvis du er en kvinne som kan bli gravid og ikke planlegger graviditet bør du bruke sikker prevensjon under behandling med Zebinix. Zebinix kan påvirke hvordan hormonelle prevensjonsmidler, slik som p-piller, virker og gjøre dem mindre effektive for å forhindre graviditet. Det anbefales derfor at du bruker andre former for sikker og effektiv prevensjon mens du tar Zebinix. Snakk med lege, som vil diskutere med deg hvilken type prevensjon som er best å bruke mens du tar Zebinix. Dersom behandlingen med Zebinix avbrytes, bør du fortsette å bruke sikker prevensjon frem til slutten av gjeldende menstruasjonssyklus. Dersom du tar Zebinix under graviditet, er babyen også utsatt for blødningsproblemer rett etter fødselen. Legen kan gi deg og babyen din et legemiddel for å forhindre dette.

Du skal ikke amme mens du tar Zebinix. Det er ikke kjent om det går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Zebinix kan gjøre deg svimmel, døsig og påvirke synet ditt, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever dette.

3. Hvordan du bruker Zebinix

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne

Dose ved behandlingsstart

400 mg én gang daglig i én eller to uker, før økning til vedlikeholdsdose. Legen din bestemmer om du skal ta denne dosen i én eller to uker.

Vedlikeholdsdose

Den vanlige vedlikeholdsdosen er 800 mg én gang daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på Zebinix, kan dosen din økes til 1200 mg én gang daglig. Hvis du bruker Zebinex alene kan det hende at legen vurderer om du kan ha nytte av 1600 mg én gang daglig.

Pasienter med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer vil du vanligvis få en lavere dose av Zebinix. Legen din finner den riktige dosen til deg. Zebinix anbefales ikke hvis du har alvorlige nyreproblemer.

Eldre (over 65 år)

Hvis du er eldre og bruker Zebinex alene, skal du ikke få doser på 1600 mg.

Barn over 6 år

Dose ved behandlingsstart

Startdosen er 10 mg per kg kroppsvekt tatt én gang daglig i én eller to uker før det økes til vedlikeholdsdosen.

Vedlikeholdsdose

Avhengig av responsen på Zebinix kan dosen økes med 10 mg per kg kroppsvekt, ved intervaller på én eller to uker, opptil 30 mg per kg kroppsvekt. Den maksimale dosen er 1200 mg én gang daglig.

Barn ≥ 60 kg

Barn med en kroppsvekt på 60 kg eller mer, skal ta samme dose som voksne.

Andre legemiddelformer, for eksempel mikstur, suspensjon, er kanskje bedre egnet for barn. Rådfør deg med lege eller apotek.

Bruksmåte

Zebinix inntas via munnen. Svelg tablettene med et glass vann.

Zebinix tabletter kan tas med eller uten mat.

Dersom du har vansker med å svelge tablettene hel, kan du knuse tablettene og tilsette en liten mengde vann eller eplemos, og ta hele dosen umiddelbart.

Tabletten kan deles i like doser.

Dersom du tar for mye av Zebinix

Dersom du ved et uhell tar for mye av Zebinix, kan du være utsatt for å få flere anfall, eller du kan føle at hjertet ditt slår uregelmessig eller raskere. Kontakt lege omgående eller oppsøk et sykehus hvis du får noen av symptomene ovenfor. Ta med deg legemiddelpakningen, slik at legen vet hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Zebinix

Dersom du har glemt å ta en tablett, ta den så snart du husker det og fortsett som vanlig. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Zebinix

Du må ikke brått slutte å ta tablettene dine. Hvis du gjør det, er det fare for at du får flere anfall. Legen din bestemmer hvor lenge du skal ta Zebinix. Skulle legen din beslutte å avbryte din behandling med Zebinix, vil dosen vanligvis bli redusert gradvis. Det er viktig at behandlingen din fullføres som anbefalt av legen din, ellers kan symptomene dine forverres.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan være svært alvorlige. Hvis du får dem skal du slutte å ta Zebinix og kontakte en lege eller oppsøke nærmeste sykehus omgående, da du kan trenge medisinsk akuttbehandling:

- blemmer eller avskalling av hud og/eller slimhinner, utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, øyelokk, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon

Svært vanlige bivirkninger er (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- svimmelhet eller søvnighet

Vanlige bivirkninger er (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- ustøhet eller følelse av å snurre rundt eller sveve
- kvalme, oppkast
- hodepine
- diaré

- dobbeltsyn, tåkesyn
- konsentrasjonsvansker
- følelse av å ha lite energi, tretthet
- skjelving
- hudutslett
- blodprøver som viser at du har lavt nivå av natrium i blodet
- nedsatt appetitt
- søvnvansker
- vansker med å koordinere bevegelser (ataksi)
- vektøkning

Mindre vanlige bivirkninger er (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- klossethet
- allergi
- forstoppelse
- anfall
- skjoldbruskkjertelen har lavere aktivitet enn normalt. Symptomer omfatter redusert nivå av tyreoidhormon (ses i blodprøver) at man ikke tåler kulde, stor tunge, tynne og sprø fingernegler eller hår og lav kroppstemperatur.
- leverproblemer (som økte nivåer av leverenzymmer)
- høyt blodtrykk eller alvorlig blodtrykksøkning
- lavt blodtrykk eller blodtrykksfall når man reiser seg opp
- blodprøver som viser at du har lavt nivå av salter (inkludert klorid) i blodet eller redusert antall røde blodceller
- væsketap
- øyebevegelelsesforandringer, uklart syn eller røde øyne
- fall
- brannsårr
- dårlig hukommelse eller glemsomhet
- gråting, depresjon, nervøsitet, forvirring, tap av interesse eller medfølelse
- manglende evne til å snakke eller skrive eller forstå muntlig eller skriftlig språk
- uro/opphisselse
- oppmerksomhets-/hyperaktivitetsforstyrrelse
- irritabilitet
- humørforandringer, hallusinasjoner
- talevansker
- neseblødning
- brystsmerte
- prikking og/eller nummenhet hvor som helst i kroppen
- migrene
- brennende følelse
- unormal berøringssans
- forstyrrelser i luktesansen
- øresus
- dårlig hørsel
- hevelse i ben og armer
- halsbrann, urolig mage, magesmerter, oppblåst mage og ubehag, munntørhet
- tjæreaktig (mørk) avføring
- betennelse i tannkjøttet eller tannverk
- svetting, tørr hud
- kløe
- hudforandringer (f.eks. rød hud)
- hårtap
- urinveisinfeksjon

- svakhets- eller sykdomsfølelse, frysninger
- vekttap
- muskelsmerter, smerter i hender og føtter, muskelsvakhet
- skjelettforstyrrelser
- økt nivå av benproteiner
- rødming, kalde hender og føtter
- langsommere eller uregelmessig puls
- ekstrem søvnighet
- sedering
- nevrologisk bevegelsesforstyrrelse hvor musklene dine trekker seg sammen og medfører vridninger og gjentatte bevegelser eller unormal kroppsholdning. Symptomer omfatter skjelving, smerter, kramper
- legemiddelforgiftning
- angst

Ikke kjente (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) bivirkninger er:

- redusert antall blodplater som øker faren for blødning eller blåmerker
- sterke smerter i rygg og mage (forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen)
- redusert antall hvite blodceller som øker infeksjonsfaren
- røde, målskive-liknende eller sirkulære flekker på overkroppen ofte med en blemme i midten, avskalling av hud, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne, røde og hovne øyne, noen ganger i etterkant av feber og/eller influensa-liknende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- innledningsvis influensa-liknende symptomer, utslett i ansiktet og deretter utbredt utslett, høy kroppstemperatur, leverenzymøkninger, endrede blodverdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og involvering av andre organer (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, også kjent som DRESS eller legemiddelloverfølsomhetssyndrom)
- alvorlig allergisk reaksjon som gir hevelse i ansikt, ansikt, svelg, hender, føtter, ankler eller legger
- elveblest (hudutslett med kløe)
- sløvhets, forvirring, muskelrykninger eller betydelig forverring av anfall (mulige symptomer på lave natriumnivåer i blodet på grunn av uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon).

Bruk av Zebinix er forbundet med et avvik i EKG (elektrokardiogram) kalt økning i PR-intervall. Bivirkninger forbundet med dette EKG-avviket (f.eks. besvimelse og langsom puls) kan oppstå.

Det har vært rapporter om skjelettforstyrrelser, inkludert osteopeni og osteoporose (benskjørhet) og benbrudd med strukturelt beslektede legemidler mot epilepsi som karbamazepin og okskarbazepin. Sjekk med legen din eller apoteket dersom du får langtidsbehandling med legemidler mot epilepsi, har hatt benskjørhet eller bruker steroidlegemidler.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zebinix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen, boksen og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zebinix

- Virkestoff er eslikarbazepinacetat. Hver tablett inneholder 200 mg eslikarbazepinacetat.
- Andre innholdsstoffer er povidon K29/32, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

Hvordan Zebinix ser ut og innholdet i pakningen

Zebinix 200 mg tabletter er hvite og avlange. Tablettene har 'ESL 200' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden, med en lengde på 11 mm. Tabletten kan deles i like doser.

Tablettene er pakket i blisterpakninger i pappesker inneholdende 20 eller 60 tabletter, og i HDPE-bokser med barnesikret lokk i pappesker inneholdende 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugal

tlf.: +351 22 986 61 00

faks: +351 22 986 61 99

e-post: info@bial.com

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

България

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

Тел.: + 351 22 986 61 00

(Португалия)

Magyarország

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

Česká republika

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

Malta

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB

Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Deutschland

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB

Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency).

