

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zebinix 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé podlouhlé tablety dlouhé 11 mm, které mají na jedné straně vyryto 'ESL 200' a na druhé straně mají půlicí rýhu. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zebinix je indikován jako:

- monoterapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých s nově diagnostikovanou epilepsií;
- přídatná léčba u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Zebinix může být užíván jako monoterapie nebo se přidávat ke stávající antikonvulzivní terapii. Doporučená počáteční dávka je 400 mg jedenkrát denně. Po uplynutí jednoho nebo dvou týdnů má být zvýšena na 800 mg jedenkrát denně. Na základě individuální odpovědi lze dávku zvýšit až na 1 200 mg jedenkrát denně. Někteří pacienti v režimu monoterapie mohou mít prospěch z dávky 1 600 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Speciální populace

Starší pacienti (od 65 let)

U starších pacientů není zapotřebí dávku upravovat za předpokladu, že funkce ledvin není narušena. Protože jsou u starších pacientů k dispozici jen velmi omezené údaje o režimu monoterapie 1 600 mg, tato dávka se pro uvedenou populaci nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

Při léčbě dospělých pacientů a dětí od 6 let s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat opatrně a dávkování je nutné upravit podle clearance kreatininu (CL_{CR}) následujícím způsobem:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: úprava dávkování není nutná.
- $CL_{CR} 30 - 60$ ml/min: počáteční dávka 200 mg (nebo 5 mg u dětí od 6 let) jednou denně nebo 400 mg (nebo 10 mg u dětí starších než 6 let) jednou za dva dny po dobu 2 týdnů a poté jednou denně dávka 400 mg (nebo 10 mg/kg u dětí od 6 let). Na základě individuální odpovědi však může být dávka zvýšena.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: použití se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena (viz body 4.4 a 5.2) a podávání těmto pacientům se proto nedoporučuje.

Pediatrická populace

Děti od 6 let

Doporučená počáteční dávka je 10 mg/kg/den jednou denně, Dávkování je třeba zvyšovat v týdenních nebo dvoutýdenních přírůstcích 10 mg/kg/den do 30 mg/kg/den na základě individuální odpovědi. Maximální dávka je 1 200 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Děti s tělesnou hmotností ≥ 60 kg

Dětem s tělesnou hmotností od 60 kg je třeba podávat stejnou dávku jako dospělým.

Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu u dětí ve věku do 6 let nebyla dosud stanovena. Údaje, které jsou v současné době k dispozici, jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze však učinit žádná doporučení pro dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Zebinix lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

U pacientů, kteří nedokáží spolknout celé tablety, je možné tablety rozdrtit a smíchat s vodou nebo měkkými potravinami, například jablečným pyré, bezprostředně před užitím a podat perorálně.

Přechod na jinou formu přípravku

Na základě srovnatelných údajů o biologické dostupnosti tablet a suspenze je možné převést pacienta z jedné lékové formy přípravku na druhou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty karboxamidu (např. karbamazepin, oxkarbazepin) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u eslikarbazepin-acetátu. Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, mají vyhledat lékařskou pomoc.

Poruchy nervového systému

Eslikarbazepin-acetát byl spojen s některými nežádoucími účinky na centrální nervovou soustavu, jako jsou závratě a somnolence, jež by mohly zvýšit výskyt náhodných úrazů.

Další upozornění a opatření pro použití

Má-li být podávání přípravku Zebinix ukončeno, doporučuje se postupné vysazení, aby se minimalizovala možnost zvýšené frekvence záchvatů.

Kožní reakce

Vyrážka se jako nežádoucí účinek projevila u 1,2 % celkové populace léčené přípravkem Zebinix v klinických studiích u epileptických pacientů. U pacientů užívajících přípravek Zebinix byl hlášen výskyt kopřivky a angioedému. Angioedém v kontextu hypersenzitivity / anafylaktické reakce ve spojení s laryngeálním edémem může být smrtelný. Pokud se projeví příznaky nebo symptomy hypersenzitivity, musí být užívání eslikarbazepin-acetátu okamžitě přerušeno a je nutné zahájit alternativní léčbu.

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné kožní reakce (SCARS) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo smrtelné. V době předepisování je nutno pacienty informovat o známkách a příznacích a pečlivě je sledovat s ohledem na kožní reakce. Pokud známky a příznaky naznačují, že k těmto reakcím dochází, je nutné přípravek Zebinix neprodleně vysadit a zvážit alternativní léčbu (jak to bude vhodné). Pokud se u pacientů takovéto reakce objeví, léčba přípravkem Zebinix se u těchto pacientů nesmí nikdy znovu zahájit.

Alela HLA-B* 1502 - u osob čínského (Han) a thajského původu a u dalších asijských populací

Bylo dokázáno, že přítomnost alely HLA-B*1502 u jedinců čínského (národnost Han) a thajského původu léčených karbamazepinem, je silně spojená s rizikem výskytu Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS). Chemická struktura eslikarbazepin-acetátu je podobná struktuře karbamazepinu, a je proto možné, že pacienti, kteří mají alelu HLA-B*1502, mohou být rovněž ohroženi SJS po léčbě eslikarbazepin-acetátem. Prevalence alely HLA-B*1502 je u osob čínského (Han) a thajského původu přibližně 10 %. Pokud je to možné, mají být tyto jedinci vyšetřeni na přítomnost výše uvedené alely před zahájením léčby karbamazepinem nebo chemicky příbuznými léčivými látkami. Pokud budou testy u pacientů těchto etnik na přítomnost alely HLA-B*1502 pozitivní, bude možné zvážit použití eslikarbazepin-acetátu, pokud se má za to, že přínos převažuje nad riziky.

Vzhledem k prevalenci této alely u jiných asijských populací (například nad 15 % na Filipínách a v Malajsii) lze zvážit genetické testování na přítomnost alely HLA-B*1502 i u jiných rizikových populací.

Alela HLA-A*3101 – evropská a japonská populace

Existující údaje naznačují, že přítomnost alely HLA-A*3101 je spojena se zvýšeným rizikem karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) nebo méně závažné akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a makulopapulózní vyrážky u Evropanů a Japonců.

Frekvence výskytu alely HLA-A*3101 se mezi etnickými populacemi značně liší. V evropské populaci má alela HLA-A*3101 prevalenci 2-5 % a v japonské populaci kolem 10 %.

Přítomnost alely HLA-A*3101 může zvýšit riziko karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků (většinou méně závažných) z 5,0 % v běžné populaci na 26,0 % u subjektů evropského původu, zatímco její absence může riziko snížit z 5,0 % na 3,8 %.

K dispozici nejsou dostatečná data, která by podporovala doporučení screeningu alely HLA-A*3101 před zahájením léčby karbamazepinem.

Pokud je o pacientech evropského nebo japonského původu známo, že jsou pozitivní na přítomnost alely HLA-A*3101, může se použití karbamazepinu nebo jemu chemicky podobných sloučenin zvážit v případech, kdy benefit převažuje nad riziky.

Hyponatrémie

Hyponatrémie byla jako nežádoucí účinek zaznamenána u 1,5 % pacientů léčených přípravkem Zebinix. Hyponatrémie je ve většině případů asymptomatická, může však být doprovázena klinickými symptomy, jako je zhoršení záchvatů, zmatenost nebo snížené vědomí. Četnost hyponatrémie se zvyšovala se zvyšující se dávkou eslikarbazepin-acetátu. U pacientů s již existujícím renálním onemocněním způsobujícím hyponatrémii nebo u pacientů konkomitantně léčených léčivými přípravky, jejichž podávání může způsobit hyponatrémii (např. diuretika, desmopresin, karbamazepin), je nutné před léčbou a během léčby eslikarbazepin-acetátem vyšetřit hladinu sodíku v séru. Hladiny sodíku v séru je též nutné stanovit, pokud se projeví klinické příznaky hyponatrémie. Kromě toho je též nutné stanovit hladiny sodíku při běžném laboratorním vyšetření. Pokud se projeví klinicky relevantní hyponatrémie, je nutné užívání eslikarbazepin-acetátu přerušit.

PR interval

V klinických studiích s eslikarbazepin-acetátem bylo zjištěno prodloužení intervalu PR. U pacientů postižených onemocněním (např. nízká hladina tyroxinu, abnormality převodního systému srdečního) nebo u pacientů konkomitantně užívajících léčivé přípravky, u nichž je známo, že souvisejí s prodloužením PR, je nutné zachovávat opatrnost.

Porucha funkce ledvin

Při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat opatrně a je nutné upravit dávku podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). U pacientů s $CL_{CR} < 30$ ml/min se podávání nedoporučuje, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že klinické údaje jsou omezené u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater a farmakokinetické a klinické údaje pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici, je nutné přípravek eslikarbazepin-acetát používat opatrně u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakce byly provedeny pouze u dospělých.

Eslikarbazepin-acetát se rozsáhle přeměňuje na eslikarbazepin, jenž je odbouráván především glukuronidací. *In vitro* je eslikarbazepin slabým induktorem CYP3A4 a UDP-glukuronyltransferáz. *In vivo* vykazoval eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je metabolizace CYP3A4 (např. simvastatin). Proto může být zapotřebí zvýšení dávky léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány CYP3A4, pokud jsou užívány současně s eslikarbazepin-acetátem. *In vivo* může mít eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je konjugace pomocí UDP-glukuronyltransferáz. Při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Zebinix nebo změně dávky může dosažení nové úrovně enzymové aktivity trvat 2 až 3 týdny. Toto opoždění musí být vzato v úvahu, když je Zebinix podáván bezprostředně před jinými léčivými přípravky, jejichž užívání společně s ním vyžaduje úpravu dávky, nebo společně s těmito léky. Eslikarbazepin má inhibiční účinek na CYP2C19. Současné podávání vysokých dávek eslikarbazepin-acetátu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány především CYP2C19 (např. fenytoin), tedy může způsobit interakce.

Interakce s dalšími antiepileptiky

Karbamazepin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 800 mg jedenkrát denně a karbamazepinu v dávce 400 mg dvakrát denně za následek snížení expozice

aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu průměrně o 32 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci glukuronidace. Nebyla zjištěna žádná změna v expozici karbamazepinu nebo jeho metabolitu epoxy-karbamazepinu. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu, pokud se užívá současně s karbamazepinem. Výsledky ze studií na pacientech prokázaly, že konkomitanti léčba zvyšovala riziko následujících nežádoucích účinků: diplopie, abnormální koordinace a závratě. Nelze vyloučit riziko vzrůstu dalších specifických nežádoucích účinků způsobených současným podáváním karbamazepinu a eslikarbazepin-acetátu.

Fenytoin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitanti podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně a fenytoinu za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu, průměrně o 31 – 33 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci glukuronidace, a zvýšení expozice fenytoinu průměrně o 31 – 35 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno inhibicí CYP2C19. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu a snížení dávky fenytoinu.

Lamotrigin

Hlavní metabolickou dráhou eslikarbazepinu i lamotriginu je glukuronidace, a proto lze očekávat interakci. Studie u zdravých subjektů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát v množství 1 200 mg jedenkrát denně, prokázala nepatrnou průměrnou farmakokinetickou interakci (expozice lamotriginu poklesla o 15 %) mezi eslikarbazepin-acetátem a lamotriginem, a proto není nutná úprava dávky. V důsledku variability mezi jednotlivci však může být účinek u některých osob klinicky relevantní.

Topiramát

Ve studii na zdravých subjektech bylo dokázáno, že konkomitanti podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně a topiramátu nezpůsobilo žádnou významnou změnu v expozici eslikarbazepinu, ale způsobilo 18% pokles expozice topiramátu, který byl s nejvyšší pravděpodobností způsoben sníženou biologickou dostupností topiramátu. Není nutná úprava dávkování.

Valproát a levetiracetam

Analýza populační farmakokinetiky studií fáze III u dospělých epileptických pacientů naznačila, že konkomitanti podávání s valproátem nebo levetiracetamem neovlivňuje expozici eslikarbazepinu, ale nebylo to ověřeno klasickými studiemi interakcí.

Oxkarbazepin

Konkomitanti užívání eslikarbazepin-acetátu s oxkarbazepinem se nedoporučuje, protože může vyvolat nadměrnou expozici aktivním metabolitům.

Další léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva

Při podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně subjektům ženského pohlaví užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci bylo doloženo průměrné snížení systémové expozice levonorgestrelu o 37 % a ethinylestradiolu o 42 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci CYP3A4. Ženy schopné otěhotnět proto musejí během léčby přípravkem Zebinix používat odpovídající antikoncepci, a to až do konce menstruačního cyklu po ukončení léčby (viz bod 4.6).

Simvastatin

Studie na zdravých subjektech prokázala snížení systémové expozice simvastatinu průměrně o 50 % při konkomitanti podávání s eslikarbazepin-acetátem v dávce 800 mg jedenkrát denně, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci CYP3A4. Může být zapotřebí zvýšení dávky simvastatinu, pokud je užíván současně s eslikarbazepin-acetátem.

Rosuvastatin

Došlo k průměrnému poklesu systémové expozice o 36 - 39 % u zdravých subjektů při společném podávání s 1 200 mg eslikarbazepin-acetátu jednou denně. Mechanismus tohoto snížení není znám, ale mohl by být způsoben narušením aktivity transportéru pro rosuvastatin samotný nebo v kombinaci s

indukcí jeho metabolismu. Protože vztah mezi expozicí a účinností léčiva je nejasný, doporučuje se sledovat odezvu na terapii (např. hladiny cholesterolu).

Warfarin

Při současném podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně s warfarinem bylo doloženo malé (23 %), avšak statisticky významné, snížení expozice S-warfarinu. Nebyl zjištěn žádný účinek na farmakokinetiku R-warfarinu ani na koagulaci. V důsledku variability interakce u jednotlivých osob je nutné věnovat zvláštní pozornost monitorování INR během prvních týdnů po zahájení nebo ukončení konkomitantní léčby warfarinem a eslikarbazepin-acetátem.