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zebinix 400 mg tabletter

eslikarbazepinacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Zebinix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zebinix
3. Hvordan du bruker Zebinix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zebinix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zebinix er og hva det brukes mot

Zebinix inneholder virkestoffet eslikarbazepinacetat.

Zebinix tilhører en legemiddelgruppe som kalles antiepileptika som brukes til å behandle epilepsi, en tilstand med gjentatte kramper eller anfall.

Zebinix brukes:

- alene (monoterapi) hos voksne som nylig har fått diagnosen epilepsi
- sammen med andre legemidler mot epilepsi hos voksne, ungdommer og barn over 6 år som får anfall som rammer en del av hjernen (partielle anfall). Disse anfallene kan eventuelt etterfølges av et anfall som rammer hele hjernen (sekundær generalisering).

Legen din har gitt deg Zebinix for å redusere antall anfall.

2. Hva du må vite før du bruker Zebinix

Bruk ikke Zebinix:

- dersom du er allergisk overfor eslikarbazepinacetat, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin eller okskarbazepin, legemidler som brukes til å behandle epilepsi) eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en viss type hjerterytmeforstyrrelse (andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Zebinix.

Kontakt lege omgående:

- hvis du får blemmer eller avskalling av hud og/eller slimhinner, utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, øyelokk, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.
- hvis du lider av forvirring, forverring av anfall eller nedsatt bevissthet som kan være tegn på lavt saltnivå i blodet.

Informér legen din:

- dersom du har nyreproblemer. Det kan være nødvendig at legen justerer dosen. Zebinix anbefales ikke til pasienter med alvorlig nyresykdom.
- dersom du har leverproblemer. Zebinix anbefales ikke til pasienter med alvorlige leverproblemer.
- dersom du bruker legemidler som kan gi et avvik i EKG (elektrokardiogram) som kalles forlenget PR-intervall. Diskuter det med legen hvis du ikke er sikker på om legemidler du tar kan ha en slik effekt.
- dersom du har en hjertesykdom som hjertesvikt eller hjerteattakk, eller har en hjerterytmeforstyrrelse.
- dersom du har kramper som starter med en utstrakt elektrisk utladning som omfatter begge sider av hjernen.

Et lite antall mennesker som blir behandlet med legemidler mot epilepsi har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, mens du bruker Zebinix, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Zebinix kan gjøre deg svimmel og/eller døs, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Vis forsiktighet ved bruk av Zebinix for å unngå ulykkesskader, som fall.

Vis spesiell forsiktighet med Zebinix:

Alvorlige og mulig livstruende hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Zebinix.

Dersom du får et alvorlig utslett eller andre hudsymptomer (se avsnitt 4), skal du slutte å ta Zebinix og kontakte lege eller annet helsepersonell omgående.

Hos pasienter av han-kinesisk eller thailandsk opphav kan risikoen for alvorlige hudreaksjoner forbundet med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser forutses ved å ta en blodprøve av disse pasientene. Legen gir deg råd dersom en blodprøve må tas før du bruker Zebinix.

Barn

Zebinix skal ikke gis til barn som er 6 år eller yngre.

Andre legemidler og Zebinix

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette bare i tilfelle noen av dem påvirker hvordan Zebinix virker eller Zebinix påvirker deres effekt. Informér legen din dersom du bruker:

- fenytoin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen din må justeres.
- karbamazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen må endres og følgende bivirkninger av Zebinix kan oppstå mer hyppig: dobbeltsyn, koordinasjonsvansker og svimmelhet.
- hormonelle prevensjonsmidler (som p-piller) da Zebinix kan gjøre dem mindre effektive.
- simvastatin (et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået) da det er mulig at dosen må endres.
- rosuvastatin, et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået.
- det blodfortynnende legemidlet warfarin.
- monoaminooksidasehemmende (MAOI) antidepressiva.
- bruk ikke okskarbazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) sammen med Zebinix da det ikke er kjent om det er trygt å bruke disse legemidlene sammen.

Se "Graviditet og amming" for råd vedrørende prevensjon.

Graviditet og amming

Det anbefales ikke å ta Zebinix dersom du er gravid, ettersom effekten av Zebinix på graviditet og det ufødte barnet er ukjent.

Snakk med lege før du slutter med prevensjon og før du blir gravid dersom du planlegger å bli gravid. Legen kan bestemme seg for å endre behandlingen din.

Det foreligger begrensede data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner. Forskning har vist økt risiko for medfødte skader og problemer med nevrologisk utvikling (utvikling av hjernen) hos barn født av kvinner som tar legemidler mot epilepsi spesielt når mer enn ett legemiddel mot epilepsi tas samtidig.

Dersom du er eller tror at du kan være gravid må du umiddelbart snakke med lege. Du skal ikke slutte å ta legemidlet før du har diskutert dette med legen. Å stoppe å ta legemidlet uten å rådføre deg med legen kan forårsake anfall, noe som kan være farlig for deg og det ufødte barnet ditt. Legen kan bestemme seg for å endre behandlingen din.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid og ikke planlegger graviditet bør du bruke sikker prevensjon under behandling med Zebinix. Zebinix kan påvirke hvordan hormonelle prevensjonsmidler, slik som p-piller, virker og gjøre dem mindre effektive for å forhindre graviditet. Det anbefales derfor at du bruker andre former for sikker og effektiv prevensjon mens du tar Zebinix. Snakk med lege, som vil diskutere med deg hvilken type prevensjon som er best å bruke mens du tar Zebinix. Dersom behandlingen med Zebinix avbrytes, bør du fortsette å bruke sikker prevensjon frem til slutten av gjeldende menstruasjonssyklus.

Dersom du tar Zebinix under graviditet, er babyen også utsatt for blødningsproblemer rett etter fødselen. Legen kan gi deg og babyen din et legemiddel for å forhindre dette.

Du skal ikke amme mens du tar Zebinix. Det er ikke kjent om det går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Zebinix kan gjøre deg svimmel, døsig og påvirke synet ditt, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever dette.

3. Hvordan du bruker Zebinix

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne

Dose ved behandlingsstart

400 mg én gang daglig i én eller to uker, før økning til vedlikeholdsdose. Legen din bestemmer om du skal ta denne dosen i én eller to uker.

Vedlikeholdsdose

Den vanlige vedlikeholdsdosen er 800 mg én gang daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på Zebinix, kan dosen din økes til 1200 mg én gang daglig. Hvis du bruker Zebinex alene kan det hende at legen vurderer om du kan ha nytte av 1600 mg én gang daglig.

Pasienter med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer vil du vanligvis få en lavere dose av Zebinix. Legen din finner den riktige dosen til deg. Zebinix anbefales ikke hvis du har alvorlige nyreproblemer.

Eldre (over 65 år)

Hvis du er eldre og bruker Zebinex alene, skal du ikke få doser på 1600 mg.

Barn over 6 år

Dose ved behandlingsstart

Startdosen er 10 mg per kg kroppsvekt tatt én gang daglig i én eller to uker før det økes til vedlikeholdsdosen.

Vedlikeholdsdose

Avhengig av responsen på Zebinix kan dosen økes med 10 mg per kg kroppsvekt, ved intervaller på én eller to uker, opptil 30 mg per kg kroppsvekt. Den maksimale dosen er 1200 mg én gang daglig.

Barn ≥60 kg

Barn med en kroppsvekt på 60 kg eller mer, skal ta samme dose som voksne.

Andre legemiddelformer, for eksempel mikstur, suspensjon, er kanskje bedre egnet for barn. Rådfør deg med lege eller apotek.

Bruksmåte

Zebinix inntas via munnen. Svelg tablettene med et glass vann.

Zebinix tabletter kan tas med eller uten mat.

Dersom du har vansker med å svelge tablettene hel, kan du knuse tablettene og tilsette en liten mengde vann eller eplemos, og ta hele dosen umiddelbart.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene.

Dersom du tar for mye av Zebinix

Dersom du ved et uhell tar for mye av Zebinix, kan du være utsatt for å få flere anfall, eller du kan føle at hjertet ditt slår uregelmessig eller raskere. Kontakt lege omgående eller oppsøk et sykehus hvis du får noen av symptomene ovenfor. Ta med deg legemiddelpakningen, slik at legen vet hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Zebinix

Dersom du har glemt å ta en tablett, ta den så snart du husker det og fortsett som vanlig. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Zebinix

Du må ikke brått slutte å ta tablettene dine. Hvis du gjør det, er det fare for at du får flere anfall. Legen din bestemmer hvor lenge du skal ta Zebinix. Skulle legen din beslutte å avbryte din behandling med Zebinix, vil dosen vanligvis bli redusert gradvis. Det er viktig at behandlingen din fullføres som anbefalt av legen din, ellers kan symptomene dine forverres.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan være svært alvorlige. Hvis du får dem skal du slutte å ta Zebinix og kontakte en lege eller oppsøke nærmeste sykehus omgående, da du kan trenge medisinsk akuttbehandling:

- blemmer eller avskalling av hud og/eller slimhinner, utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, øyelokk, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon

Svært vanlige bivirkninger er (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- svimmelhet eller søvnighet

Vanlige bivirkninger er (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- ustøhet eller følelse av å snurre rundt eller sveve

- kvalme, oppkast
- hodepine
- diaré
- dobbeltsyn, tåkesyn
- konsentrasjonsvansker
- følelse av å ha lite energi, tretthet
- skjelving
- hudutslett
- blodprøver som viser at du har lavt nivå av natrium i blodet
- nedsatt appetitt
- søvnvansker
- vansker med å koordinere bevegelser (ataksi)
- vektøkning

Mindre vanlige bivirkninger er (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- klossethet
- allergi
- forstoppelse
- anfall
- skjoldbruskkjertelen har lavere aktivitet enn normalt. Symptomer omfatter redusert nivå av tyreoidahormon (ses i blodprøver) at man ikke tåler kulde, stor tunge, tynne og sprø finger negler eller hår og lav kroppstemperatur.
- leverproblemer (som økte nivåer av leverenzymen)
- høyt blodtrykk eller alvorlig blodtrykksøkning
- lavt blodtrykk eller blodtrykksfall når man reiser seg opp
- blodprøver som viser at du har lavt nivå av salter (inkludert klorid) i blodet eller redusert antall røde blodceller
- væsketap
- øyebevegelesesforandringer, uklart syn eller røde øyne
- fall
- brannsåre
- dårlig hukommelse eller glemsomhet
- gråting, depresjon, nervøsitet, forvirring, tap av interesse eller medfølelse
- manglende evne til å snakke eller skrive eller forstå muntlig eller skriftlig språk
- uro/opphisselse
- oppmerksomhets-/hyperaktivitetsforstyrrelse
- irritabilitet
- humørforandringer, hallusinasjoner
- talevansker
- neseblødning
- brystsmerte
- prikking og/eller nummenhet hvor som helst i kroppen
- migræne
- brennende følelse
- unormal berøringssans
- forstyrrelser i luktesansen
- øresus
- dårlig hørsel
- hevelse i ben og armer
- halsbrann, urolig mage, magesmerter, oppblåst mage og ubehag, munntørhet
- tæreaktig (mørk) avføring
- betennelse i tannkjøttet eller tannverk
- svetting, tørr hud
- kløe

- hudforandringer (f.eks. rød hud)
- hårtap
- urinveisinfeksjon
- svakhets- eller sykdomsfølelse, frysninger
- vekttap
- muskelsmerter, smerter i hender og føtter, muskelsvakhet
- skjelettforstyrrelser
- økt nivå av benproteiner
- rødming, kalde hender og føtter
- langsommere eller uregelmessig puls
- ekstrem søvnighet
- sedering
- nevrologisk bevegelsesforstyrrelse hvor musklene dine trekker seg sammen og medfører vridninger og gjentatte bevegelser eller unormal kroppsholdning. Symptomer omfatter skjelving, smerter, kramper
- legemiddelforgiftning
- angst

Ikke kjente (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) bivirkninger er:

- redusert antall blodplater som øker faren for blødning eller blåmerker
- sterke smerter i rygg og mage (forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen)
- redusert antall hvite blodceller som øker infeksjonsfaren
- røde, målskive-liknende eller sirkulære flekker på overkroppen ofte med en blemme i midten, avskalling av hud, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne, røde og hovne øyne, noen ganger i etterkant av feber og/eller influensa-liknende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- innledningsvis influensa-liknende symptomer, utslett i ansiktet og deretter utbredt utslett, høy kroppstemperatur, leverenzymøkninger, endrede blodverdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og involvering av andre organer (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, også kjent som DRESS eller legemiddeloverfølsomhetssyndrom)
- alvorlig allergisk reaksjon som gir hevelse i ansikt, ansikt, svelg, hender, føtter, ankler eller legger
- elveblest (hudutslett med kløe)
- sløvhets, forvirring, muskelrykninger eller betydelig forverring av anfall (mulige symptomer på lave natriumnivåer i blodet på grunn av uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon).

Bruk av Zebinix er forbundet med et avvik i EKG (elektrokardiogram) kalt økning i PR-intervall. Bivirkninger forbundet med dette EKG-avviket (f.eks. besvimelse og langsom puls) kan oppstå.

Det har vært rapporter om skjelettforstyrrelser, inkludert osteopeni og osteoporose (benskjørhet) og benbrudd med strukturelt beslektede legemidler mot epilepsi som karbamazepin og okskarbazepin. Sjekk med legen din eller apoteket dersom du får langtidsbehandling med legemidler mot epilepsi, har hatt benskjørhet eller bruker steroidlegemidler.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zebinix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zebinix

- Virkestoff er eslikarbazepinacetat. Hver tablett inneholder 400 mg eslikarbazepinacetat.
- Andre innholdsstoffer er povidon K29/32, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

Hvordan Zebinix ser ut og innholdet i pakningen

Zebinix 400 mg tabletter er hvite, runde og bikonvekse. Tablettene har 'ESL 400' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden, med en diameter på 11 mm.

Tablettene er pakket i blisterpakninger i pappesker inneholdende 7, 14 eller 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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)

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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)

Lietuva

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency).

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zebinix 600 mg tabletter eslikarbazepinacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Zebinix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zebinix
3. Hvordan du bruker Zebinix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zebinix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zebinix er og hva det brukes mot

Zebinix inneholder virkestoffet eslikarbazepinacetat.

Zebinix tilhører en legemiddelgruppe som kalles antiepileptika som brukes til å behandle epilepsi, en tilstand med gjentatte kramper eller anfall.

Zebinix brukes:

- alene (monoterapi) hos voksne som nylig har fått diagnosen epilepsi
- sammen med andre legemidler mot epilepsi hos voksne, ungdommer og barn over 6 år som får anfall som rammer en del av hjernen (partielle anfall). Disse anfallene kan eventuelt etterfølges av et anfall som rammer hele hjernen (sekundær generalisering).

Legen din har gitt deg Zebinix for å redusere antall anfall.

2. Hva du må vite før du bruker Zebinix

Bruk ikke Zebinix:

- dersom du er allergisk overfor eslikarbazepinacetat, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin eller okskarbazepin, legemidler som brukes til å behandle epilepsi) eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en viss type hjerterytmeforstyrrelse (andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk)).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Zebinix.

Kontakt lege omgående:

- hvis du får blemmer eller avskalling av hud og/eller slimhinner, utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, øyelokk, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.
- hvis du lider av forvirring, forverring av anfall eller nedsatt bevissthet som kan være tegn på lavt saltnivå i blodet.

Informér legen din:

- dersom du har nyreproblemer. Det kan være nødvendig at legen justerer dosen. Zebinix anbefales ikke til pasienter med alvorlig nyresykdom.
- dersom du har leverproblemer. Zebinix anbefales ikke til pasienter med alvorlige leverproblemer.
- dersom du bruker legemidler som kan gi et avvik i EKG (elektrokardiogram) som kalles forlenget PR-intervall. Diskuter det med legen hvis du ikke er sikker på om legemidler du tar kan ha en slik effekt.
- dersom du har en hjertesykdom som hjertesvikt eller hjerteattakk, eller har en hjerterytmeforstyrrelse.
- dersom du har kramper som starter med en utstrakt elektrisk utladning som omfatter begge sider av hjernen.

Et lite antall mennesker som blir behandlet med legemidler mot epilepsi har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, mens du bruker Zebinix, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Zebinix kan gjøre deg svimmel og/eller døsig, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Vis forsiktighet ved bruk av Zebinix for å unngå ulykkesskader, som fall.

Vis spesiell forsiktighet med Zebinix:

Alvorlige og mulig livstruende hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Zebinix.

Dersom du får et alvorlig utslett eller andre hudsymptomer (se avsnitt 4), skal du slutte å ta Zebinix og kontakte lege eller annet helsepersonell omgående.

Hos pasienter av han-kinesisk eller thailandsk opphav kan risikoen for alvorlige hudreaksjoner forbundet med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser forutsis ved å ta en blodprøve av disse pasientene. Legen gir deg råd dersom en blodprøve må tas før du bruker Zebinix.

Barn

Zebinix skal ikke gis til barn som er 6 år eller yngre.

Andre legemidler og Zebinix

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette bare i tilfelle noen av dem påvirker hvordan Zebinix virker eller Zebinix påvirker deres effekt. Informér legen din dersom du bruker:

- fenytoin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen din må justeres.
- karbamazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen må endres og følgende bivirkninger av Zebinix kan oppstå mer hyppig: dobbeltsyn, koordinasjonsvansker og svimmelhet.
- hormonelle prevensjonsmidler (som p-piller) da Zebinix kan gjøre dem mindre effektive.
- simvastatin (et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået) da det er mulig at dosen må endres.
- rosuvastatin, et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået.
- det blodfortynnende legemidlet warfarin.
- monoaminooksidasehemmende (MAOI) antidepressiva.
- bruk ikke okskarbazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) sammen med Zebinix da det ikke er kjent om det er trygt å bruke disse legemidlene sammen.

Se "Graviditet og amming" for råd vedrørende prevensjon.

Graviditet og amming

Det anbefales ikke å ta Zebinix dersom du er gravid, ettersom effekten av Zebinix på graviditet og det ufødte barnet er ukjent.

Snakk med lege før du slutter med prevensjon og før du blir gravid dersom du planlegger å bli gravid. Legen kan bestemme seg for å endre behandlingen din.

Det foreligger begrensede data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner. Forskning har vist økt risiko for medfødte skader og problemer med nevrologisk utvikling (utvikling av hjernen) hos barn født av kvinner som tar legemidler mot epilepsi spesielt når mer enn ett legemiddel mot epilepsi tas samtidig.