Digoxin

Studie zdravých subjektů neprokázala žádný účinek eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně na farmakokinetiku digoxinu, což svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát nemá vliv na transportér P-glykoprotein.

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Na základě strukturálního vztahu mezi eslikarbazepin-acetátem a tricyklickými antidepresivy je teoreticky možná interakce mezi eslikarbazepin-acetátem a IMAO.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecná rizika související s epilepsií a antiepileptiky

Bylo prokázáno, že u potomků žen s epilepsií léčených antiepileptiky je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší než jejich přibližně 3% výskyt v celkové populaci. Nejčastěji jsou hlášeny: rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Všem ženám ve fertilním věku léčeným antiepileptiky, a zejména ženám, které plánují otěhotnět nebo jsou těhotné, je nutné poskytnout odborné lékařské poučení ohledně potenciálního rizika pro plod způsobeného jak záchvaty, tak léčbou antiepileptiky. Je třeba se vyhnout náhlému přerušování léčby antiepileptiky (AE), neboť by mohlo způsobit záchvaty, jež by mohly mít závažné důsledky pro ženu i nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, preferuje se při léčbě epilepsie v těhotenství monoterapie, protože léčba větším počtem AE může být v závislosti na použitých AE spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

U dětí matek s epilepsií léčených antiepileptiky byly hlášeny poruchy vývoje nervové soustavy. Pro eslikarbazepin-acetát nejsou ohledně tohoto rizika dostupné žádné údaje.

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby eslikarbazepin-acetátem používat účinnou antikoncepci. Eslikarbazepin-acetát negativně ovlivňuje účinek perorální antikoncepce. Během léčby a po ukončení léčby až do konce stávajícího menstruačního cyklu je proto třeba používat jinou účinnou a bezpečnou antikoncepci. Ženám ve fertilním věku je nutné poskytnout poradenství ohledně používání dalších účinných metod antikoncepce. Je třeba používat nejméně jednu účinnou metodu antikoncepce (např. nitroděložní tělíčko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Při výběru metody antikoncepce musí být vždy posouzeny individuální okolnosti a do diskuze zapojena i pacientka.

Riziko související s eslikarbazepin-acetátem

Údaje o podávání eslikarbazepin-acetátu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz Fertilita, bod 5.3). Riziko pro člověka (včetně závažných vrozených malformací, poruch vývoje nervové soustavy a dalších toxických účinků na reprodukci) není známo. Eslikarbazepin-acetát lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převažuje riziko.

Pokud ženy užívající eslikarbazepin-acetát otěhotní nebo plánují otěhotnění, je nutné podávání přípravku Zebinix znovu důsledně zhodnotit. Je nutné podávat minimální účinné dávky a tam, kde je to možné, je nutné dávat přednost monoterapii alespoň po dobu prvních tří měsíců těhotenství. Pacientkám je nutné poskytnout poradenství ohledně možného zvýšeného rizika malformací a musejí mít možnost podstoupit předporodní screening.

Monitoring a prevence

Antiepileptika mohou přispívat k deficitu kyseliny listové, což může být jednou z příčin vzniku abnormality plodu. Před otěhotněním a během těhotenství se doporučuje suplementace kyselinou listovou. Vzhledem k tomu, že účinnost této suplementace není doložena, lze nabídnout specifickou předporodní diagnostiku i u žen léčených suplementací kyselinou listovou.

Novorozenci

U novorozenců byla hlášena krvácivá onemocnění způsobená antiepileptiky. Jako preventivní opatření je nutné podávání vitamínu K1 během několika posledních týdnů těhotenství a po narození.

Kojení

Není známo, zda se eslikarbazepin-acetát vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování eslikarbazepinu do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že riziko pro kojene dítě nelze vyloučit, má být během léčby eslikarbazepin-acetátem kojení přerušeno.

Fertilita

O účincích eslikarbazepin-acetátu na lidskou fertilitu nejsou známy žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly narušení fertility po léčbě eslikarbazepin-acetátem (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zebinix má malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů se mohou projevit závratě, somnolence nebo vizuální poruchy, a to zvláště po zahájení léčby. Pacienty je proto nutné informovat, že jejich fyzické a/nebo psychické schopnosti potřebné pro obsluhu a řízení strojů mohou být narušené a že se doporučuje, aby takové činnosti nevykonávali, dokud nebude zjištěno, že jejich schopnost je vykonávat není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích (přídavná léčba a monoterapie) bylo léčeno eslikarbazepin-acetátem 2 434 pacientů s parciálními záchvaty (1 983 dospělých pacientů a 451 pediatrických pacientů), přičemž byly zaznamenány nežádoucí účinky u 51 % těchto pacientů.

Nežádoucí účinky byly obvykle mírně až středně intenzivní a projevíly se především v prvních týdnech léčby eslikarbazepin-acetátem.

Rizika, která byla rozpoznána u přípravku Zebinix, jsou převážně nežádoucí účinky charakteristické pro danou třídu léčiva a jsou závislé na dávce. Nejčastější nežádoucí účinky, hlášené v placebem kontrolovaných studiích přídavné terapie u dospělých epileptiků a ve studii aktivně kontrolované monoterapie srovnávající eslikarbazepin-acetát s karbamazepinem s řízeným uvolňováním zahrnovaly závratě, somnolenci, bolest hlavy a nauzeu. Většina nežádoucích účinků byla hlášena u < 3 % subjektů v jakékoliv léčebné skupině.

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné kožní reakce (SCARS) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s eslikarbazepin-acetátem, které byly získány z klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh, jsou uvedeny v následující tabulce.

Ke klasifikaci nežádoucích účinků byly použity následující konvence: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četnosti jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky ve spojení s léčbou přípravkem Zebinix v klinických studiích a sledování po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatrémie, snížená chuť k jídlu	Elektrolytová nerovnováha, dehydratace, hypochloremie	Syndrom podobný syndromu nepřiměřené sekrece ADH se známkami a příznaky letargie, nauzey, závratí, snížené osmolality (krevního) séra, zvracení, bolesti hlavy, stavu zmatenosti nebo s jinými neurologickými známkami a příznaky.
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Psychotická porucha, apatie, deprese, nervozita, agitovanost, podrážděnost, ADHD (hyperkinetická porucha), stav zmatenosti, výkyvy nálady, pláč, psychomotorická retardace, úzkost	

Poruchy nervového systému	Závratě, somnolence	Bolest hlavy, porucha pozornosti, tremor, ataxie, porucha rovnováhy	Abnormální koordinace, porucha paměti, amnézie, hypersomnie, sedace, afázie, dysestezie, dystonie, letargie, parosmie, mozečkový syndrom, záchvat, periferní neuropatie, nystagmus, porucha řeči, dysartrie, pocit pálení, parestezie, migréna	
Poruchy oka		Diplopie, rozmazané vidění	Poškození zraku, oscilopsie, binokulární okohybná porucha, oční hyperémie	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Hypakuze, tinitus	
Srdeční poruchy			Palpitace, bradykardie	
Cévní poruchy			Hypertenze (včetně hypertenzní krize), hypotenze, ortostatická hypotenze, zrudnutí, chladná akra končetin	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxe, bolest na hrudi	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení, průjem	Zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, sucho v ústech, břišní diskomfort, břišní distenze, gingivitida, melena, bolest zubů	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní porucha	

Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka	Alopecie, suchá kůže, hyperhidróza, erytém, kožní porucha, pruritus, alergická dermatitida	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), angioedém, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Myalgie, porucha kostního metabolismu, svalová slabost, bolest v končetině	
Poruchy ledvin a močových cest			Infekce močového traktu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, poruchy chůze, astenie	Malátnost, třesavka, periferní edém	
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížený krevní tlak, snížená tělesná hmotnost, zvýšený krevní tlak, snížená hladina sodíku v krvi, snížená hladina chloridu v krvi, zvýšený osteokalcin, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, zvýšené jaterní enzymy	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Toxicita léku, pád, popáleniny	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy oka a poruchy nervového systému

U pacientů konkomitantně léčených karbamazepinem a eslikarbazepin-acetátem v placebem kontrolovaných studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky: diplopie (11,4 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,4 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), abnormální koordinace (6,7 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,7 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl) a závratě (30,0 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 11,5 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), viz bod 4.5.

Interval PR

Podávání eslikarbazepin-acetátu je spojeno se zvýšením intervalu PR. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením intervalu PR (např. AV blok, synkopa, bradykardie).

Nežádoucí účinky podle třídy léčiva

Během placebem kontrolovaných studií programu léčby epilepsie eslikarbazepin-acetátem se neprojevily vzácné nežádoucí účinky, jako je útlum kostní dřeně, anafylaktické reakce, systémový lupus erythematodes nebo těžké srdeční arytmie. Byly však hlášeny u oxkarbazepinu. Proto nelze jejich výskyt při léčbě eslikarbazepin-acetátem vyloučit.

U pacientů dlouhodobě léčených strukturálně příbuznými antiepileptiky karbamazepinem a oxkarbamazepinem byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, který ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Pediatrická populace

V placebem kontrolovaných studiích na pacientech ve věku od 2 do 18 let s parciálními záchvaty (238 pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a 189 placebem) došlo u 35,7 % pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a u 19 % pacientů léčených placebem k nežádoucím účinkům. Nejčastějším nežádoucím účinkem ve skupině léčené eslikarbazepin-acetátem byla diplopie (5,0 %), somnolence (8,0 %) a zvracení (4,6 %).

Profil nežádoucích účinků eslikarbazepin-acetátu je všeobecně podobný ve všech věkových skupinách. Ve věkové skupině od 6 do 11 let byla nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným u více než dvou pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem diplopie (9,5 %), somnolence (7,4 %), závratě (6,3 %), konvulze (6,3 %) a nauzea (3,2 %), ve věkové skupině od 12 do 18 let to byly somnolence (7,4 %), zvracení (4,3 %), diplopie (3,2 %) a únava (3,2 %). Bezpečnost přípravku Zebinix u dětí ve věku do 6 let dosud nebyla stanovena.

Bezpečnostní profil eslikarbazepin-acetátu byl obecně podobný mezi skupinami dospělých a pediatrických pacientů a výjimečně agitovanosti (časté, 1,3 %) a bolesti břicha (časté, 2,1 %), které byly častější u dětí než u dospělých. Závratě, somnolence, vertigo, asténie, poruchy chůze, třes, ataxie, poruchy rovnováhy, rozmazané vidění, průjem, vyrážka a hyponatrémie byly méně časté u dětí než u dospělých. Alergická dermatitida (méně časté, 0,8 %) byla hlášena pouze u pediatrické populace.

Dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrické populace získané z otevřených prodloužení studie III. fáze byly ve shodě se známým bezpečnostním profilem přípravku, přičemž se neobjevily žádné závažné nálezy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky pozorované po předávkování eslikarbazepin-acetátem jsou primárně spojeny s centrálními nerovnými symptomy (např. epileptické záchvaty všech typů, status epilepticus) a srdečními poruchami (např. srdeční arytmie). Specifické antidotum není známo. Symptomatickou a podpůrnou léčbu je nutné aplikovat dle potřeby. Metabolity eslikarbazepin-acetátu lze účinně odstranit hemodialýzou, pokud je to nutné (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Přesné mechanismy působení eslikarbazepin-acetátu nejsou známy. Elektrofyziologické studie *in vitro* však svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát i jeho metabolity stabilizují inaktivovanou fázi napětově řízených sodíkových kanálů, zabraňují tak jejich návratu do aktivované fáze, a tím brání opakované neuronální aktivitě.

Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepin-acetát a jeho aktivní metabolity zabránily vzniku záchvatů v neklinických modelech, jež predikovaly antikonvulzivní účinnost u člověka. U člověka je farmakologická aktivita eslikarbazepin-acetátu vyvolána primárně prostřednictvím aktivního metabolitu eslikarbazepinu.

Klinická účinnost

Dospělá populace

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jakožto přídatné terapie byla doložena ve čtyřech placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze III u 1 703 randomizovaných dospělých pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií, která nereagovala na léčbu jedním až třemi konkomitantními antiepileptickými léčivými přípravky. Oxkarbazepin a felbamát nebyly v těchto studiích povoleny jako konkomitantní léčivé přípravky. Eslikarbazepin-acetát byl hodnocen v dávkách 400 mg (pouze ve studiích -301 a -302), 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denně. Eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg jedenkrát denně a 1 200 mg jedenkrát denně byly při snižování frekvence záchvatů během 12týdenní udržovací léčby významně účinnější než placebo.

Podíl subjektů, u nichž došlo k $\geq 50\%$ snížení frekvence záchvatů ve studiích fáze III (1581 analyzovaných subjektů), činil 19,3 % u subjektů užívajících placebo, 20,8 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 400 mg, 30,5 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg a 35,3 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 1 200 mg denně.

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jako monoterapie byla prokázána v dvojitě zaslepené studii kontrolované léčivou látkou (karbamazepin s řízeným uvolňováním), do které bylo zahrnuto 815 randomizovaných dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty. Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg podávaných jednou denně. Dávky aktivního komparátoru, karbamazepinu s řízeným uvolňováním, byly 200 mg, 400 mg a 600 mg dvakrát denně. Všechny subjekty byly randomizovány k léčbě nejnižší úrovní dávky a ta byla zvyšována na další úroveň dávky pouze v případě, že se objevil epileptický záchvat. Z 815 randomizovaných pacientů bylo 401 pacientů léčeno eslikarbazepin-acetátem jednou denně [271 pacientů (67,6 %) zůstalo na dávce 800 mg, 70 pacientů (17,5 %) zůstalo na dávce 1 200 mg a 60 pacientů (15,0 %) bylo léčeno 1 600 mg]. V analýze primární účinnosti, kdy pacienti, kteří vypadli ze studie, byli považováni za non-respondéry, bylo během 26týdenního hodnotícího období 71,1 % subjektů ve skupině s eslikarbazepin-acetátem a 75,6 % ve skupině s karbamazepinem s řízeným uvolňováním klasifikováno jako bez záchvatů (průměrný rozdíl rizika -4,28 %, 95% interval spolehlivosti [-10,30, 1,74]). Léčebný účinek pozorovaný během 26týdenního hodnotícího období se udržel déle než 1 rok léčby u 64,7 % subjektů s eslikarbazepin-acetátem a u 70,3 % subjektů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním klasifikovaných jako bez záchvatů (průměrný rozdíl rizika -5,46 %, 95% interval spolehlivosti: [-11,88, 0,97]). V analýze selhání léčby (riziko záchvatu) na základě analýzy doby do příhody (Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regrese) byly Kaplanovy-Meierovy odhady rizika na konci hodnotícího období 0,06 u karbamazepinu a 0,12 u eslikarbazepin-acetátu a na konci 1. roku došlo k dalšímu zvýšení rizika na 0,11 u karbamazepinu a 0,19 u eslikarbazepin-acetátu ($p=0,0002$).