Dersom du er eller tror at du kan være gravid må du umiddelbart snakke med lege. Du skal ikke slutte å ta legemidlet før du har diskutert dette med legen. Å stoppe å ta legemidlet uten å rådføre deg med legen kan forårsake anfall, noe som kan være farlig for deg og det ufødte barnet ditt. Legen kan bestemme seg for å endre behandlingen din.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid og ikke planlegger graviditet bør du bruke sikker prevensjon under behandling med Zebinix. Zebinix kan påvirke hvordan hormonelle prevensjonsmidler, slik som p-piller, virker og gjøre dem mindre effektive for å forhindre graviditet. Det anbefales derfor at du bruker andre former for sikker og effektiv prevensjon mens du tar Zebinix. Snakk med lege, som vil diskutere med deg hvilken type prevensjon som er best å bruke mens du tar Zebinix. Dersom behandlingen med Zebinix avbrytes, bør du fortsette å bruke sikker prevensjon frem til slutten av gjeldende menstruasjonssyklus.

Dersom du tar Zebinix under graviditet, er babyen også utsatt for blødningsproblemer rett etter fødselen. Legen kan gi deg og babyen din et legemiddel for å forhindre dette.

Du skal ikke amme mens du tar Zebinix. Det er ikke kjent om det går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Zebinix kan gjøre deg svimmel, døsig og påvirke synet ditt, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever dette.

3. Hvordan du bruker Zebinix

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne

Dose ved behandlingsstart

400 mg én gang daglig i én eller to uker, før økning til vedlikeholdsdose. Legen din bestemmer om du skal ta denne dosen i én eller to uker.

Vedlikeholdsdose

Den vanlige vedlikeholdsdosen er 800 mg én gang daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på Zebinix, kan dosen din økes til 1200 mg én gang daglig. Hvis du bruker Zebinix alene kan det hende at legen vurderer om du kan ha nytte av 1600 mg én gang daglig.

Pasienter med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer vil du vanligvis få en lavere dose av Zebinix. Legen din finner den riktige dosen til deg. Zebinix anbefales ikke hvis du har alvorlige nyreproblemer.

Eldre (over 65 år)

Hvis du er eldre og bruker Zebinex alene, skal du ikke få doser på 1600 mg.

Barn over 6 år

Dose ved behandlingsstart

Startdosen er 10 mg per kg kroppsvekt tatt én gang daglig i én eller to uker før det økes til vedlikeholdsdosen.

Vedlikeholdsdose

Avhengig av responsen på Zebinex kan dosen økes med 10 mg per kg kroppsvekt, ved intervaller på én eller to uker, opptil 30 mg per kg kroppsvekt. Den maksimale dosen er 1200 mg én gang daglig.

Barn >60 kg

Barn med en kroppsvekt på 60 kg eller mer, skal ta samme dose som voksne.

Andre legemiddelformer, for eksempel mikstur, suspensjon, er kanskje bedre egnet for barn. Rådfør deg med lege eller apotek.

Bruksmåte

Zebinix inntas via munnen. Svelg tablettene med et glass vann.

Zebinix tabletter kan tas med eller uten mat.

Dersom du har vansker med å svelge tablettene hel, kan du knuse tablettene og tilsette en liten mengde vann eller eplemos, og ta hele dosen umiddelbart.

Tabletten kan deles i like doser.

Dersom du tar for mye av Zebinix

Dersom du ved et uhell tar for mye av Zebinix, kan du være utsatt for å få flere anfall, eller du kan føle at hjertet ditt slår uregelmessig eller raskere. Kontakt lege omgående eller oppsøk et sykehus hvis du får noen av symptomene ovenfor. Ta med deg legemiddelpakningen, slik at legen vet hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Zebinix

Dersom du har glemt å ta en tablett, ta den så snart du husker det og fortsett som vanlig. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Zebinix

Du må ikke brått slutte å ta tablettene dine. Hvis du gjør det, er det fare for at du får flere anfall. Legen din bestemmer hvor lenge du skal ta Zebinix. Skulle legen din beslutte å avbryte din behandling med Zebinix, vil dosen vanligvis bli redusert gradvis. Det er viktig at behandlingen din fullføres som anbefalt av legen din, ellers kan symptomene dine forverres.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan være svært alvorlige. Hvis du får dem skal du slutte å ta Zebinix og kontakte en lege eller oppsøke nærmeste sykehus omgående, da du kan trenge medisinsk akuttbehandling:

- blemmer eller avskalling av hud og/eller slimhinner, utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, øyelokk, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon

Svært vanlige bivirkninger er (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- svimmelhet eller søvnighet

Vanlige bivirkninger er (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- ustøhet eller følelse av å snurre rundt eller sveve
- kvalme, oppkast
- hodepine
- diaré
- dobbeltsyn, tåkesyn
- konsentrasjonsvansker
- følelse av å ha lite energi, tretthet
- skjelving
- hudutslett
- blodprøver som viser at du har lavt nivå av natrium i blodet
- nedsatt appetitt
- søvnvansker
- vansker med å koordinere bevegelser (ataksi)
- vektøkning

Mindre vanlige bivirkninger er (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- klossethet
- allergi
- forstoppelse
- anfall
- skjoldbruskkjertelen har lavere aktivitet enn normalt. Symptomer omfatter redusert nivå av tyreoidahormon (ses i blodprøver) at man ikke tåler kulde, stor tunge, tynne og sprø fingernegler eller hår og lav kroppstemperatur
- leverproblemer (som økte nivåer av leverenzymmer)
- høyt blodtrykk eller alvorlig blodtrykksøkning
- lavt blodtrykk eller blodtrykksfall når man reiser seg opp
- blodprøver som viser at du har lavt nivå av salter (inkludert klorid) i blodet eller redusert antall røde blodceller
- væsketap
- øyebevegelesesforandringer, uklart syn eller røde øyne
- fall
- brannsåre
- dårlig hukommelse eller glemsomhet
- gråting, depresjon, nervøsitet, forvirring, tap av interesse eller medfølelse
- manglende evne til å snakke eller skrive eller forstå muntlig eller skriftlig språk
- uro/opphisselse
- oppmerksomhets-/hyperaktivitetsforstyrrelse
- irritabilitet
- humørforandringer, hallusinasjoner
- talevansker
- neseblødning
- brystsmerte
- prikking og/eller nummenhet hvor som helst i kroppen
- migræne
- brennende følelse
- unormal berøringssans
- forstyrrelser i luktesansen
- øresus
- dårlig hørsel
- hevelse i ben og armer
- halsbrann, urolig mage, magesmerter, oppblåst mage og ubehag, munntørrehet
- tæreaktig (mørk) avføring
- betennelse i tannkjøttet eller tannverk
- svette, tørr hud

- kløe
- hudforandringer (f.eks. rød hud)
- hårtap
- urinveisinfeksjon
- svakhets- eller sykdomsfølelse, frysninger
- vekttap
- muskelsmerter, smerter i hender og føtter, muskelsvakhet
- skjelettforstyrrelser
- økt nivå av benproteiner
- rødming, kalde hender og føtter
- langsommere eller uregelmessig puls
- ekstrem søvnighet
- sedering
- nevrologisk bevegelsesforstyrrelse hvor musklene dine trekker seg sammen og medfører vridninger og gjentatte bevegelser eller unormal kroppsholdning. Symptomer omfatter skjelving, smerter, kramper
- legemiddelforgiftning
- angst

Ikke kjente (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) bivirkninger er:

- redusert antall blodplater som øker faren for blødning eller blåmerker
- sterke smerter i rygg og mage (forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen)
- redusert antall hvite blodceller som øker infeksjonsfaren
- røde, målskive-liknende eller sirkulære flekker på overkroppen ofte med en blemme i midten, avskalling av hud, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne, røde og hovne øyne, noen ganger i etterkant av feber og/eller influensa-liknende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- innledningsvis influensa-liknende symptomer, utslett i ansiktet og deretter utbredt utslett, høy kroppstemperatur, leverenzymøkninger, endrede blodverdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og involvering av andre organer (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, også kjent som DRESS eller legemiddeloverfølsomhetssyndrom)
- alvorlig allergisk reaksjon som gir hevelse i ansikt, ansikt, svelg, hender, føtter, ankler eller legger
- elveblest (hudutslett med kløe)
- sløvhets, forvirring, muskelrykninger eller betydelig forverring av anfall (mulige symptomer på lave natriumnivåer i blodet på grunn av uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon).

Bruk av Zebinix er forbundet med et avvik i EKG (elektrokardiogram) kalt økning i PR-intervall. Bivirkninger forbundet med dette EKG-avviket (f.eks. besvimelse og langsom puls) kan oppstå.

Det har vært rapporter om skjelettforstyrrelser, inkludert osteopeni og osteoporose (benskjørhet) og benbrudd med strukturelt beslektede legemidler mot epilepsi som karbamazepin og okskarbazepin. Sjekk med legen din eller apoteket dersom du får langtidsbehandling med legemidler mot epilepsi, har hatt benskjørhet eller bruker steroidlegemidler.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zebinix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen, boksen og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zebinix

- Virkestoff er eslikarbazepinacetat. Hver tablett inneholder 600 mg eslikarbazepinacetat.
- Andre innholdsstoffer er povidon K29/32, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

Hvordan Zebinix ser ut og innholdet i pakningen

Zebinix 600 mg tabletter er hvite og avlange. Tablettene har 'ESL 600' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden, med en lengde på 17,3 mm. Tabletten kan deles i to like doser.

Tablettene er pakket i blisterpakninger i pappesker inneholdende 20 eller 60 tabletter, og i HDPE-bokser med barnesikret lokk i pappesker inneholdende 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

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)

Latvija

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

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)

Lietuva

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency).

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zebinix 800 mg tabletter

eslikarbazepinacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Zebinix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zebinix
3. Hvordan du bruker Zebinix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zebinix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zebinix er og hva det brukes mot

Zebinix inneholder virkestoffet eslikarbazepinacetat.

Zebinix tilhører en legemiddelgruppe som kalles antiepileptika som brukes til å behandle epilepsi, en tilstand med gjentatte kramper eller anfall.

Zebinix brukes:

- alene (monoterapi) hos voksne som nylig har fått diagnosen epilepsi
- sammen med andre legemidler mot epilepsi hos voksne, ungdommer og barn over 6 år som får anfall som rammer en del av hjernen (partielle anfall). Disse anfallene kan eventuelt etterfølges av et anfall som rammer hele hjernen (sekundær generalisering).

Legen din har gitt deg Zebinix for å redusere antall anfall.

2. Hva du må vite før du bruker Zebinix

Bruk ikke Zebinix:

- dersom du er allergisk overfor eslikarbazepinacetat, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin eller okskarbazepin, legemidler som brukes til å behandle epilepsi) eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en viss type hjerterytmeforstyrrelse (andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk)).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Zebinix.

Kontakt lege omgående:

- hvis du får blemmer eller avskalling av hud og/eller slimhinner, utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, øyelokk, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.
- hvis du lider av forvirring, forverring av anfall eller nedsatt bevissthet som kan være tegn på lavt saltnivå i blodet.

Informér legen din:

- dersom du har nyreproblemer. Det kan være nødvendig at legen justerer dosen. Zebinix anbefales ikke til pasienter med alvorlig nyresykdom.
- dersom du har leverproblemer. Zebinix anbefales ikke til pasienter med alvorlige leverproblemer.
- dersom du bruker legemidler som kan gi et avvik i EKG (elektrokardiogram) som kalles forlenget PR-intervall. Diskuter det med legen hvis du ikke er sikker på om legemidler du tar kan ha en slik effekt.
- dersom du har en hjertesykdom som hjertesvikt eller hjerteattakk, eller har en hjerterytmeforstyrrelse.
- dersom du har kramper som starter med en utstrakt elektrisk utladning som omfatter begge sider av hjernen.

Et lite antall mennesker som blir behandlet med legemidler mot epilepsi har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, mens du bruker Zebinix, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Zebinix kan gjøre deg svimmel og/eller døs, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Vis forsiktighet ved bruk av Zebinix for å unngå ulykkesskader, som fall.

Vis spesiell forsiktighet med Zebinix:

Alvorlige og mulig livstruende hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Zebinix.

Dersom du får et alvorlig utslett eller andre hudsymptomer (se avsnitt 4), skal du slutte å ta Zebinix og kontakte lege eller annet helsepersonell omgående.

Hos pasienter av han-kinesisk eller thailandsk opphav kan risikoen for alvorlige hudreaksjoner forbundet med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser forutses ved å ta en blodprøve av disse pasientene. Legen gir deg råd dersom en blodprøve må tas før du bruker Zebinix.

Barn

Zebinix skal ikke gis til barn som er 6 år eller yngre.

Andre legemidler og Zebinix

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette bare i tilfelle noen av dem påvirker hvordan Zebinix virker eller Zebinix påvirker deres effekt. Informér legen din dersom du bruker:

- fenytoin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen din må justeres.
- karbamazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen må endres og følgende bivirkninger av Zebinix kan oppstå mer hyppig: dobbeltsyn, koordinasjonsvansker og svimmelhet.
- hormonelle prevensjonsmidler (som p-piller) da Zebinix kan gjøre dem mindre effektive.
- simvastatin (et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået) da det er mulig at dosen må endres.
- rosuvastatin, et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået.
- det blodfortynnende legemidlet warfarin.
- monoaminooksidasehemmende (MAOI) antidepressiva.
- bruk ikke okskarbazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) sammen med Zebinix da det ikke er kjent om det er trygt å bruke disse legemidlene sammen.

Se "Graviditet og amming" for råd vedrørende prevensjon.

Graviditet og amming

Det anbefales ikke å ta Zebinix dersom du er gravid, ettersom effekten av Zebinix på graviditet og det ufødte barnet er ukjent.

Snakk med lege før du slutter med prevensjon og før du blir gravid dersom du planlegger å bli gravid. Legen kan bestemme seg for å endre behandlingen din.

Det foreligger begrensede data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner. Forskning har vist økt risiko for medfødte skader og problemer med nevrologisk utvikling (utvikling av hjernen) hos barn født av kvinner som tar legemidler mot epilepsi spesielt når mer enn ett legemiddel mot epilepsi tas samtidig.

Dersom du er eller tror at du kan være gravid må du umiddelbart snakke med lege. Du skal ikke slutte å ta legemidlet før du har diskutert dette med legen. Å stoppe å ta legemidlet uten å rådføre deg med legen kan forårsake anfall, noe som kan være farlig for deg og det ufødte barnet ditt. Legen kan bestemme seg for å endre behandlingen din.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid og ikke planlegger graviditet bør du bruke sikker prevensjon under behandling med Zebinix. Zebinix kan påvirke hvordan hormonelle prevensjonsmidler, slik som p-piller, virker og gjøre dem mindre effektive for å forhindre graviditet. Det anbefales derfor at du bruker andre former for sikker og effektiv prevensjon mens du tar Zebinix. Snakk med lege, som vil diskutere med deg hvilken type prevensjon som er best å bruke mens du tar Zebinix. Dersom behandlingen med Zebinix avbrytes, bør du fortsette å bruke sikker prevensjon frem til slutten av gjeldende menstruasjonssyklus.

Dersom du tar Zebinix under graviditet, er babyen også utsatt for blødningsproblemer rett etter fødselen. Legen kan gi deg og babyen din et legemiddel for å forhindre dette.

Du skal ikke amme mens du tar Zebinix. Det er ikke kjent om det går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Zebinix kan gjøre deg svimmel, døsig og påvirke synet ditt, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever dette.

3. Hvordan du bruker Zebinix

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne

Dose ved behandlingsstart

400 mg én gang daglig i én eller to uker, før økning til vedlikeholdsdose. Legen din bestemmer om du skal ta denne dosen i én eller to uker.

Vedlikeholdsdose

Den vanlige vedlikeholdsdosen er 800 mg én gang daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på Zebinix, kan dosen din økes til 1200 mg én gang daglig. Hvis du bruker Zebinix alene kan det hende at legen vurderer om du kan ha nytte av 1600 mg én gang daglig.

Pasienter med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer vil du vanligvis få en lavere dose av Zebinix. Legen din finner den riktige dosen til deg. Zebinix anbefales ikke hvis du har alvorlige nyreproblemer.

Eldre (over 65 år)

Hvis du er eldre og bruker Zebinix alene, skal du ikke få doser på 1600 mg.

Barn over 6 år

Dose ved behandlingsstart

Startdosen er 10 mg per kg kroppsvekt tatt én gang daglig i én eller to uker før det økes til vedlikeholdsdosen.

Vedlikeholdsdose

Avhengig av responsen på Zebinix kan dosen økes med 10 mg per kg kroppsvekt, ved intervaller på én eller to uker, opptil 30 mg per kg kroppsvekt. Den maksimale dosen er 1200 mg én gang daglig.

Barn >60 kg

Barn med en kroppsvekt på 60 kg eller mer, skal ta samme dose som voksne.

Andre legemiddelformer, for eksempel mikstur, suspensjon, er kanskje bedre egnet for barn. Rådfør deg med lege eller apotek.

Bruksmåte

Zebinix inntas via munnen. Svelg tablettene med et glass vann.

Zebinix tabletter kan tas med eller uten mat.

Dersom du har vansker med å svelge tablettene hel, kan du knuse tablettene og tilsette en liten mengde vann eller eplemos, og ta hele dosen umiddelbart.

Tabletten kan deles i like doser.