Po 1 roce byla pravděpodobnost stažení subjektů buď kvůli nežádoucím účinkům, nebo kvůli nedostatečné účinnosti 0,26 pro eslikarbazepin-acetát a 0,21 pro karbamazepin s řízeným uvolňováním.

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jako konverze na monoterapii byla vyhodnocena ve 2 dvojitě zaslepených, randomizovaných kontrolovaných studiích u 365 dospělých pacientů s parciálními záchvaty. Eslikarbazepin-acetát by testován v dávkách 1 200 mg a 1 600 mg jednou denně. Výskyty bez záchvatů v celém 10týdenním období monoterapie byly 7,6 % (1 600 mg) a 8,3 % (1 200 mg) v jedné studii a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhé studii v příslušných skupinách.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu jako přídatné terapie parciálních záchvatů u starších pacientů byla hodnocena v jedné nekontrolované studii s délkou trvání 26 týdnů, a to u 72 starších pacientů (ve věku ≥ 65 let). Údaje ukazují, že výskyt nežádoucích účinků u této populace (65,3 %) je podobný celkové populaci zařazené do dvojitě zaslepených klinických studií epilepsie (66,8 %). Nejčastějšími individuálními nežádoucími účinky byly závrať (12,5 % subjektů), somnolence (9,7 %), únava, konvulze a hyponatremie (8,3 % ve všech případech), nasofaryngitida (6,9 %) a infekce horních cest dýchacích (5,6 %). 26týdenní léčebné období dokončilo celkem 50 ze 72 subjektů hodnocení zahajujících studii, což odpovídá míře zadržení 69,4 % (viz bod 4.2, kde jsou informace o použití u starší populace). O režimu monoterapie u starší populace jsou k dispozici jen omezené údaje. Ve studii s monoterapie bylo eslikarbazepin-acetátem léčeno jen několik subjektů (N=27) ve věku nad 65 let.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost eslikarbazepin-acetátu jako přídatné terapie pro parciální záchvaty u dětí byla hodnocena v jedné studii fáze II u dětí ve věku od 6 do 16 let (n=123) a v jedné studii fáze III u dětí ve věku od 2 do 18 let (n 304). Obě studie byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované s dobou udržování 8 týdnů (studie 208) a 12 týdnů (studie 305). Studie 208 zahrnovala 2 další následná dlouhodobá otevřená prodloužení (1 rok v části II a 2 roky v části III) a studie 305 zahrnovala 4 období následného dlouhodobého otevřeného prodloužení (1 rok v části II, III a IV a 2 roky v části V). Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 20 a 30 mg/kg/den do maxima 1 200 mg/den. Cílová dávka byla 30 mg/kg/den v klinickém hodnocení 208 a 20 mg/kg/den v klinickém hodnocení 305. Dávky lze upravovat na základě tolerance a odpovědi na léčbu.

Ve dvojitě zaslepeném období studie fáze II byl průměr snížení standardizované četnosti sekundárním cílem. Průměr snížení standardizované četnosti záchvatů oproti výchozímu stavu stanovený metodou nejmenších čtverců byl podstatně vyšší ($p < 0,001$) u eslikarbazepin-acetátu (-34,8 %) v porovnání s placebem (-13,8 %). Čtyřicet dva pacientů (50,6 %) ve skupině eslikarbazepin-acetátu oproti 10 pacientům (25,0 %) ve skupině placebo byli respondéři ($\geq 50\%$ snížení standardizované četnosti záchvatů), což představovalo významný rozdíl ($p=0,009$).

Ve dvojitě zaslepeném období fáze III studie bylo snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců u eslikarbazepin-acetátu (-18,1 % oproti výchozímu stavu) odlišné od placebo (-8,6 % oproti výchozímu stavu), nebylo však statisticky významné ($p=0,2490$). Čtyřicet jedna pacientů (30,6 %) ve skupině eslikarbazepin acetátu oproti 40 pacientům (31,0 %) ve skupině placebo bylo respondéry ($\geq 50\%$ snížení standardizované četnosti záchvatů), což představuje nevýznamný rozdíl ($p=0,9017$). Byly provedeny *post hoc* analýzy podskupin pro fázi III klinického hodnocení podle věkového rozvrstvení a věk od 6 let a rovněž podle dávky. U dětí od 6 let bylo respondéry 36 pacientů (35,0%) ve skupině eslikarbazepin-acetátu v porovnání s 29 pacienty (30,2%) ve skupině placebo ($p=0,4759$) a průměrné snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců bylo vyšší ve skupině eslikarbazepin- acetátu v porovnání s placebem (-24,4 % oproti -10,5 %), rozdíl 13,9 % však nebyl statisticky významný ($p=0,1040$). Celkem 39 % pacientů v klinickém hodnocení 305 bylo titrováno na maximální možnou dávku (30 mg/kg/den). Z nich při vyloučení pacientů ve věku do 6 let bylo respondéry 14 (48,3 %) pacientů ve skupině eslikarbazepin-acetátu a 11 (30,6 %) pacientů ve skupině placebo ($p=0,1514$). Přestože je robustnost těchto *post-hoc* analýz podskupin omezena, údaje naznačují zvýšení velikosti účinku v závislosti na věku.

V následném 1 letém otevřeném prodloužení (část II) studie fáze III (množina ITT (s úmyslem léčit) $n = 225$) byla celková míra respondérů 46,7 % (trvale rostoucí od 44,9 % (týdny 1–4) do 57,5 % (týdny > 40)). Celková střední standardní frekvence záchvatů byla 6,1 (pokles z 7,0 (týdny 1–4) na 4,0 (týdny > 40)), což vedlo ke střední relativní změně ve srovnání s výchozím obdobím -46,7 %. Střední relativní změna byla větší v předchozí skupině s placebem (-51,4 %) než v předchozí skupině s eslikarbamazepinem (-40,4 %). Podíl pacientů se zhoršením (zvýšení ≥ 25 %) v porovnání s výchozím obdobím byl 14,2 %.

V následných 3 otevřených prodlouženích (množina ITT (s úmyslem léčit) $N = 148$) byla celková míra respondérů 26,6 % při porovnání s výchozím stavem v částech III–V (tj. poslední 4 týdny v části II). Celková střední standardizovaná frekvence záchvatů byla 2,4 (což vedlo ke střední relativní změně od výchozího stavu v částech III–V -22,9 %). Celkový střední relativní pokles v části I byl větší u pacientů léčených eslikarbamazepinem (-25,8 %) než u pacientů léčených placebem (-16,4 %). Celkový podíl pacientů se zhoršením (zvýšení ≥ 25 %) v porovnání s výchozím stavem v částech III–V byl 25,7 %.

Ze 183 pacientů, kteří dokončili části I a II studie, bylo 152 pacientů zařazeno do části III. Z nich 65 pacientů dostávalo eslikarbamazepin a 87 pacientů dostávalo placebo během dvojité zaslepené části studie. 14 pacientů (9,2 %) dokončilo odslepenou léčbu s eslikarbamazepinem během části V. Nejčastější příčinou vystoupení během kterékoliv části studie byl požadavek zadavatele (30 pacientů v části III [19,7 % pacientů, kteří vstoupili do části III]), 9 v části IV [9,6 % pacientů, kteří vstoupili do části IV] a 43 v části V [64,2 % pacientů, kteří vstoupili do části V]).

Po zvážení omezení odslepených nekontrolovaných údajů byla dlouhodobá odpověď na eslikarbamazepin acetát v odslepených částech studie celkově zachována.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zebinix u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě epilepsie s výskytem parciálních záchvatů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Eslikarbamazepin-acetát se ve velké míře přeměňuje na eslikarbamazepin. Hladiny eslikarbamazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají nižší než mez kvantifikace. Hodnoty C_{max} eslikarbamazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání dávky (t_{max}). Biologickou dostupnost lze považovat za vysokou, neboť množství metabolitů vyloučených močí odpovídá více než 90 % dávky eslikarbamazepin-acetátu.

Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) eslikarbamazepinu podávaného perorálně v podobě rozdrcené tablety zamíchané do jablečného pyré a podávané s vodou je srovnatelná s celou tabletou.

Distribuce

Navázání eslikarbamazepinu na plazmatické bílkoviny je relativně nízké (< 40 %) a není závislé na koncentraci. Studie *in vitro* ukázaly, že vazba na plazmatické bílkoviny nebyla významně ovlivněna přítomností warfarinu, diazepamu, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu. Vazba warfarinu, diazepamu, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu nebyla významně ovlivněna přítomností eslikarbamazepinu.

Biotransformace

Eslikarbamazepin-acetát je rychle a ve velké míře biologicky transformován na svůj hlavní aktivní metabolit eslikarbamazepin hydrolytickým metabolismem „first-pass“. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo za 4 až 5 dnů při podávání jedenkrát denně, což odpovídá efektivnímu poločasů v řádu 20 - 24 h. Ve studiích zdravých subjektů a dospělých pacientů s epilepsií byl zřejmý poločas eslikarbamazepinu 10 - 20 h u zdravých subjektů a 13 - 20 h u dospělých pacientů s epilepsií. Méně

významné metabolity v plazmě jsou R-likarbazepin a oxkarbazepin, u nichž bylo doloženo, že jsou aktivní, a konjugáty kyseliny glukuronové s eslikarbazepin-acetátem, eslikarbazepinem, R-likarbazepinem a oxkarbazepinem.

Eslikarbazepin-acetát neovlivňuje svůj vlastní metabolismus ani clearance.

Eslikarbazepin je slabým induktorem CYP3A4 a má inhibiční vlastnosti s ohledem na CYP2C19 (jak je uvedeno v bodu 4.5).

Ve studiích s eslikarbazepinem na čerstvých lidských hepatocytech byla zjištěna mírná indukce glukuronidace zprostředkované UGT1A1.

Eliminace

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí, a to v nezměněné formě a ve formě glukuronidového konjugátu. Celkem eslikarbazepin a jeho glukuronid odpovídají za více než 90 % celkových metabolitů vyloučených v moči, z nichž jsou zhruba dvě třetiny vyloučeny v nezměněné formě a jedna třetina jako glukuronidový konjugát.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u zdravých subjektů i pacientů je lineární a v rozmezí 400 - 1 200 mg úměrná dávce.

Starší pacienti (od 65 let)

Farmakokinetický profil eslikarbazepin-acetátu u starších pacientů s clearance kreatininu > 60 ml/min není ovlivněn (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí. Studie dospělých pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce ledvin dokázala, že clearance je závislá na renální funkci. Během léčby přípravkem Zebinix se doporučuje úprava dávkování u pacientů, dospělých a dětí od 6 let, jejichž clearance kreatininu je < 60 ml/min (viz bod 4.2).

U dětí od 2 do 6 let se užívání eslikarbazepin-acetátu nedoporučuje. V tomto věku vlastní aktivita procesu eliminace dosud nedosáhla vyspělosti.

Hemodialýza odstraňuje metabolity eslikarbazepin-acetátu z plazmy.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika a metabolismus eslikarbazepin-acetátu po podání vícenásobných perorálních dávek byly hodnoceny u zdravých subjektů a pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. Středně závažná porucha funkce jater neměla na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2). Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena.

Pohlaví

Studie na zdravých subjektech a pacientech doložily, že pohlaví nemá na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv.

Pediatrická populace

Eslikarbazepin-acetát vykázal podobně jako u dospělých extenzivní konverzi na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají pod limitem kvantifikace. C_{max} eslikarbazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání (t_{max}). Bylo prokázáno, že tělesná hmotnost má vliv na objem distribuce a clearance. Dále pak nelze vyloučit roli věku nezávisle na hmotnosti na clearance eslikarbazepin-acetátu, zejména pro nejmladší věkovou skupinu (2-6 let).

Děti ve věku do 6 let

Populační farmakokinetika naznačuje, že v podskupině dětí ve věku od 2 do 6 let jsou potřebné dávky 27,5 mg/kg/den a 40 mg/kg/den k dosažení expozic, které jsou ekvivalentní terapeutickým dávkami 20 a 30 mg/kg/den u dětí ve věku od 6 let.

Děti ve věku od 6 let

Populační farmakokinetika rovněž naznačuje, že srovnatelná expozice eslikarbazepinu je pozorována mezi 20 a 30 mg/kg/den u dětí od 6 let a u dospělých s 800 a 1 200 mg eslikarbamazepin-acetátu jednou denně (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky zaznamenané ve studiích na zvířatech se projevily při expozičních limitech znatelně nižších než jsou klinické expoziční limity eslikarbazepinu (hlavního a farmakologicky aktivního metabolitu eslikarbazepin-acetátu). Bezpečné rozmezí na základě komparativní expozice tedy nebylo stanoveno.

Důkazy o nefrotoxicitě byly zjištěny ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkanů, ale nebyly zjištěny ve studiích na myších a psech, a odpovídají exacerbaci spontánní chronické progresivní nefropatie u tohoto druhu.