Dersom du tar for mye av Zebinix

Dersom du ved et uhell tar for mye av Zebinix, kan du være utsatt for å få flere anfall, eller du kan føle at hjertet ditt slår uregelmessig eller raskere. Kontakt lege omgående eller oppsøk et sykehus hvis du får noen av symptomene ovenfor. Ta med deg legemiddelpakningen, slik at legen vet hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Zebinix

Dersom du har glemt å ta en tablett, ta den så snart du husker det og fortsett som vanlig. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Zebinix

Du må ikke brått slutte å ta tablettene dine. Hvis du gjør det, er det fare for at du får flere anfall. Legen din bestemmer hvor lenge du skal ta Zebinix. Skulle legen din beslutte å avbryte din behandling med Zebinix, vil dosen vanligvis bli redusert gradvis. Det er viktig at behandlingen din fullføres som anbefalt av legen din, ellers kan symptomene dine forverres.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan være svært alvorlige. Hvis du får dem skal du slutte å ta Zebinix og kontakte en lege eller oppsøke nærmeste sykehus omgående, da du kan trenge medisinsk akuttbehandling:

- blemmer eller avskalling av hud og/eller slimhinner, utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, øyelokk, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon

Svært vanlige bivirkninger er (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- svimmelhet eller søvnighet

Vanlige bivirkninger er (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- ustøhet eller følelse av å snurre rundt eller sveve
- kvalme, oppkast
- hodepine
- diaré
- dobbeltsyn, tåkesyn
- konsentrasjonsvansker
- følelse av å ha lite energi, tretthet
- skjelving
- hudutslett
- blodprøver som viser at du har lavt nivå av natrium i blodet
- nedsatt appetitt
- søvnvansker
- vansker med å koordinere bevegelser (ataksi)
- vektøkning

Mindre vanlige bivirkninger er (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- klossethet
- allergi
- forstoppelse
- anfall
- skjoldbruskkjertelen har lavere aktivitet enn normalt. Symptomer omfatter redusert nivå av tyreoidahormon (ses i blodprøver) at man ikke tåler kulde, stor tunge, tynne og sprø fingernegler eller hår og lav kroppstemperatur.
- leverproblemer (som økte nivåer av leverenzymer)
- høyt blodtrykk eller alvorlig blodtrykksøkning
- lavt blodtrykk eller blodtrykksfall når man reiser seg opp
- blodprøver som viser at du har lavt nivå av salter (inkludert klorid) i blodet eller redusert antall røde blodceller
- væsketap
- øyebevegeelsesforandringer, uklart syn eller røde øyne
- fall
- brannsåre
- dårlig hukommelse eller glemsomhet
- gråting, depresjon, nervøsitet, forvirring, tap av interesse eller medfølelse
- manglende evne til å snakke eller skrive eller forstå muntlig eller skriftlig språk
- uro/opphisselse
- oppmerksomhets-/hyperaktivitetsforstyrrelse
- irritabilitet
- humørforandringer, hallusinasjoner
- talevansker
- neseblødning
- brystsmerte
- prikking og/eller nummenhet hvor som helst i kroppen
- migræne
- brennende følelse
- unormal berøringssans
- forstyrrelser i luktesansen
- øresus
- dårlig hørsel
- hevelse i ben og armer
- halsbrann, urolig mage, magesmerter, oppblåst mage og ubehag, munntørrehet
- tæreaktig (mørk) avføring
- betennelse i tannkjøttet eller tannverk
- svette, tørr hud

- kløe
- hudforandringer (f.eks. rød hud)
- hårtap
- urinveisinfeksjon
- svakhets- eller sykdomsfølelse, frysninger
- vekttap
- muskelsmerter, smerter i hender og føtter, muskelsvakhet
- skjelettforstyrrelser
- økt nivå av benproteiner
- rødming, kalde hender og føtter
- langsommere eller uregelmessig puls
- ekstrem søvnighet
- sedering
- nevrologisk bevegelsesforstyrrelse hvor musklene dine trekker seg sammen og medfører vridninger og gjentatte bevegelser eller unormal kroppsholdning. Symptomer omfatter skjelving, smerter, kramper
- legemiddelforgiftning
- angst

Ikke kjente (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) bivirkninger er:

- redusert antall blodplater som øker faren for blødning eller blåmerker
- sterke smerter i rygg og mage (forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen)
- redusert antall hvite blodceller som øker infeksjonsfaren
- røde, målskive-liknende eller sirkulære flekker på overkroppen ofte med en blemme i midten, avskalling av hud, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne, røde og hovne øyne, noen ganger i etterkant av feber og/eller influensa-liknende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- innledningsvis influensa-liknende symptomer, utslett i ansiktet og deretter utbredt utslett, høy kroppstemperatur, leverenzymøkninger, endrede blodverdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og involvering av andre organer (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, også kjent som DRESS eller legemiddeloverfølsomhetssyndrom)
- alvorlig allergisk reaksjon som gir hevelse i ansikt, ansikt, svelg, hender, føtter, ankler eller legger
- elveblest (hudutslett med kløe)
- sløvhets, forvirring, muskelrykninger eller betydelig forverring av anfall (mulige symptomer på lave natriumnivåer i blodet på grunn av uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon).

Bruk av Zebinix er forbundet med et avvik i EKG (elektrokardiogram) kalt økning i PR-intervall. Bivirkninger forbundet med dette EKG-avviket (f.eks. besvimelse og langsom puls) kan oppstå.

Det har vært rapporter om skjelettforstyrrelser, inkludert osteopeni og osteoporose (benskjørhet) og benbrudd med strukturelt beslektede legemidler mot epilepsi som karbamazepin og okskarbazepin. Sjekk med legen din eller apoteket dersom du får langtidsbehandling med legemidler mot epilepsi, har hatt benskjørhet eller bruker steroidlegemidler.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zebinix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen, boksen og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zebinix

- Virkestoff er eslikarbazepinacetat. Hver tablett inneholder 800 mg eslikarbazepinacetat.
- Andre innholdsstoffer er povidon K29/32, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

Hvordan Zebinix ser ut og innholdet i pakningen

Zebinix 800 mg tabletter er hvite og avlange. Tablettene har 'ESL 800' preget på den ene siden og delestrek på den andre siden, med en lengde på 19 mm. Tabletten kan deles i like doser.

Tablettene er pakket i blisterpakninger i pappesker inneholdende 20, 30, 60 eller 90 tabletter eller i multipakninger inneholdende 180 (2x90) tabletter, og i HDPE-bokser med barnesikret lokk i pappesker inneholdende 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: +351 22 986 61 00

(Portugal)

Ελλάδα

APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Laboratorios BIAL, S.A.

Tel: + 34 91 562 41 96

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

Tél: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Ísland

Nordicinfu Care AB

Sími: +46 (0) 8 601 24 40

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

ΚύπροςBIAL-Portela & C^a, S.A.

Τηλ: + 351 22 986 61 00

(Πορτογαλία)

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB

Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

ÖsterreichBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

RomâniaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalia)

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalska)

Slovenská republikaBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalsko)

Suomi/Finland

Nordicinfu Care AB

Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Sverige

Nordicinfu Care AB

Tel: +46 (0) 8 601 24 40

United KingdomBIAL-Portela & C^a, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

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)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency).

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zebinix 50 mg/ml mikstur, suspensjon eslikarbazepinacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Zebinix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zebinix
3. Hvordan du bruker Zebinix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zebinix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zebinix er og hva det brukes mot

Zebinix inneholder virkestoffet eslikarbazepinacetat.

Zebinix tilhører en legemiddelgruppe som kalles antiepileptika som brukes til å behandle epilepsi, en tilstand med gjentatte kramper eller anfall.

Zebinix brukes :

- alene (monoterapi) hos voksne som nylig har fått diagnosen epilepsi
- sammen med andre legemidler mot epilepsi hos voksne, ungdommer og barn over 6 år som får anfall som rammer en del av hjernen (partielle anfall). Disse anfallene kan eventuelt etterfølges av et anfall som rammer hele hjernen (sekundær generalisering).

Legen din har gitt deg Zebinix for å redusere antall anfall.

2. Hva du må vite før du bruker Zebinix

Bruk ikke Zebinix:

- dersom du er allergisk overfor eslikarbazepinacetat, overfor andre karboksamidderivater (f.eks. karbamazepin eller okskarbazepin, legemidler som brukes til å behandle epilepsi) eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en viss type hjerterytmeforstyrrelse (andre- eller tredjegrads atrioventrikulær (AV)-blokk)).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Zebinix.

Kontakt lege omgående:

- hvis du får blemmer eller avskalling av hud og/eller slimhinner, utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, øyelokk, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.
- hvis du lider av forvirring, forverring av anfall eller nedsatt bevissthet som kan være tegn på lavt saltnivå i blodet.

Informér legen din:

- dersom du har nyreproblemer. Det kan være nødvendig at legen justerer dosen. Zebinix anbefales ikke til pasienter med alvorlig nyresykdom.
- dersom du har leverproblemer. Zebinix anbefales ikke til pasienter med alvorlige leverproblemer.
- dersom du bruker legemidler som kan gi et avvik i EKG (elektrokardiogram) som kalles forlenget PR-intervall. Diskuter det med legen hvis du ikke er sikker på om legemidler du tar kan ha en slik effekt.
- dersom du har en hjertesykdom som hjertesvikt eller hjerteattakk, eller har en hjerterytmeforstyrrelse.
- dersom du har kramper som starter med en utstrakt elektrisk utladning som omfatter begge sider av hjernen.

Et lite antall mennesker som blir behandlet med legemidler mot epilepsi har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, mens du bruker Zebinix, må du kontakte legen din øyeblikkelig.

Zebinix kan gjøre deg svimmel og/eller døsig, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Vis forsiktighet ved bruk av Zebinix for å unngå ulykkesskader, som fall.

Vis spesiell forsiktighet med Zebinix:

Alvorlige og mulig livstruende hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Zebinix.

Dersom du får et alvorlig utslett eller andre hudsymptomer (se avsnitt 4), skal du slutte å ta Zebinix og kontakte lege eller annet helsepersonell omgående.

Hos pasienter av han-kinesisk eller thailandsk opphav kan risikoen for alvorlige hudreaksjoner forbundet med karbamazepin eller kjemisk beslektede forbindelser forutsis ved å ta en blodprøve av disse pasientene. Legen gir deg råd dersom en blodprøve må tas før du bruker Zebinix.

Barn

Zebinix skal ikke gis til barn som er under 6 år.