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u myší a potkanů byla zjištěna centrilobulární hypertrofie jater a ve studii kancerogenity na myších byl zjištěn zvýšený výskyt nádorů jater; tato zjištění odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který u pacientů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát, nebyl zaznamenán.

Studie na juvenilních zvířatech

Ve studiích opakovaných dávek na juvenilních psech byl profil toxicity srovnatelný s profilem toxicity pozorovaným u dospělých zvířat. V 10měsíční studii byl pozorován pokles obsahu minerálů v kostech, povrchu kostí a/nebo minerální hustoty kostí v bederních obratlích a/nebo femuru při vysokých dávkách u samic zvířat při hladinách expozice nižších než hladiny klinické expozice eslikarbazepinu u dětí.

Studie genotoxicity eslikarbazepin-acetátu nenaznačují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Narušení fertility bylo pozorováno u samic potkanů. Poklesy v implantacích a živých embryích pozorované ve studii fertility myší mohou také naznačovat účinky na ženskou fertilitu, počet žlutých tělísek však nebyl vyhodnocován. Eslikarbazepin-acetát nebyl teratogenní u potkanů a králíků, avšak navodil skeletální abnormality u myší. Opoždění osifikace, snížení fetální hmotnosti a zvýšení výskytu méně závažných skeletálních a viscerálních abnormalit bylo pozorováno při maternálních toxických dávkách ve studiích embryotoxicity u myší, potkanů a králíků. Opoždění v pohlavním vývoji generace F1 bylo pozorováno v perinatálních a postnatálních studiích na myších a potkanech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon (K 29-32)
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistry vložené do papírových krabiček obsahujících 20 nebo 60 tablet.

HDPE lahvičky s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem v papírové krabičce, obsahujících 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/514/021-023

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. dubna 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 22. ledna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zebinix 400 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 400 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé kulaté bikonvexní tablety, které mají na jedné straně vyryto 'ESL 400' a na druhé straně mají půlicí rýhu, s průměrem 11 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zebinix je indikován jako:

- monoterapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých s nově diagnostikovanou epilepsií;
- přídatná léčba u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Zebinix může být užíván jako monoterapie nebo se přidávat ke stávající antikonvulzivní terapii. Doporučená počáteční dávka je 400 mg jedenkrát denně. Po uplynutí jednoho nebo dvou týdnů má být zvýšena na 800 mg jedenkrát denně. Na základě individuální odpovědi lze dávku zvýšit až na 1 200 mg jedenkrát denně. Někteří pacienti v režimu monoterapie mohou mít prospěch z dávky 1 600 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Speciální populace

Starší pacienti (od 65 let)

U starších pacientů není zapotřebí dávku upravovat za předpokladu, že funkce ledvin není narušena. Protože jsou u starších pacientů k dispozici jen velmi omezené údaje o režimu monoterapie 1 600 mg, tato dávka se pro uvedenou populaci nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

Při léčbě dospělých pacientů a dětí od 6 let s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat opatrně a dávkování je nutné upravit podle clearance kreatininu (CL_{CR}) následujícím způsobem:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: úprava dávkování není nutná.
- $CL_{CR} 30 - 60$ ml/min: počáteční dávka 200 mg (nebo 5 mg u dětí od 6 let) jednou denně nebo 400 mg (nebo 10 mg u dětí starších než 6 let) jednou za dva dny po dobu 2 týdnů a poté jednou

denně dávka 400 mg (nebo 10 mg/kg u dětí od 6 let). Na základě individuální odpovědi však může být dávka zvýšena.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: použití se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena (viz body 4.4 a 5.2) a podávání těmto pacientům se proto nedoporučuje.

Pediatrická populace

Děti od 6 let

Doporučená počáteční dávka je 10 mg/kg/den jednou denně, Dávkování je třeba zvyšovat v týdenních nebo dvoutýdenních přírůstcích 10 mg/kg/den do 30 mg/kg/den na základě individuální odpovědi. Maximální dávka je 1 200 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Děti s tělesnou hmotností ≥ 60 kg

Dětem s tělesnou hmotností od 60 kg je třeba podávat stejnou dávku jako dospělým.

Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu u dětí ve věku do 6 let nebyla dosud stanovena. Údaje, které jsou v současné době k dispozici, jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze však učinit žádná doporučení pro dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Zebinix lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

U pacientů, kteří nedokáží spolknout celé tablety, je možné tablety rozdrtit a smíchat s vodou nebo měkkými potravinami, například jablečným pyré, bezprostředně před užitím a podat perorálně.

Přechod na jinou formu přípravku

Na základě srovnatelných údajů o biologické dostupnosti tablet a suspenze je možné převést pacienta z jedné lékové formy přípravku na druhou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty karboxamidu (např. karbamazepin, oxkarbazepin) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u eslikarbazepin-acetátu. Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, mají vyhledat lékařskou pomoc.

Poruchy nervového systému

Eslikarbazepin-acetát byl spojen s některými nežádoucími účinky na centrální nervovou soustavu, jako jsou závratě a somnolence, jež by mohly zvýšit výskyt náhodných úrazů.

Další upozornění a opatření pro použití

Má-li být podávání přípravku Zebinix ukončeno, doporučuje se postupné vysazení, aby se minimalizovala možnost zvýšené frekvence záchvatů.

Kožní reakce

Vyrážka se jako nežádoucí účinek projevila u 1,2 % celkové populace léčené přípravkem Zebinix v klinických studiích u epileptických pacientů. U pacientů užívajících přípravek Zebinix byl hlášen výskyt kopřivky a angioedému. Angioedém v kontextu hypersenzitivity / anafylaktické reakce ve spojení s laryngeálním edémem může být smrtelný. Pokud se projeví příznaky nebo symptomy hypersenzitivity, musí být užívání eslikarbazepin-acetátu okamžitě přerušeno a je nutné zahájit alternativní léčbu.

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné kožní reakce (SCARS) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo smrtelné. V době předepisování je nutno pacienty informovat o známkách a příznacích a pečlivě je sledovat s ohledem na kožní reakce. Pokud známky a příznaky naznačují, že k těmto reakcím dochází, je nutné přípravek Zebinix neprodleně vysadit a zvážit alternativní léčbu (jak to bude vhodné). Pokud se u pacientů takovéto reakce objeví, léčba přípravkem Zebinix se u těchto pacientů nesmí nikdy znovu zahájit.

Alela HLA-B* 1502 - u osob čínského (Han) a thajského původu a u dalších asijských populací

Bylo dokázáno, že přítomnost alely HLA-B*1502 u jedinců čínského (národnost Han) a thajského původu léčených karbamazepinem, je silně spojená s rizikem výskytu Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS). Chemická struktura eslikarbazepin-acetátu je podobná struktuře karbamazepinu, a je proto možné, že pacienti, kteří mají alelu HLA-B*1502, mohou být rovněž ohroženi SJS po léčbě eslikarbazepin-acetátem. Prevalence alely HLA-B*1502 je u osob čínského (Han) a thajského původu přibližně 10 %. Pokud je to možné, mají být tyto jedinci vyšetřeni na přítomnost výše uvedené alely před zahájením léčby karbamazepinem nebo chemicky příbuznými léčivými látkami. Pokud budou testy u pacientů těchto etnik na přítomnost alely HLA-B*1502 pozitivní, bude možné zvážit použití eslikarbazepin-acetátu, pokud se má za to, že přínos převažuje nad riziky.

Vzhledem k prevalenci této alely u jiných asijských populací (například nad 15 % na Filipínách a v Malajsii) lze zvážit genetické testování na přítomnost alely HLA-B*1502 i u jiných rizikových populací.

Alela HLA-A*3101 - evropská a japonská populace

Existující údaje naznačují, že přítomnost alely HLA-A*3101 je spojena se zvýšeným rizikem karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) nebo méně závažné akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a makulopapulózní vyrážky u Evropanů a Japonců.

Frekvence výskytu alely HLA-A*3101 se mezi etnickými populacemi značně liší. V evropské populaci má alela HLA-A*3101 prevalenci 2-5 % a v japonské populaci kolem 10 %.

Přítomnost alely HLA-A*3101 může zvýšit riziko karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků (většinou méně závažných) z 5,0 % v běžné populaci na 26,0 % u subjektů evropského původu, zatímco její absence může riziko snížit z 5,0 % na 3,8 %.

K dispozici nejsou dostatečná data, která by podporovala doporučení screeningu alely HLA-A*3101 před zahájením léčby karbamazepinem.

Pokud je o pacientech evropského nebo japonského původu známo, že jsou pozitivní na přítomnost alely HLA-A*3101, může se použití karbamazepinu nebo jemu chemicky podobných sloučenin zvážit v případech, kdy benefit převažuje nad riziky.

Hyponatrémie

Hyponatrémie byla jako nežádoucí účinek zaznamenána u 1,5 % pacientů léčených přípravkem Zebinix. Hyponatrémie je ve většině případů asymptomatická, může však být doprovázena klinickými symptomy, jako je zhoršení záchvatů, zmatenost nebo snížené vědomí. Četnost hyponatrémie se zvyšovala se zvyšující se dávkou eslikarbazepin-acetátu. U pacientů s již existujícím renálním onemocněním způsobujícím hyponatrémii nebo u pacientů konkomitantně léčených léčivými přípravky, jejichž podávání může způsobit hyponatrémii (např. diuretika, desmopresin, karbamazepin), je nutné před léčbou a během léčby eslikarbazepin-acetátem vyšetřit hladinu sodíku v séru. Hladiny sodíku v séru je též nutné stanovit, pokud se projeví klinické příznaky hyponatrémie. Kromě toho je též nutné stanovit hladiny sodíku při běžném laboratorním vyšetření. Pokud se projeví klinicky relevantní hyponatrémie, je nutné užívání eslikarbazepin-acetátu přerušit.

PR interval

V klinických studiích s eslikarbazepin-acetátem bylo zjištěno prodloužení intervalu PR. U pacientů postižených onemocněním (např. nízká hladina tyroxinu, abnormality převodního systému srdečního) nebo u pacientů konkomitantně užívajících léčivé přípravky, u nichž je známo, že souvisejí s prodloužením PR, je nutné zachovávat opatrnost.

Porucha funkce ledvin

Při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat opatrně a je nutné upravit dávku podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). U pacientů s $CL_{CR} < 30$ ml/min se podávání nedoporučuje, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že klinické údaje jsou omezené u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater a farmakokinetické a klinické údaje pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici, je nutné přípravek eslikarbazepin-acetát používat opatrně u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakce byly provedeny pouze u dospělých.

Eslikarbazepin-acetát se rozsáhle přeměňuje na eslikarbazepin, jenž je odbouráván především glukuronidací. *In vitro* je eslikarbazepin slabým induktorem CYP3A4 a UDP-glukuronyltransferáz. *In vivo* vykazoval eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je metabolizace CYP3A4 (např. simvastatin). Proto může být zapotřebí zvýšení dávky léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány CYP3A4, pokud jsou užívány současně s eslikarbazepin-acetátem. *In vivo* může mít eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je konjugace pomocí UDP-glukuronyltransferáz. Při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Zebinix nebo změně dávky může dosažení nové úrovně enzymové aktivity trvat 2 až 3 týdny. Toto opoždění musí být vzato v úvahu, když je Zebinix podáván bezprostředně před jinými léčivými přípravky, jejichž užívání společně s ním vyžaduje úpravu dávky, nebo společně s těmito léky. Eslikarbazepin má inhibiční účinek na CYP2C19. Současné podávání vysokých dávek eslikarbazepin-acetátu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány především CYP2C19 (např. fenytoin), tedy může způsobit interakce.

Interakce s dalšími antiepileptiky

Karbamazepin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 800 mg jedenkrát denně a karbamazepinu v dávce 400 mg dvakrát denně za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu průměrně o 32 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí glukuronidace. Nebyla zjištěna žádná změna v expozici karbamazepinu nebo jeho metabolitu epoxy-karbamazepinu. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu, pokud se užívá současně s karbamazepinem. Výsledky ze studií na pacientech prokázaly, že konkomitantní léčba zvyšovala riziko následujících nežádoucích účinků: diplopie, abnormální koordinace a závratě. Nelze vyloučit riziko vzrůstu dalších specifických nežádoucích účinků způsobených současným podáváním karbamazepinu a eslikarbazepin-acetátu.

Fenytoin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně a fenytoinu za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu, průměrně o 31 - 33 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí glukuronidace, a zvýšení expozice fenytoinu průměrně o 31 - 35 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno inhibicí CYP2C19. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu a snížení dávky fenytoinu.

Lamotrigin

Hlavní metabolickou dráhou eslikarbazepinu i lamotriginu je glukuronidace, a proto lze očekávat interakci. Studie u zdravých subjektů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát v množství 1 200 mg jedenkrát denně, prokázala nepatrnou průměrnou farmakokinetickou interakci (expozice lamotriginu poklesla o 15 %) mezi eslikarbazepin-acetátem a lamotriginem, a proto není nutná úprava dávky. V důsledku variability mezi jednotlivci však může být účinek u některých osob klinicky relevantní.

Topiramát

Ve studii na zdravých subjektech bylo dokázáno, že konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně a topiramátu nezpůsobilo žádnou významnou změnu v expozici eslikarbazepinu, ale způsobilo 18% pokles expozice topiramátu, který byl s nejvyšší pravděpodobností způsoben sníženou biologickou dostupností topiramátu. Není nutná úprava dávkování.

Valproát a levetiracetam

Analýza populační farmakokinetiky studií fáze III u dospělých epileptických pacientů naznačila, že konkomitantní podávání s valproátem nebo levetiracetamem neovlivňuje expozici eslikarbazepinu, ale nebylo to ověřeno klasickými studiemi interakcí.

Oxkarbazepin

Konkomitantní užívání eslikarbazepin-acetátu s oxkarbazepinem se nedoporučuje, protože může vyvolat nadměrnou expozici aktivním metabolitům.

Další léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva

Při podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně subjektům ženského pohlaví užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci bylo doloženo průměrné snížení systémové expozice levonorgestrelu o 37 % a ethinylestradiolu o 42 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí CYP3A4. Ženy schopné otěhotnět proto musejí během léčby přípravkem Zebinix používat odpovídající antikoncepci, a to až do konce menstruačního cyklu po ukončení léčby (viz bod 4.6).

Simvastatin

Studie na zdravých subjektech prokázala snížení systémové expozice simvastatinu průměrně o 50 % při konkomitantním podávání s eslikarbazepin-acetátem v dávce 800 mg jedenkrát denně, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí CYP3A4. Může být zapotřebí zvýšení dávky simvastatinu, pokud je užíván současně s eslikarbazepin-acetátem.

Rosuvastatin

Došlo k průměrnému poklesu systémové expozice o 36 - 39 % u zdravých subjektů při společném podávání s 1 200 mg eslikarbazepin-acetátu jednou denně. Mechanismus tohoto snížení není znám, ale mohl by být způsoben narušením aktivity transportéru pro rosuvastatin samotný nebo v kombinaci s indukci jeho metabolismu. Protože vztah mezi expozicí a účinností léčiva je nejasný, doporučuje se sledovat odezvu na terapii (např. hladiny cholesterolu).

Warfarin

Při současném podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně s warfarinem bylo doloženo malé (23 %), avšak statisticky významné, snížení expozice S-warfarinu. Nebyl zjištěn žádný účinek na farmakokinetiku R-warfarinu ani na koagulaci. V důsledku variability interakce u jednotlivých osob je nutné věnovat zvláštní pozornost monitorování INR během prvních týdnů po zahájení nebo ukončení konkomitantní léčby warfarinem a eslikarbazepin-acetátem.

Digoxin

Studie zdravých subjektů neprokázala žádný účinek eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně na farmakokinetiku digoxinu, což svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát nemá vliv na transportér P-glykoprotein.

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Na základě strukturálního vztahu mezi eslikarbazepin-acetátem a tricycklickými antidepresivy je teoreticky možná interakce mezi eslikarbazepin-acetátem a IMAO.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecná rizika související s epilepsií a antiepileptiky

Bylo prokázáno, že u potomků žen s epilepsií léčených antiepileptiky je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší než jejich přibližně 3% výskyt v celkové populaci. Nejčastěji jsou hlášeny: rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Všem ženám ve fertilním věku léčeným antiepileptiky, a zejména ženám, které plánují otěhotnět nebo jsou těhotné, je nutné poskytnout odborné lékařské poučení ohledně potenciálního rizika pro plod způsobeného jak záchvaty, tak léčbou antiepileptiky. Je třeba se vyhnout náhlému přerušování léčby antiepileptiky (AE), neboť by mohlo způsobit záchvaty, jež by mohly mít závažné důsledky pro ženu i nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, preferuje se při léčbě epilepsie v těhotenství monoterapie, protože léčba větším počtem AE může být v závislosti na použitých AE spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

U dětí matek s epilepsií léčených antiepileptiky byly hlášeny poruchy vývoje nervové soustavy. Pro eslikarbazepin-acetát nejsou ohledně tohoto rizika dostupné žádné údaje.

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby eslikarbazepin-acetátem používat účinnou antikoncepci. Eslikarbazepin-acetát negativně ovlivňuje účinek perorální antikoncepce. Během léčby a po ukončení léčby až do konce stávajícího menstruačního cyklu je proto třeba používat jinou účinnou a bezpečnou antikoncepci. Ženám ve fertilním věku je nutné poskytnout poradenství ohledně používání dalších účinných metod antikoncepce. Je třeba používat nejméně jednu účinnou metodu antikoncepce (např. nitroděložní tělíčko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Při výběru metody antikoncepce musí být vždy posouzeny individuální okolnosti a do diskuze zapojena i pacientka.

Riziko související s eslikarbazepin-acetátem

Údaje o podávání eslikarbazepin-acetátu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz Fertilita, bod 5.3). Riziko pro člověka (včetně závažných vrozených malformací, poruch vývoje nervové soustavy a dalších toxických účinků na reprodukci) není známo. Eslikarbazepin-acetát lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převažuje riziko.

Pokud ženy užívající eslikarbazepin-acetát otěhotní nebo plánují otěhotnění, je nutné podávání přípravku Zebinix znovu důsledně zhodnotit. Je nutné podávat minimální účinné dávky a tam, kde je to možné, je nutné dávat přednost monoterapii alespoň po dobu prvních tří měsíců těhotenství. Pacientkám je nutné poskytnout poradenství ohledně možného zvýšeného rizika malformací a musejí mít možnost podstoupit předporodní screening.

Monitoring a prevence

Antiepileptika mohou přispívat k deficitu kyseliny listové, což může být jednou z příčin vzniku abnormality plodu. Před otěhotněním a během těhotenství se doporučuje suplementace kyselinou listovou. Vzhledem k tomu, že účinnost této suplementace není doložena, lze nabídnout specifickou předporodní diagnostiku i u žen léčených suplementací kyselinou listovou.

Novorozenci

U novorozenců byla hlášena krvácivá onemocnění způsobená antiepileptiky. Jako preventivní opatření je nutné podávání vitamínu K1 během několika posledních týdnů těhotenství a po narození.

Kojení

Není známo, zda se eslikarbazepin-acetát vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování eslikarbazepinu do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, má být během léčby eslikarbazepin-acetátem kojení přerušeno.

Fertilita

O účincích eslikarbazepin-acetátu na lidskou fertilitu nejsou známy žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly narušení fertility po léčbě eslikarbazepin-acetátem (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zebinix má malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů se mohou projevit závratě, somnolence nebo vizuální poruchy, a to zvláště po zahájení léčby. Pacienty je proto nutné informovat, že jejich fyzické a/nebo psychické schopnosti potřebné pro obsluhu a řízení strojů mohou být narušené a že se doporučuje, aby takové činnosti nevykonávali, dokud nebude zjištěno, že jejich schopnost je vykonávat není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích (přídavná léčba a monoterapie) bylo léčeno eslikarbazepin-acetátem 2 434 pacientů s parciálními záchvaty (1 983 dospělých pacientů a 451 pediatrických pacientů), přičemž byly zaznamenány nežádoucí účinky u 51 % těchto pacientů.

Nežádoucí účinky byly obvykle mírně až středně intenzivní a projevíly se především v prvních týdnech léčby eslikarbazepin-acetátem.

Rizika, která byla rozpoznána u přípravku Zebinix, jsou převážně nežádoucí účinky charakteristické pro danou třídu léčiva a jsou závislé na dávce. Nejčastější nežádoucí účinky, hlášené v placebem kontrolovaných studiích přídavné terapie u dospělých epileptiků a ve studii aktivně kontrolované monoterapie srovnávající eslikarbazepin-acetát s karbamazepinem s řízeným uvolňováním zahrnovaly závratě, somnolenci, bolest hlavy a nauzeu. Většina nežádoucích účinků byla hlášena u < 3 % subjektů v jakékoliv léčebné skupině.

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné kožní reakce (SCARS) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s eslikarbazepin-acetátem, které byly získány z klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh, jsou uvedeny v následující tabulce.

Ke klasifikaci nežádoucích účinků byly použity následující konvence: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četnosti jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky ve spojení s léčbou přípravkem Zebinix v klinických studiích a sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatrémie, snížená chuť k jídlu	Elektrolytová nerovnováha, dehydratace, hypochloremie	Syndrom podobný syndromu nepřiměřené sekrece ADH se známkami a příznaky letargie, nauzey, závratí, snížené osmolality (krevního) séra, zvracení, bolesti hlavy, stavu zmatenosti nebo s jinými neurologickými známkami a příznaky.

Psychiatrické poruchy		Insomnie	Psychotická porucha, apatie, deprese, nervozita, agitovanost, podrážděnost, ADHD (hyperkinetická porucha), stav zmatenosti, výkyvy nálady, pláč, psychomotorická retardace, úzkost	
Poruchy nervového systému	Závratě, somnolence	Bolest hlavy, porucha pozornosti, tremor, ataxie, porucha rovnováhy	Abnormální koordinace, porucha paměti, amnézie, hypersomnie, sedace, afázie, dysestezie, dystonie, letargie, parosmie, mozečkový syndrom, záchvat, periferní neuropatie, nystagmus, porucha řeči, dysartrie, pocit pálení, parestezie, migréna	
Poruchy oka		Diplopie, rozmazané vidění	Poškození zraku, oscilopsie, binokulární okohybná porucha, oční hyperémie	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Hypakuzie, tinitus	
Srdeční poruchy			Palpitace, bradykardie	
Cévní poruchy			Hypertenze (včetně hypertenzní krize), hypotenze, ortostatická hypotenze, zrudnutí, chladná akra končetin	

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxe, bolest na hrudi	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení, průjem	Zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, sucho v ústech, břišní diskomfort, břišní distenze, gingivitida, melena, bolest zubů	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní porucha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Alopecie, suchá kůže, hyperhidróza, erytém, kožní porucha, pruritus, alergická dermatitida	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), angioedém, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Myalgie, porucha kostního metabolismu, svalová slabost, bolest v končetině	
Poruchy ledvin a močových cest			Infekce močového traktu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, poruchy chůze, astenie	Malátnost, třesavka, periferní edém	

Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížený krevní tlak, snížená tělesná hmotnost, zvýšený krevní tlak, snížená hladina sodíku v krvi, snížená hladina chloridu v krvi, zvýšený osteokalcin, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, zvýšené jaterní enzymy	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Toxicita léku, pád, popáleniny	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy oka a poruchy nervového systému

U pacientů konkomitantně léčených karbamazepinem a eslikarbazepin-acetátem v placebem kontrolovaných studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky: diplopie (11,4 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,4 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), abnormální koordinace (6,7 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,7 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl) a závratě (30,0 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 11,5 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), viz bod 4.5.

Interval PR

Podávání eslikarbazepin-acetátu je spojeno se zvýšením intervalu PR. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením intervalu PR (např. AV blok, synkopa, bradykardie).

Nežádoucí účinky podle třídy léčiva

Během placebem kontrolovaných studií programu léčby epilepsie eslikarbazepin-acetátem se neprojevily vzácné nežádoucí účinky, jako je útlum kostní dřene, anafylaktické reakce, systémový lupus erythematoses nebo těžké srdeční arytmie. Byly však hlášeny u oxkarbazepinu. Proto nelze jejich výskyt při léčbě eslikarbazepin-acetátem vyloučit.

U pacientů dlouhodobě léčených strukturálně příbuznými antiepileptiky karbamazepinem a oxkarbamazepinem byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, který ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Pediatrická populace

V placebem kontrolovaných studiích na pacientech ve věku od 2 do 18 let s parciálními záchvaty (238 pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a 189 placebem) došlo u 35,7 % pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a u 19% pacientů léčených placebem k nežádoucím účinkům. Nejčastějším nežádoucím účinkem ve skupině léčené eslikarbazepin-acetátem byla diplopie (5,0 %), somnolence (8,0 %) a zvracení (4,6 %).

Profil nežádoucích účinků eslikarbazepin-acetátu je všeobecně podobný ve všech věkových skupinách. Ve věkové skupině od 6 do 11 let byla nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným u více než dvou pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem diplopie (9,5 %), somnolence (7,4%),

závratě (6,3 %), konvulze (6,3 %) a nauzea (3,2 %), ve věkové skupině od 12 do 18 let to byly somnolence (7,4 %), zvracení (4,3 %), diplopie (3,2 %) a únava (3,2 %). Bezpečnost přípravku Zebinix u dětí ve věku do 6 let dosud nebyla stanovena.

Bezpečnostní profil eslikarbazepin-acetátu byl obecně podobný mezi skupinami dospělých a pediatrických pacientů a výjinkou agitovanosti (časté, 1,3 %) a bolesti břicha (časté, 2,1 %), které byly častější u dětí než u dospělých. Závratě, somnolence, vertigo, asténie, poruchy chůze, třes, ataxie, poruchy rovnováhy, rozmazané vidění, průjem, vyrážka a hyponatrémie byly méně časté u dětí než u dospělých. Alergická dermatitida (méně časté, 0,8 %) byla hlášena pouze u pediatrické populace.

Dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrické populace získané z otevřených prodloužení studie III. fáze byly ve shodě se známým bezpečnostním profilem přípravku, přičemž se neobjevily žádné závažné nálezy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky pozorované po předávkování eslikarbazepin-acetátem jsou primárně spojeny s centrálními nerovnými symptomy (např. epileptické záchvaty všeho typu, status epilepticus) a srdečními poruchami (např. srdeční arytmie). Specifické antidotum není známo. Symptomatickou a podpůrnou léčbu je nutné aplikovat dle potřeby. Metabolity eslikarbazepin-acetátu lze účinně odstranit hemodialýzou, pokud je to nutné (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Přesné mechanismy působení eslikarbazepin-acetátu nejsou známy. Elektrofyziologické studie *in vitro* však svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát i jeho metabolity stabilizují inaktivovanou fázi napětově řízených sodíkových kanálů, zabráňují tak jejich návratu do aktivované fáze, a tím brání opakované neuronální aktivitě.

Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepin-acetát a jeho aktivní metabolity zabránily vzniku záchvatů v neklinických modelech, jež predikovaly antikonvulzivní účinnost u člověka. U člověka je farmakologická aktivita eslikarbazepin-acetátu vyvolána primárně prostřednictvím aktivního metabolitu eslikarbazepinu.

Klinická účinnost

Dospělá populace

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jakožto přídatné terapie byla doložena ve čtyřech placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze III u 1 703 randomizovaných dospělých pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií, která nereagovala na léčbu jedním až třemi konkomitantními antiepileptickými léčivými přípravky. Oxkarbazepin a felbamát nebyly v těchto studiích povoleny jako konkomitantní léčivé přípravky. Eslikarbazepin-acetát byl hodnocen v dávkách 400 mg (pouze ve

studiích -301 a -302), 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denně. Eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg jedenkrát denně a 1 200 mg jedenkrát denně byly při snižování frekvence záchvatů během 12týdenní udržovací léčby významně účinnější než placebo.