Andre legemidler og Zebinix

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette bare i tilfelle noen av dem påvirker hvordan Zebinix virker eller Zebinix påvirker deres effekt. Informér legen din dersom du bruker:

- fenytoin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen din må justeres.
- karbamazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) da det er mulig at dosen må endres og følgende bivirkninger av Zebinix kan oppstå mer hyppig: dobbeltsyn, koordinasjonsvansker og svimmelhet.
- hormonelle prevensjonsmidler (som p-piller) da Zebinix kan gjøre dem mindre effektive.
- simvastatin (et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået) da det er mulig at dosen må endres.
- rosuvastatin, et legemiddel som brukes til å senke kolesterolnivået.
- det blodfortynnende legemidlet warfarin.
- monoaminooksidasehemmende (MAOI) antidepressiva.
- bruk ikke okskarbazepin (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsi) sammen med Zebinix da det ikke er kjent om det er trygt å bruke disse legemidlene sammen.

Se «Graviditet og amming» for råd vedrørende prevensjon.

Graviditet og amming

Det anbefales ikke å ta Zebinix dersom du er gravid, ettersom effekten av Zebinix på graviditet og det ufødte barnet er ukjent.

Snakk med lege før du slutter med prevensjon og før du blir gravid dersom du planlegger å bli gravid. Legen kan bestemme seg for å endre behandlingen din.

Det foreligger begrensede data på bruk av eslikarbazepinacetat hos gravide kvinner. Forskning har vist økt risiko for medfødte skader og problemer med nevrologisk utvikling (utvikling av hjernen) hos barn født av kvinner som tar legemidler mot epilepsi spesielt når mer enn ett legemiddel mot epilepsi tas samtidig.

Dersom du er eller tror at du kan være gravid må du umiddelbart snakke med lege. Du skal ikke slutte å ta legemidlet før du har diskutert dette med legen. Å stoppe å ta legemidlet uten å rådføre deg med legen kan forårsake anfall, noe som kan være farlig for deg og det ufødte barnet ditt. Legen kan bestemme seg for å endre behandlingen din.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid og ikke planlegger graviditet bør du bruke sikker prevensjon under behandling med Zebinix. Zebinix kan påvirke hvordan hormonelle prevensjonsmidler, slik som p-piller, virker og gjøre dem mindre effektive for å forhindre graviditet. Det anbefales derfor at du bruker andre former for sikker og effektiv prevensjon mens du tar Zebinix. Snakk med lege, som vil diskutere med deg hvilken type prevensjon som er best å bruke mens du tar Zebinix. Dersom behandlingen med Zebinix avbrytes, bør du fortsette å bruke sikker prevensjon frem til slutten av gjeldende menstruasjonssyklus.

Dersom du tar Zebinix under graviditet, er babyen også utsatt for blødningsproblemer rett etter fødselen. Legen kan gi deg og babyen din et legemiddel for å forhindre dette.

Du skal ikke amme mens du tar Zebinix. Det er ikke kjent om det går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Zebinix kan gjøre deg svimmel, døsig og påvirke synet ditt, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever dette.

Zebinix inneholder metylparahydroksybenzoat (E218) og sulfitter

Zebinix mikstur, suspensjon inneholder metylparahydroksybenzoat (E218) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket) og sulfitter som i sjeldne tilfeller kan forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasme.

3. Hvordan du bruker Zebinix

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne

Dose ved behandlingsstart

400 mg én gang daglig i én eller to uker, før økning til vedlikeholdsdose. Legen din bestemmer om du skal ta denne dosen i én eller to uker.

Vedlikeholdsdose

Den vanlige vedlikeholdsdosen er 800 mg én gang daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på Zebinix, kan dosen din økes til 1200 mg én gang daglig.

Hvis du bruker Zebinix alene kan det hende at legen vurderer om du kan ha nytte av 1600 mg én gang daglig.

Pasienter med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer vil du vanligvis få en lavere dose av Zebinix. Legen din finner den riktige dosen til deg. Zebinix anbefales ikke hvis du har alvorlige nyreproblemer.

Eldre (over 65 år)

Hvis du er eldre og bruker Zebinex alene, skal du ikke få doser på 1600 mg.

Barn over 6 år

Dose ved behandlingsstart

Startdosen er 10 mg per kg kroppsvekt tatt én gang daglig i én eller to uker før det økes til vedlikeholdsdosen.

Vedlikeholdsdose

Avhengig av responsen på Zebinix kan dosen økes med 10 mg per kg kroppsvekt, ved intervaller på én eller to uker, opptil 30 mg per kg kroppsvekt. Den maksimale dosen er 1200 mg én gang daglig.

Barn >60 kg

Barn med en kroppsvekt på 60 kg eller mer, skal ta samme dose som voksne.

Andre legemiddelformer, for eksempel mikstur, suspensjon, er kanskje bedre egnet for barn. Rådfør deg med lege eller apotek.

Bruksmåte

Zebinix inntas via munnen.

Zebinix mikstur, suspensjon kan tas med eller uten mat.

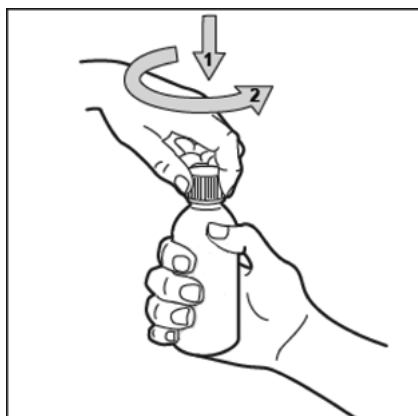
Rist godt, men jevnt før bruk.

Bruk alltid oralsprøyten som følger med, for å ta medisinen din.

Bruksanvisning:

Trinn 1. Ta flasken, oralsprøyten og flaskeadapteren ut av esken

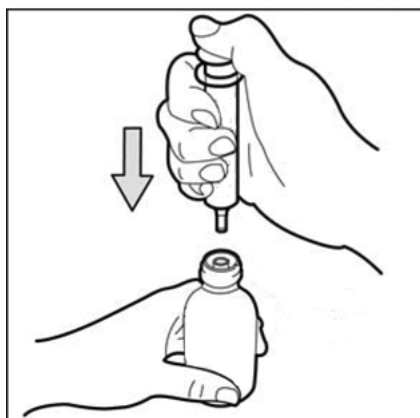
Trinn 2. Rist flasken i minst 10 sekunder, og ta av barnesikringen ved å trykke den ned og vri mot klokken (mot venstre).



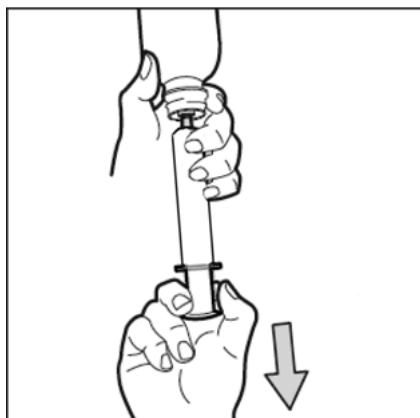
Trinn 3. Sett flaskeadapteren inn i flaskehalsåpningen. Du må bruke noe kraft for å sette den inn slik at den sitter fast. Når den er satt inn, må ikke flaskeadapteren fjernes fra flasken. Flasken kan lukkes med lokket mens flaskeadapteren sitter på plass.



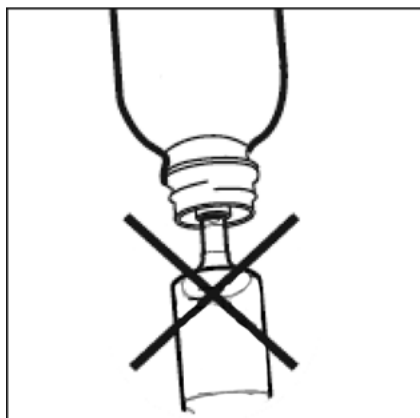
Trinn 4. For å gjøre prosessen enklere bør du merke av ønsket volum i sprøyten ved å bevege stemplet. Ha spissen til oralsprøyten nedi flaskeadapteråpningen mens du holder flasken oppreist. Trykk stemplet helt ned. Dette vil danne et trykk inni flasken som vil hjelpe til i doseringen av suspensjonen ved å tvinge den til å gå fra flasken og inn i oralsprøyten.



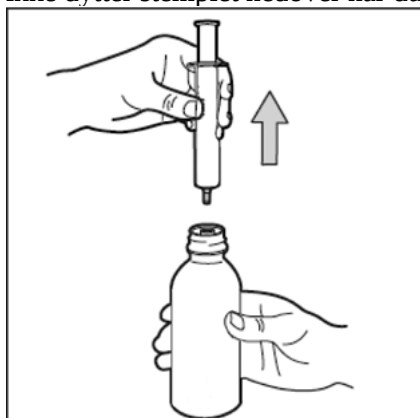
Trinn 5: Hold oralsprøyten på plass, og snu flasken opp-ned. Trekk forsiktig i stemplet til oralsprøyten til ønsket volum.



Trinn 6: Hvis du ser noen luftbobler i oralsprøyten, må du trykke stemplet oppover akkurat nok til å dytte eventuelle store luftbobler helt ut. Trekk stemplet forsiktig tilbake nedover til dosen som ble foreskrevet av legen.



Trinn 7. Snu flasken slik at den er oppreist, og ta hele oralsprøyten ut av flasken. Vær forsiktig så du ikke dytter stemplet nedover når du tar oralsprøyten ut av flasken.