Podíl subjektů, u nichž došlo k $\geq 50\%$ snížení frekvence záchvatů ve studiích fáze III (1581 analyzovaných subjektů), činil 19,3 % u subjektů užívajících placebo, 20,8 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 400 mg, 30,5 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg a 35,3 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 1 200 mg denně.

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jako monoterapie byla prokázána v dvojité zaslepené studii kontrolované léčivou látkou (karbamazepin s řízeným uvolňováním), do které bylo zahrnuto 815 randomizovaných dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty. Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg podávaných jednou denně. Dávky aktivního komparátoru, karbamazepinu s řízeným uvolňováním, byly 200 mg, 400 mg a 600 mg dvakrát denně. Všechny subjekty byly randomizovány k léčbě nejnižší úrovní dávky a ta byla zvyšována na další úroveň dávky pouze v případě, že se objevil epileptický záchvat. Z 815 randomizovaných pacientů bylo 401 pacientů léčeno eslikarbazepin-acetátem jednou denně [271 pacientů (67,6 %) zůstalo na dávce 800 mg, 70 pacientů (17,5 %) zůstalo na dávce 1 200 mg a 60 pacientů (15,0 %) bylo léčeno 1 600 mg]. V analýze primární účinnosti, kdy pacienti, kteří vypadli ze studie, byli považováni za non-respondéry, bylo během 26týdenního hodnotícího období 71,1 % subjektů ve skupině s eslikarbazepin-acetátem a 75,6 % ve skupině s karbamazepinem s řízeným uvolňováním klasifikováno jako bez záchvatů (průměrný rozdíl rizika -4,28 %, 95% interval spolehlivosti [-10,30, 1,74]). Léčebný účinek pozorovaný během 26týdenního hodnotícího období se udržel déle než 1 rok léčby u 64,7 % subjektů s eslikarbazepin-acetátem a u 70,3 % subjektů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním klasifikovaných jako bez záchvatů (průměrný rozdíl rizika -5,46 %, 95% interval spolehlivosti: [-11,88, 0,97]). V analýze selhání léčby (riziko záchvatu) na základě analýzy doby do příhody (Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regrese) byly Kaplanovy-Meierovy odhady rizika na konci hodnotícího období 0,06 u karbamazepinu a 0,12 u eslikarbazepin-acetátu a na konci 1. roku došlo k dalšímu zvýšení rizika na 0,11 u karbamazepinu a 0,19 u eslikarbazepin-acetátu ($p=0,0002$).

Po 1 roce byla pravděpodobnost stažení subjektů buď kvůli nežádoucím účinkům, nebo kvůli nedostatečné účinnosti 0,26 pro eslikarbazepin-acetát a 0,21 pro karbamazepin s řízeným uvolňováním.

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jako konverze na monoterapii byla vyhodnocena ve 2 dvojité zaslepených, randomizovaných kontrolovaných studiích u 365 dospělých pacientů s parciálními záchvaty. Eslikarbazepin-acetát by testován v dávkách 1 200 mg a 1 600 mg jednou denně. Výskyty bez záchvatů v celém 10týdenním období monoterapie byly 7,6 % (1 600 mg) a 8,3 % (1 200 mg) v jedné studii a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhé studii v příslušných skupinách.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu jako přídatné terapie parciálních záchvatů u starších pacientů byla hodnocena v jedné nekontrolované studii s délkou trvání 26 týdnů, a to u 72 starších pacientů (ve věku ≥ 65 let). Údaje ukazují, že výskyt nežádoucích účinků u této populace (65,3 %) je podobný celkové populaci zařazené do dvojité zaslepených klinických studií epilepsie (66,8 %). Nejčastějšími individuálními nežádoucími účinky byly závratě (12,5 % subjektů), somnolence (9,7 %), únava, konvulze a hyponatremie (8,3 % ve všech případech), nasofaryngitida (6,9 %) a infekce horních cest dýchacích (5,6 %). 26týdenní léčebné období dokončilo celkem 50 ze 72 subjektů hodnocení zahajujících studii, což odpovídá míře zadržení 69,4 % (viz bod 4.2, kde jsou informace o použití u starší populace). O režimu monoterapie u starší populace jsou k dispozici jen omezené údaje. Ve studii s monoterapie bylo eslikarbazepin-acetátem léčeno jen několik subjektů ($N=27$) ve věku nad 65 let.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost eslikarbazepin-acetátu jako přídatné terapie pro parciální záchvaty u dětí byla hodnocena v jedné studii fáze II u dětí ve věku od 6 do 16 let ($N=123$) a v jedné studii fáze III u dětí ve věku od 2 do 18 let ($N=304$). Obě studie byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované s dobou

udržování 8 týdnů (studie 208) a 12 týdnů (studie 305). Studie 208 zahrnovala 2 další následná dlouhodobá otevřená prodloužení (1 rok v části II a 2 roky v části III) a studie 305 zahrnovala 4 období následného dlouhodobého otevřeného prodloužení (1 rok v části II, III a IV a 2 roky v části V). Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 20 a 30 mg/kg/den do maxima 1 200 mg/den. Cílová dávka byla 30 mg/kg/den v klinickém hodnocení 208 a 20 mg/kg/den v klinickém hodnocení 305. Dávky lze upravovat na základě tolerance a odpovědi na léčbu.

Ve dvojitě zaslepeném období studie fáze II byl průměr snížení standardizované četnosti sekundárním cílem. Průměr snížení standardizované četnosti záchvatů oproti výchozímu stavu stanovený metodou nejmenších čtverců byl podstatně vyšší ($p < 0,001$) u eslikarbazepin-acetátu (-34,8 %) v porovnání s placebem (-13,8 %). Čtyřicet dva pacientů (50,6 %) ve skupině eslikarbazepin-acetátu oproti 10 pacientům (25,0 %) ve skupině placebo byli respondéři ($\geq 50\%$ snížení standardizované četnosti záchvatů), což představovalo významný rozdíl ($p = 0,009$).

Ve dvojitě zaslepeném období fáze III studie bylo snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců u eslikarbazepin-acetátu (-18,1 % oproti výchozímu stavu) odlišné od placebo (-8,6 % oproti výchozímu stavu), nebylo však statisticky významné ($p = 0,2490$). Čtyřicet jedna pacientů (30,6 %) ve skupině eslikarbazepin acetátu oproti 40 pacientům (31,0 %) ve skupině placebo bylo respondéry ($\geq 50\%$ snížení standardizované četnosti záchvatů), což představuje nevýznamný rozdíl ($p = 0,9017$). Byly provedeny *post hoc* analýzy podskupin pro fázi III klinického hodnocení podle věkového rozvrstvení a věk od 6 let a rovněž podle dávky. U dětí od 6 let bylo respondéry 36 pacientů (35,0%) ve skupině eslikarbazepin-acetátu v porovnání s 29 pacienty (30,2%) ve skupině placebo ($p = 0,4759$) a průměrné snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců bylo vyšší ve skupině eslikarbazepin- acetátu v porovnání s placebem (-24,4 % oproti -10,5 %), rozdíl 13,9 % však nebyl statisticky významný ($p = 0,1040$). Celkem 39 % pacientů v klinickém hodnocení 305 bylo titrováno na maximální možnou dávku (30 mg/kg/den). Z nich při vyloučení pacientů ve věku do 6 let bylo respondéry 14 (48,3 %) pacientů ve skupině eslikarbazepin-acetátu a 11 (30,6 %) pacientů ve skupině placebo ($p = 0,1514$). Přestože je robustnost těchto *post-hoc* analýz podskupin omezena, údaje naznačují zvýšení velikosti účinku v závislosti na věku.

V následném 1 letém otevřeném prodloužení (část II) studie fáze III (množina ITT (s úmyslem léčit) $N = 225$) byla celková míra respondérů 46,7 % (trvale rostoucí od 44,9 % (týdny 1–4) do 57,5 % (týdny > 40)). Celková střední standardní frekvence záchvatů byla 6,1 (pokles z 7,0 (týdny 1–4) na 4,0 (týdny > 40)), což vedlo ke střední relativní změně ve srovnání s výchozím obdobím -46,7 %). Střední relativní změna byla větší v předchozí skupině s placebem (-51,4 %) než v předchozí skupině s eslikarbamazepinem (-40,4 %). Podíl pacientů se zhoršením (zvýšení ≥ 25 %) v porovnání s výchozím obdobím byl 14,2 %.

V následných 3 otevřených prodlouženích (množina ITT (s úmyslem léčit) $N = 148$) byla celková míra respondérů 26,6 % při porovnání s výchozím stavem v částech III–V (tj. poslední 4 týdny v části II). Celková střední standardizovaná frekvence záchvatů byla 2,4 (což vedlo ke střední relativní změně od výchozího stavu v částech III–V -22,9 %). Celkový střední relativní pokles v části I byl větší u pacientů léčených eslikarbamazepin (-25,8 %) než u pacientů léčených placebem (-16,4 %). Celkový podíl pacientů se zhoršením (zvýšení ≥ 25 %) v porovnání s výchozím stavem v částech III–V byl 25,7 %.

Ze 183 pacientů, kteří dokončili části I a II studie, bylo 152 pacientů zařazeno do části III. Z nich 65 pacientů dostávalo eslikarbamazepin a 87 pacientů dostávalo placebo během dvojitě zaslepené části studie. 14 pacientů (9,2 %) dokončilo odslepenou léčbu s eslikarbamazepinem během části V. Nejčastější příčinou vystoupení během kterékoliv části studie byl požadavek zadavatele (30 pacientů v části III [19,7 % pacientů, kteří vstoupili do části III]), 9 v části IV [9,6 % pacientů, kteří vstoupili do části IV] a 43 v části V [64,2 % pacientů, kteří vstoupili do části V]).

Po zvážení omezení odslepených nekontrolovaných údajů byla dlouhodobá odpověď na eslikarbazepin acetát v odslepených částech studie celkově zachována.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zebinix u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě epilepsie s výskytem parciálních záchvatů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Eslikarbazepin-acetát se ve velké míře přeměňuje na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají nižší než mez kvantifikace. Hodnoty C_{max} eslikarbazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání dávky (t_{max}). Biologickou dostupnost lze považovat za vysokou, neboť množství metabolitů vyloučených močí odpovídá více než 90 % dávky eslikarbazepin-acetátu.

Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) eslikarbazepinu podávaného perorálně v podobě rozdrčené tablety zamíchané do jablečného pyré a podávané s vodou je srovnatelná s celou tabletou.

Distribuce

Navázání eslikarbazepinu na plazmatické bílkoviny je relativně nízké (< 40 %) a není závislé na koncentraci. Studie *in vitro* ukázaly, že vazba na plazmatické bílkoviny nebyla významně ovlivněna přítomností warfarinu, diazepamu, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu. Vazba warfarinu, diazepamu, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu nebyla významně ovlivněna přítomností eslikarbazepinu.

Biotransformace

Eslikarbazepin-acetát je rychle a ve velké míře biologicky transformován na svůj hlavní aktivní metabolit eslikarbazepin hydrolytickým metabolismem „first-pass“. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo za 4 až 5 dnů při podávání jedenkrát denně, což odpovídá efektivnímu poločasů v řádu 20 - 24 h. Ve studiích zdravých subjektů a dospělých pacientů s epilepsií byl zřejmý poločas eslikarbazepinu 10 - 20 h u zdravých subjektů a 13 - 20 h u dospělých pacientů s epilepsií. Méně významné metabolity v plazmě jsou R-likarbazepin a oxkarbazepin, u nichž bylo doloženo, že jsou aktivní, a konjugáty kyseliny glukuronové s eslikarbazepin-acetátem, eslikarbazepinem, R-likarbazepinem a oxkarbazepinem.

Eslikarbazepin-acetát neovlivňuje svůj vlastní metabolismus ani clearance.

Eslikarbazepin je slabým induktorem CYP3A4 a má inhibiční vlastnosti s ohledem na CYP2C19 (jak je uvedeno v bodu 4.5).

Ve studiích s eslikarbazepinem na čerstvých lidských hepatocytech byla zjištěna mírná indukce glukuronidace zprostředkované UGT1A1.

Eliminace

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí, a to v nezměněné formě a ve formě glukuronidového konjugátu. Celkem eslikarbazepin a jeho glukuronid odpovídají za více než 90 % celkových metabolitů vyloučených v moči, z nichž jsou zhruba dvě třetiny vyloučeny v nezměněné formě a jedna třetina jako glukuronidový konjugát.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u zdravých subjektů i pacientů je lineární a v rozmezí 400 - 1 200 mg úměrná dávce.

Starší pacienti (od 65 let)

Farmakokinetický profil eslikarbazepin-acetátu u starších pacientů s clearance kreatininu > 60 ml/min není ovlivněn (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí. Studie dospělých pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce ledvin dokázala, že clearance je závislá na renální funkci. Během léčby přípravkem Zebinix se doporučuje úprava dávkování u pacientů, dospělých a dětí od 6 let, jejichž clearance kreatininu je < 60 ml/min (viz bod 4.2).

U dětí od 2 do 6 let se užívání eslikarbazepin-acetátu nedoporučuje. V tomto věku vlastní aktivita procesu eliminace doposud nedosáhla dospělosti.

Hemodialýza odstraňuje metabolity eslikarbazepin-acetátu z plazmy.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika a metabolismus eslikarbazepin-acetátu po podání vícenásobných perorálních dávek byly hodnoceny u zdravých subjektů a pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. Středně závažná porucha funkce jater neměla na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2). Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena.

Pohlaví

Studie na zdravých subjektech a pacientech doložily, že pohlaví nemá na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv.