Trinn 8. Sett lokket på flasken igjen ved å vri det med klokken (mot høyre).



Trinn 9. Plasser oralsprøyten inn i munnen mot innsiden av kinnet. Trykk stemplet langsomt ned for å frigjøre Zebinix i munnen.

Trinn 10: Skyll den tomme oralsprøyten etter hver bruk i et glass med rent vann. Gjenta denne rengjøringsprosessen 3 ganger.

Oppbevar flasken og oralsprøyten sammen i esken til neste bruk

Dersom du tar for mye av Zebinix

Dersom du ved et uhell tar for mye av Zebinix, kan du være utsatt for å få flere anfall, eller du kan føle at hjertet ditt slår uregelmessig eller raskere. Kontakt lege omgående eller oppsøk et sykehus hvis du får noen av symptomene ovenfor. Ta med deg legemiddelpakningen, slik at legen vet hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Zebinix

Dersom du har glemt å ta en dose, ta den så snart du husker det og fortsett som vanlig. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Zebinix

Du må ikke brått slutte å ta den orale suspensjonen din. Hvis du gjør det, er det fare for at du får flere anfall. Legen din bestemmer hvor lenge du skal ta Zebinix. Skulle legen din beslutte å avbryte din behandling med Zebinix, vil dosen vanligvis bli redusert gradvis. Det er viktig at behandlingen din fullføres som anbefalt av legen din, ellers kan symptomene dine forverres.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan være svært alvorlige. Hvis du får dem skal du slutte å ta Zebinix og kontakte en lege eller oppsøke nærmeste sykehus omgående, da du kan trenge medisinsk akuttbehandling:

- blemmer eller avskalling av hud og/eller slimhinner, utslett, svelge- eller pustevansker, hevelse i lepper, ansikt, øyelokk, svelg eller tunge. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon

Svært vanlige bivirkninger er (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- svimmelhet eller søvnighet

Vanlige bivirkninger er (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- ustøhet eller følelse av å snurre rundt eller sveve
- kvalme, oppkast
- hodepine
- diaré
- dobbeltsyn, tåkesyn
- konsentrasjonsvansker
- følelse av å ha lite energi, tretthet
- skjelving
- hudutslett
- blodprøver som viser at du har lavt nivå av natrium i blodet
- nedsatt appetitt
- søvnvansker
- vansker med å koordinere bevegelser (ataksi)
- vektøkning

Mindre vanlige bivirkninger er (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- klossethet
- allergi
- forstoppelse
- anfall
- skjoldbruskkjertelen har lavere aktivitet enn normalt. Symptomer omfatter redusert nivå av tyreoidhormon (ses i blodprøver) at man ikke tåler kulde, stor tunge, tynne og sprø fingernegler eller hår og lav kroppstemperatur.
- leverproblemer (som økte nivåer av leverenzymmer)
- høyt blodtrykk eller alvorlig blodtrykksøkning

- lavt blodtrykk eller blodtrykksfall når man reiser seg opp
- blodprøver som viser at du har lavt nivå av salter (inkludert klorid) i blodet eller redusert antall røde blodceller
- væsketap
- øyebevegelsesforandringer, uklart syn eller røde øyne
- fall
- brannså
- dårlig hukommelse eller glemsomhet
- gråting, depresjon, nervøsitet, forvirring, tap av interesse eller medfølelse
- manglende evne til å snakke eller skrive eller forstå muntlig eller skriftlig språk
- uro/opphisselse
- oppmerksomhets-/hyperaktivitetsforstyrrelse
- irritabilitet
- humørforandringer, hallusinasjoner
- talevansker
- neseblødning
- brystsmerte
- prikking og/eller nummenhet hvor som helst i kroppen
- migrene
- brennende følelse
- unormal berøringssans
- forstyrrelser i luktesansen
- øresus
- dårlig hørsel
- hevelse i ben og armer
- halsbrann, urolig mage, magesmerter, oppblåst mage og ubehag, munntørrehet
- tjæreaktig (mørk) avføring
- betennelse i tannkjøttet eller tannverk
- svetting, tørr hud
- kløe
- hudforandringer (f.eks. rød hud)
- hårtap
- urinveisinfeksjon
- svakhets- eller sykdomsfølelse, frysninger
- vekttap
- muskelsmerter, smerter i hender og føtter, muskelsvakhet
- skjelettforstyrrelser
- økt nivå av benproteiner
- rødming, kalde hender og føtter
- langsommere eller uregelmessig puls
- ekstrem søvnighet
- sedering
- nevrologisk bevegelsesforstyrrelse hvor musklene dine trekker seg sammen og medfører vridninger og gjentatte bevegelser eller unormal kroppsholdning. Symptomer omfatter skjelving, smerter, kramper
- legemiddelforgiftning
- angst

Ikke kjente (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) bivirkninger er:

- redusert antall blodplater som øker faren for blødning eller blåmerker
- sterke smerter i rygg og mage (forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen)
- redusert antall hvite blodceller som øker infeksjonsfaren
- røde, målskive-liknende eller sirkulære flekker på overkroppen ofte med en blemme i midten, avskalling av hud, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne, røde og hovne øyne, noen

- ganger i etterkant av feber og/eller influensa-liknende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- innledningsvis influensa-liknende symptomer, utslett i ansiktet og deretter utbredt utslett, høy kroppstemperatur, leverenzymøkninger, endrede blodverdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og involvering av andre organer (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, også kjent som DRESS eller legemiddeloverfølsomhetssyndrom)
- alvorlig allergisk reaksjon som gir hevelse i ansikt, svelg, hender, føtter, ankler eller legger
- elveblest (hudutslett med kløe)
- sløvhets, forvirring, muskelrykninger eller betydelig forverring av anfall (mulige symptomer på lave natriumnivåer i blodet på grunn av uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon).

Bruk av Zebinix er forbundet med et avvik i EKG (elektrokardiogram) kalt økning i PR-intervall. Bivirkninger forbundet med dette EKG-avviket (f.eks. besvimelse og langsom puls) kan oppstå.

Det har vært rapporter om skjelettforstyrrelser, inkludert osteopeni og osteoporose (benskjørhet) og benbrudd med strukturelt beslektede legemidler mot epilepsi som karbamazepin og okskarbazepin. Sjekk med legen din eller apoteket dersom du får langtidsbehandling med legemidler mot epilepsi, har hatt benskjørhet eller bruker steroidlegemidler.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zebinix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Når du har åpnet flasken, må du ikke bruke den i mer enn 2 måneder.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zebinix

- Virkestoff er eslikarbazepinacetat. Hver ml med mikstur, suspensjon inneholder 50 mg eslikarbazepinacetat.
- Andre innholdsstoffer er xantangummi (E415), makrogol-100-stearat, metylparahydroksybenzoat (E218), natriumsakkarin (E218), kunstig tuttifrutti-smak (inneholder maltodekstrin, propylenglykol, naturlig og kunstig smakstilsetning og akasiegummi (E414), maskeringssmak (inneholder propylenglykol, vann og naturlige og kunstige smakstilsetninger) og rensset vann.

Hvordan Zebinix ser ut og innholdet i pakningen

Zebinix 50 mg/ml er en off-white til hvit mikstur.

Miksturen er pakket i ravfargede glassflasker med barnesikret HDPE-lokk som inneholder 200 ml mikstur suspensjon, i en pappeske. Hver pappeske inneholder en gradert polypropylensprøyte på 10 ml med graderinger hver 0,2 ml og en innstikkbar flaskeadapter av kopolymer.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

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)

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)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for eslikarbazepinacetat har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

SIADH-lignende syndrom

I lys av tilgjengelige data om SIADH eller SIADH-lignende syndrom - det var to tilfeller med sannsynlig sammenheng og 13 tilfeller med mulig årsakssammenheng til ESL - anser PRAC at produktinformasjonen bør oppdateres tilsvarende. Den foreslåtte ordlyden er i tråd med produktinformasjonen til andre midler fra dibenzazepinfamilien, dvs. karbamazepin og okskarbazepin.

Legemiddelrelatert leversykdom

I lys av tilgjengelige data om legemiddelrelatert leversykdom var det seks tilfeller av økt gammaglutamyltransferase som muligens var relatert til ESL ifølge RUCAM. Bevis for mer alvorlig DILI, dvs. akutt hepatitt eller hepatocellulær skade, var ikke tilstrekkelig til å etablere en årsakssammenheng. Det var bare ett tilfelle av mer alvorlig DILI (akutt hepatitt) med en antydning positiv de-challenge for ESL (mulig ifølge RUCAM). Siden økning av transaminaser kan være ledsaget av økt GGT, anbefales det å merke det bredere uttrykket «økte leverenzymen».

Bruk under graviditet og hos kvinner i fertil alder

I lys av tilgjengelige data om bruk under graviditet og hos kvinner i fertil alder, anbefaler PRAC å oppdatere ordlyden i pkt. 4.6. Foreløpig er ingen uttalelse inkludert om hvorvidt bruk av ESL under graviditet anbefales eller ikke. Videre bør den oppgitte informasjonen endres i tråd med produktinformasjonen til andre antiepliptika som nylig ble revidert for å reflektere informasjon om risikoene forbundet med bruk under graviditet, behovet for sikker prevensjon og rådgivning hos kvinner i fertil alder og muligheten for interaksjon med hormonell prevensjon, for å gi et tilsvarende informasjonsnivå.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for eslikarbazepinacetat mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder eslikarbazepinacetat er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).