Pediatrická populace

Eslikarbazepin-acetát vykázal podobně jako u dospělých extenzivní konverzi na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají pod limitem kvantifikace. C_{max} eslikarbazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání (t_{max}). Bylo prokázáno, že tělesná hmotnost má vliv na objem distribuce a clearance. Dále pak nelze vyloučit roli věku nezávisle na hmotnosti na clearance eslikarbazepin-acetátu, zejména pro nejmladší věkovou skupinu (2-6 let).

Děti ve věku do 6 let

Populační farmakokinetika naznačuje, že v podskupině dětí ve věku od 2 do 6 let jsou potřebné dávky 27,5 mg/kg/den a 40 mg/kg/den k dosažení expozičních, které jsou ekvivalentní terapeutickým dávkám 20 a 30 mg/kg/den u dětí ve věku od 6 let.

Děti ve věku od 6 let

Populační farmakokinetika rovněž naznačuje, že srovnatelná expozice eslikarbazepinu je pozorována mezi 20 a 30 mg/kg/den u dětí od 6 let a u dospělých s 800 a 1 200 mg eslikarbazepin-acetátu jednou denně (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky zaznamenané ve studiích na zvířatech se projevíly při expozičních limitech znatelně nižších než jsou klinické expoziční limity eslikarbazepinu (hlavního a farmakologicky aktivního metabolitu eslikarbazepin-acetátu). Bezpečné rozmezí na základě komparativní expozice tedy nebylo stanoveno.

Důkazy o nefrotoxicitě byly zjištěny ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkanů, ale nebyly zjištěny ve studiích na myších a psech, a odpovídají exacerbaci spontánní chronické progresivní nefropatie u tohoto druhu.

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u myši a potkanů byla zjištěna centrilobulární hypertrofie jater a ve studii kancerogenity na myších byl zjištěn zvýšený výskyt nádorů jater; tato zjištění odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který u pacientů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát, nebyl zaznamenán.

Studie na juvenilních zvířatech

Ve studiích opakovaných dávek na juvenilních psech byl profil toxicity srovnatelný s profilem toxicity pozorovaným u dospělých zvířat. V 10měsíční studii byl pozorován pokles obsahu minerálů v kostech, povrchu kostí a/nebo minerální hustoty kostí v bederních obratlích a/nebo femuru při vysokých dávkách u samic zvířat při hladinách expozice nižších než hladiny klinické expozice eslikarbazepinu u dětí.

Studie genotoxicity eslikarbazepin-acetátu nenaznačují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Narušení fertility bylo pozorováno u samic potkanů. Poklesy v implantacích a živých embryích pozorované ve studii fertility myši mohou také naznačovat účinky na ženskou fertilitu, počet žlutých tělísek však nebyl vyhodnocován. Eslikarbazepin-acetát nebyl teratogenní u potkanů a králíků, avšak navodil skeletální abnormality u myši. Opoždění osifikace, snížení fetální hmotnosti a zvýšení výskytu méně závažných skeletálních a viscerálních abnormalit bylo pozorováno při maternálních toxických dávkách ve studiích embryotoxicity u myši, potkanů a králíků. Opoždění v pohlavním vývoji generace F1 bylo pozorováno v perinatálních a postnatálních studiích na myších a potkanech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon (K 29-32)
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al nebo Al/PVC blistry vložené do papírových krabiček obsahujících 7, 14 nebo 28 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/514/001-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. dubna 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 22. ledna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zebinix 600 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 600 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé podlouhlé tablety dlouhé 17,3 mm, které mají na jedné straně vyryto 'ESL 600' a na druhé straně mají půlicí rýhu. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zebinix je indikován jako:

- monoterapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých s nově diagnostikovanou epilepsií;
- přídatná léčba u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Zebinix může být užíván jako monoterapie nebo se přidávat ke stávající antikonvulzivní terapii. Doporučená počáteční dávka je 400 mg jedenkrát denně. Po uplynutí jednoho nebo dvou týdnů má být zvýšena na 800 mg jedenkrát denně. Na základě individuální odpovědi lze dávku zvýšit až na 1 200 mg jedenkrát denně. Někteří pacienti v režimu monoterapie mohou mít prospěch z dávky 1 600 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Speciální populace

Starší pacienti (od 65 let)

U starších pacientů není zapotřebí dávku upravovat za předpokladu, že funkce ledvin není narušena. Protože jsou u starších pacientů k dispozici jen velmi omezené údaje o režimu monoterapie 1 600 mg, tato dávka se pro uvedenou populaci nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

Při léčbě dospělých pacientů a dětí od 6 let s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat opatrně a dávkování je nutné upravit podle clearance kreatininu (CL_{CR}) následujícím způsobem:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: úprava dávkování není nutná.
- $CL_{CR} 30 - 60$ ml/min: počáteční dávka 200 mg (nebo 5 mg u dětí od 6 let) jednou denně nebo 400 mg (nebo 10 mg u dětí starších než 6 let) jednou za dva dny po dobu 2 týdnů a poté jednou

denně dávka 400 mg (nebo 10 mg/kg u dětí od 6 let). Na základě individuální odpovědi však může být dávka zvýšena.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: použití se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena (viz body 4.4 a 5.2) a podávání těmto pacientům se proto nedoporučuje.

Pediatrická populace

Děti od 6 let

Doporučená počáteční dávka je 10 mg/kg/den jednou denně, Dávkování je třeba zvyšovat v týdenních nebo dvoutýdenních přírůstcích 10 mg/kg/den do 30 mg/kg/den na základě individuální odpovědi. Maximální dávka je 1 200 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Děti s tělesnou hmotností ≥ 60 kg

Dětem s tělesnou hmotností od 60 kg je třeba podávat stejnou dávku jako dospělým.

Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu u dětí ve věku do 6 let nebyla dosud stanovena. Údaje, které jsou v současné době k dispozici, jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze však učinit žádná doporučení pro dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Zebinix lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

U pacientů, kteří nedokáží spolknout celé tablety, je možné tablety rozdrtit a smíchat s vodou nebo měkkými potravinami, například jablečným pyré, bezprostředně před užitím a podat perorálně.

Přechod na jinou formu přípravku

Na základě srovnatelných údajů o biologické dostupnosti tablet a suspenze je možné převést pacienta z jedné lékové formy přípravku na druhou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty karboxamidu (např. karbamazepin, oxkarbazepin) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u eslikarbazepin-acetátu. Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, mají vyhledat lékařskou pomoc.

Poruchy nervového systému

Eslikarbazepin-acetát byl spojen s některými nežádoucími účinky na centrální nervovou soustavu, jako jsou závratě a somnolence, jež by mohly zvýšit výskyt náhodných úrazů.

Další upozornění a opatření pro použití

Má-li být podávání přípravku Zebinix ukončeno, doporučuje se postupné vysazení, aby se minimalizovala možnost zvýšené frekvence záchvatů.

Kožní reakce

Vyrážka se jako nežádoucí účinek projevila u 1,2 % celkové populace léčené přípravkem Zebinix v klinických studiích u epileptických pacientů. U pacientů užívajících přípravek Zebinix byl hlášen výskyt kopřivky a angioedému. Angioedém v kontextu hypersenzitivity / anafylaktické reakce ve spojení s laryngeálním edémem může být smrtelný. Pokud se projeví příznaky nebo symptomy hypersenzitivity, musí být užívání eslikarbazepin-acetátu okamžitě přerušeno a je nutné zahájit alternativní léčbu.

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné kožní reakce (SCARS) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo smrtelné. V době předepisování je nutno pacienty informovat o známkách a příznacích a pečlivě je sledovat s ohledem na kožní reakce. Pokud známky a příznaky naznačují, že k těmto reakcím dochází, je nutné přípravek Zebinix neprodleně vysadit a zvážit alternativní léčbu (jak to bude vhodné). Pokud se u pacientů takovéto reakce objeví, léčba přípravkem Zebinix se u těchto pacientů nesmí nikdy znovu zahájit.

Alela HLA-B* 1502 - u osob čínského (Han) a thajského původu a u dalších asijských populací

Bylo dokázáno, že přítomnost alely HLA-B*1502 u jedinců čínského (národnost Han) a thajského původu léčených karbamazepinem, je silně spojená s rizikem výskytu Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS). Chemická struktura eslikarbazepin-acetátu je podobná struktuře karbamazepinu, a je proto možné, že pacienti, kteří mají alelu HLA-B*1502, mohou být rovněž ohroženi SJS po léčbě eslikarbazepin-acetátem. Prevalence alely HLA-B*1502 je u osob čínského (Han) a thajského původu přibližně 10 %. Pokud je to možné, mají být tyto jedinci vyšetřeni na přítomnost výše uvedené alely před zahájením léčby karbamazepinem nebo chemicky příbuznými léčivými látkami. Pokud budou testy u pacientů těchto etnik na přítomnost alely HLA-B*1502 pozitivní, bude možné zvážit použití eslikarbazepin-acetátu, pokud se má za to, že přínos převažuje nad riziky.

Vzhledem k prevalenci této alely u jiných asijských populací (například nad 15 % na Filipínách a v Malajsii) lze zvážit genetické testování na přítomnost alely HLA-B*1502 i u jiných rizikových populací.

Alela HLA-A*3101 - evropská a japonská populace

Existující údaje naznačují, že přítomnost alely HLA-A*3101 je spojena se zvýšeným rizikem karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) nebo méně závažné akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a makulopapulózní vyrážky u Evropanů a Japonců.

Frekvence výskytu alely HLA-A*3101 se mezi etnickými populacemi značně liší. V evropské populaci má alela HLA-A*3101 prevalenci 2-5 % a v japonské populaci kolem 10 %.

Přítomnost alely HLA-A*3101 může zvýšit riziko karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků (většinou méně závažných) z 5,0 % v běžné populaci na 26,0 % u subjektů evropského původu, zatímco její absence může riziko snížit z 5,0 % na 3,8 %.

K dispozici nejsou dostatečná data, která by podporovala doporučení screeningu alely HLA-A*3101 před zahájením léčby karbamazepinem.

Pokud je o pacientech evropského nebo japonského původu známo, že jsou pozitivní na přítomnost alely HLA-A*3101, může se použití karbamazepinu nebo jemu chemicky podobných sloučenin zvážit v případech, kdy benefit převažuje nad riziky.

Hyponatrémie

Hyponatrémie byla jako nežádoucí účinek zaznamenána u 1,5 % pacientů léčených přípravkem Zebinix. Hyponatrémie je ve většině případů asymptomatická, může však být doprovázena klinickými symptomy, jako je zhoršení záchvatů, zmatenost nebo snížené vědomí. Četnost hyponatrémie se zvyšovala se zvyšující se dávkou eslikarbazepin-acetátu. U pacientů s již existujícím renálním onemocněním způsobujícím hyponatrémii nebo u pacientů konkomitantně léčených léčivými přípravky, jejichž podávání může způsobit hyponatrémii (např. diuretika, desmopresin, karbamazepin), je nutné před léčbou a během léčby eslikarbazepin-acetátem vyšetřit hladinu sodíku v séru. Hladiny sodíku v séru je též nutné stanovit, pokud se projeví klinické příznaky hyponatrémie. Kromě toho je též nutné stanovit hladiny sodíku při běžném laboratorním vyšetření. Pokud se projeví klinicky relevantní hyponatrémie, je nutné užívání eslikarbazepin-acetátu přerušit.

PR interval

V klinických studiích s eslikarbazepin-acetátem bylo zjištěno prodloužení intervalu PR. U pacientů postižených onemocněním (např. nízká hladina tyroxinu, abnormality převodního systému srdečního) nebo u pacientů konkomitantně užívajících léčivé přípravky, u nichž je známo, že souvisejí s prodloužením PR, je nutné zachovávat opatrnost.

Porucha funkce ledvin

Při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat opatrně a je nutné upravit dávku podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). U pacientů s $CL_{CR} < 30$ ml/min se podávání nedoporučuje, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že klinické údaje jsou omezené u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater a farmakokinetické a klinické údaje pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici, je nutné přípravek eslikarbazepin-acetát používat opatrně u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakce byly provedeny pouze u dospělých.

Eslikarbazepin-acetát se rozsáhle přeměňuje na eslikarbazepin, jenž je odbouráván především glukuronidací. *In vitro* je eslikarbazepin slabým induktorem CYP3A4 a UDP-glukuronyltransferáz. *In vivo* vykazoval eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je metabolizace CYP3A4 (např. simvastatin). Proto může být zapotřebí zvýšení dávky léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány CYP3A4, pokud jsou užívány současně s eslikarbazepin-acetátem. *In vivo* může mít eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je konjugace pomocí UDP-glukuronyltransferáz. Při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Zebinix nebo změně dávky může dosažení nové úrovně enzymové aktivity trvat 2 až 3 týdny. Toto opoždění musí být vzato v úvahu, když je Zebinix podáván bezprostředně před jinými léčivými přípravky, jejichž užívání společně s ním vyžaduje úpravu dávky, nebo společně s těmito léky. Eslikarbazepin má inhibiční účinek na CYP2C19. Současné podávání vysokých dávek eslikarbazepin-acetátu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány především CYP2C19 (např. fenytoin), tedy může způsobit interakce.

Interakce s dalšími antiepileptiky

Karbamazepin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 800 mg jedenkrát denně a karbamazepinu v dávce 400 mg dvakrát denně za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu průměrně o 32 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci glukuronidace. Nebyla zjištěna žádná změna v expozici karbamazepinu nebo jeho metabolitu epoxy-karbamazepinu. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu, pokud se užívá současně s karbamazepinem. Výsledky ze studií na pacientech prokázaly, že konkomitantní léčba zvyšovala riziko následujících nežádoucích účinků: diplopie, abnormální koordinace a závratě. Nelze vyloučit riziko vzrůstu dalších specifických nežádoucích účinků způsobených současným podáváním karbamazepinu a eslikarbazepin-acetátu.

Fenytoin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně a fenytoinu za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu, průměrně o 31 – 33 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci glukuronidace, a zvýšení expozice fenytoinu průměrně o 31 – 35 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno inhibicí CYP2C19. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu a snížení dávky fenytoinu.

Lamotrigin

Hlavní metabolickou dráhou eslikarbazepinu i lamotriginu je glukuronidace, a proto lze očekávat interakci. Studie u zdravých subjektů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát v množství 1 200 mg jedenkrát denně, prokázala nepatrnou průměrnou farmakokinetickou interakci (expozice lamotriginu poklesla o 15 %) mezi eslikarbazepin-acetátem a lamotriginem, a proto není nutná úprava dávky. V důsledku variability mezi jednotlivci však může být účinek u některých osob klinicky relevantní.

Topiramát

Ve studii na zdravých subjektech bylo dokázáno, že konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně a topiramátu nezpůsobilo žádnou významnou změnu v expozici eslikarbazepinu, ale způsobilo 18% pokles expozice topiramátu, který byl s nejvyšší pravděpodobností způsoben sníženou biologickou dostupností topiramátu. Není nutná úprava dávkování.

Valproát a levetiracetam

Analýza populační farmakokinetiky studií fáze III u dospělých epileptických pacientů naznačila, že konkomitantní podávání s valproátem nebo levetiracetamem neovlivňuje expozici eslikarbazepinu, ale nebylo to ověřeno klasickými studiemi interakcí.

Oxkarbazepin

Konkomitantní užívání eslikarbazepin-acetátu s oxkarbazepinem se nedoporučuje, protože může vyvolat nadměrnou expozici aktivním metabolitům.

Další léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva

Při podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně subjektům ženského pohlaví užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci bylo doloženo průměrné snížení systémové expozice levonorgestrelu o 37 % a ethinylestradiolu o 42 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci CYP3A4. Ženy schopné otěhotnět proto musejí během léčby přípravkem Zebinix používat odpovídající antikoncepci, a to až do konce menstruačního cyklu po ukončení léčby (viz bod 4.6).

Simvastatin

Studie na zdravých subjektech prokázala snížení systémové expozice simvastatinu průměrně o 50 % při konkomitantním podávání s eslikarbazepin-acetátem v dávce 800 mg jedenkrát denně, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci CYP3A4. Může být zapotřebí zvýšení dávky simvastatinu, pokud je užíván současně s eslikarbazepin-acetátem.

Rosuvastatin

Došlo k průměrnému poklesu systémové expozice o 36 - 39 % u zdravých subjektů při společném podávání s 1 200 mg eslikarbazepin-acetátu jednou denně. Mechanismus tohoto snížení není znám, ale mohl by být způsoben narušením aktivity transportéru pro rosuvastatin samotný nebo v kombinaci s indukci jeho metabolismu. Protože vztah mezi expozicí a účinností léčiva je nejasný, doporučuje se sledovat odezvu na terapii (např. hladiny cholesterolu).

Warfarin

Při současném podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně s warfarinem bylo doloženo malé (23 %), avšak statisticky významné, snížení expozice S-warfarinu. Nebyl zjištěn žádný účinek na farmakokinetiku R-warfarinu ani na koagulaci. V důsledku variability interakce u jednotlivých osob je nutné věnovat zvláštní pozornost monitorování INR během prvních týdnů po zahájení nebo ukončení konkomitantní léčby warfarinem a eslikarbazepin-acetátem.

Digoxin

Studie zdravých subjektů neprokázala žádný účinek eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně na farmakokinetiku digoxinu, což svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát nemá vliv na transportér P-glykoprotein.

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Na základě strukturálního vztahu mezi eslikarbazepin-acetátem a tricyklickými antidepresivy je teoreticky možná interakce mezi eslikarbazepin-acetátem a IMAO.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecná rizika související s epilepsií a antiepileptiky

Bylo prokázáno, že u potomků žen s epilepsií léčených antiepileptiky je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší než jejich přibližně 3% výskyt v celkové populaci. Nejčastěji jsou hlášeny: rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Všem ženám ve fertilním věku léčeným antiepileptiky, a zejména ženám, které plánují otěhotnět nebo jsou těhotné, je nutné poskytnout odborné lékařské poučení ohledně potenciálního rizika pro plod způsobeného jak záchvaty, tak léčbou antiepileptiky. Je třeba se vyhnout náhlému přerušování léčby antiepileptiky (AE), neboť by mohlo způsobit záchvaty, jež by mohly mít závažné důsledky pro ženu i nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, preferuje se při léčbě epilepsie v těhotenství monoterapie, protože léčba větším počtem AE může být v závislosti na použitých AE spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

U dětí matek s epilepsií léčených antiepileptiky byly hlášeny poruchy vývoje nervové soustavy. Pro eslikarbazepin-acetát nejsou ohledně tohoto rizika dostupné žádné údaje.

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby eslikarbazepin-acetátem používat účinnou antikoncepci. Eslikarbazepin-acetát negativně ovlivňuje účinek perorální antikoncepce. Během léčby a po ukončení léčby až do konce stávajícího menstruačního cyklu je proto třeba používat jinou účinnou a bezpečnou antikoncepci. Ženám ve fertilním věku je nutné poskytnout poradenství ohledně používání dalších účinných metod antikoncepce. Je třeba používat nejméně jednu účinnou metodu antikoncepce (např. nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Při výběru metody antikoncepce musí být vždy posouzeny individuální okolnosti a do diskuze zapojena i pacientka.

Riziko související s eslikarbazepin-acetátem

Údaje o podávání eslikarbazepin-acetátu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly

reprodukční toxicitu (viz Fertilita, bod 5.3). Riziko pro člověka (včetně závažných vrozených malformací, poruch vývoje nervové soustavy a dalších toxických účinků na reprodukci) není známo. Eslikarbazepin-acetát lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převažuje riziko.

Pokud ženy užívající eslikarbazepin-acetát otěhotní nebo plánují otěhotnění, je nutné podávání přípravku Zebinix znovu důsledně zhodnotit. Je nutné podávat minimální účinné dávky a tam, kde je to možné, je nutné dávat přednost monoterapii alespoň po dobu prvních tří měsíců těhotenství. Pacientkám je nutné poskytnout poradenství ohledně možného zvýšeného rizika malformací a musejí mít možnost podstoupit předporodní screening.

Monitoring a prevence

Antiepileptika mohou přispívat k deficitu kyseliny listové, což může být jednou z příčin vzniku abnormality plodu. Před otěhotněním a během těhotenství se doporučuje suplementace kyselinou listovou. Vzhledem k tomu, že účinnost této suplementace není doložena, lze nabídnout specifickou předporodní diagnostiku i u žen léčených suplementací kyselinou listovou.

Novorozenci

U novorozenců byla hlášena krvácivá onemocnění způsobená antiepileptiky. Jako preventivní opatření je nutné podávání vitamínu K1 během několika posledních týdnů těhotenství a po narození.

Kojení

Není známo, zda se eslikarbazepin-acetát vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování eslikarbazepinu do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, má být během léčby eslikarbazepin-acetátem kojení přerušeno.

Fertilita

O účincích eslikarbazepin-acetátu na lidskou fertilitu nejsou známy žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly narušení fertility po léčbě eslikarbazepin-acetátem (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zebinix má malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů se mohou projevit závratě, somnolence nebo vizuální poruchy, a to zvláště po zahájení léčby. Pacienty je proto nutné informovat, že jejich fyzické a/nebo psychické schopnosti potřebné pro obsluhu a řízení strojů mohou být narušené a že se doporučuje, aby takové činnosti nevykonávali, dokud nebude zjištěno, že jejich schopnost je vykonávat není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích (přídavná léčba a monoterapie) bylo léčeno eslikarbazepin-acetátem 2 434 pacientů s parciálními záchvaty (1 983 dospělých pacientů a 451 pediatrických pacientů), přičemž byly zaznamenány nežádoucí účinky u 51 % těchto pacientů.

Nežádoucí účinky byly obvykle mírně až středně intenzivní a projevíly se především v prvních týdnech léčby eslikarbazepin-acetátem.

Rizika, která byla rozpoznána u přípravku Zebinix, jsou převážně nežádoucí účinky charakteristické pro danou třídu léčiva a jsou závislé na dávce. Nejčastější nežádoucí účinky, hlášené v placebem kontrolovaných studiích přídavné terapie u dospělých epileptiků a ve studii aktivně kontrolované monoterapie srovnávající eslikarbazepin-acetát s karbamazepinem s řízeným uvolňováním zahrnovaly závratě, somnolenci, bolest hlavy a nauzeu. Většina nežádoucích účinků byla hlášena u < 3 % subjektů v jakémkoliv léčebné skupině.

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné kožní reakce (SCARS) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s eslikarbazepin-acetátem, které byly získány z klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh, jsou uvedeny v následující tabulce.

Ke klasifikaci nežádoucích účinků byly použity následující konvence: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četnosti jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky ve spojení s léčbou přípravkem Zebinix v klinických studiích a sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatrémie, snížená chuť k jídlu	Elektrolytová nerovnováha, dehydratace, hypochloremie	Syndrom podobný syndromu nepřiměřené sekrece ADH se známkami a příznaky letargie, nauzey, závratí, snížené osmolality (krevního) séra, zvracení, bolesti hlavy, stavu zmatenosti nebo s jinými neurologickými známkami a příznaky.
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Psychotická porucha, apatie, deprese, nervozita, agitovanost, podrážděnost, ADHD (hyperkinetická porucha), stav zmatenosti, výkyvy nálady, pláč, psychomotorická retardace, úzkost	

Poruchy nervového systému	Závratě, somnolence	Bolest hlavy, porucha pozornosti, tremor, ataxie, porucha rovnováhy	Abnormální koordinace, porucha paměti, amnézie, hypersomnie, sedace, afázie, dysestezie, dystonie, letargie, parosmie, mozečkový syndrom, záchvat, periferní neuropatie, nystagmus, porucha řeči, dysartrie, pocit pálení, parestezie, migréna	
Poruchy oka		Diplopie, rozmazané vidění	Poškození zraku, oscilopsie, binokulární okohybná porucha, oční hyperémie	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Hypakuzie, tinitus	
Srdeční poruchy			Palpitace, bradykardie	
Cévní poruchy			Hypertenze (včetně hypertenzní krize), hypotenze, ortostatická hypotenze, zrudnutí, chladná akra končetin	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxe, bolest na hrudi	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení, průjem	Zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, sucho v ústech, břišní diskomfort, břišní distenze, gingivitida, melena, bolest zubů	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní porucha	

Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka	Alopecie, suchá kůže, hyperhidróza, erytém, kožní porucha, pruritus, alergická dermatitida	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), angioedém, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Myalgie, porucha kostního metabolismu, svalová slabost, bolest v končetině	
Poruchy ledvin a močových cest			Infekce močového traktu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, poruchy chůze, astenie	Malátnost, třesavka, periferní edém	
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížený krevní tlak, snížená tělesná hmotnost, zvýšený krevní tlak, snížená hladina sodíku v krvi, snížená hladina chloridu v krvi, zvýšený osteokalcin, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, zvýšené jaterní enzymy	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Toxicita léku, pád, popáleniny	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy oka a poruchy nervového systému

U pacientů konkomitantně léčených karbamazepinem a eslikarbazepin-acetátem v placebem kontrolovaných studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky: diplopie (11,4 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,4 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), abnormální koordinace (6,7 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,7 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl) a závratě (30,0 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 11,5 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), viz bod 4.5.

Interval PR

Podávání eslikarbazepin-acetátu je spojeno se zvýšením intervalu PR. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením intervalu PR (např. AV blok, synkopa, bradykardie).

Nežádoucí účinky podle třídy léčiva

Během placebem kontrolovaných studií programu léčby epilepsie eslikarbazepin-acetátem se neprojevily vzácné nežádoucí účinky, jako je útlum kostní dřeně, anafylaktické reakce, systémový lupus erythematodes nebo těžké srdeční arytmie. Byly však hlášeny u oxkarbazepinu. Proto nelze jejich výskyt při léčbě eslikarbazepin-acetátem vyloučit.

U pacientů dlouhodobě léčených strukturálně příbuznými antiepileptiky karbamazepinem a oxkarbamazepinem byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, který ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Pediatrická populace

V placebem kontrolovaných studiích na pacientech ve věku od 2 do 18 let s parciálními záchvaty (238 pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a 189 placebem) došlo u 35,7 % pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a u 19 % pacientů léčených placebem k nežádoucím účinkům. Nejčastějším nežádoucím účinkem ve skupině léčené eslikarbazepin-acetátem byla diplopie (5,0 %), somnolence (8,0 %) a zvracení (4,6 %).

Profil nežádoucích účinků eslikarbazepin-acetátu je všeobecně podobný ve všech věkových skupinách. Ve věkové skupině od 6 do 11 let byla nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným u více než dvou pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem diplopie (9,5 %), somnolence (7,4 %), závratě (6,3%), konvulze (6,3 %) a nauzea (3,2 %), ve věkové skupině od 12 do 18 let to byly somnolence (7,4 %), zvracení (4,3 %), diplopie (3,2 %) a únava (3,2 %). Bezpečnost přípravku Zebinix u dětí ve věku do 6 let dosud nebyla stanovena.

Bezpečnostní profil eslikarbazepin-acetátu byl obecně podobný mezi skupinami dospělých a pediatrických pacientů a výjimečně agitovaností (časté, 1,3 %) a bolestí břicha (časté, 2,1 %), které byly častější u dětí než u dospělých. Závratě, somnolence, vertigo, asténie, poruchy chůze, třes, ataxie, poruchy rovnováhy, rozmazané vidění, průjem, vyrážka a hyponatrémie byly méně časté u dětí než u dospělých. Alergická dermatitida (méně časté, 0,8 %) byla hlášena pouze u pediatrické populace.

Dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrické populace získané z otevřených prodloužení studie III. fáze byly ve shodě se známým bezpečnostním profilem přípravku, přičemž se neobjevily žádné závažné nálezy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky pozorované po předávkování eslikarbazepin-acetátem jsou primárně spojeny s centrálními nerovnými symptomy (např. epileptické záchvaty všeho typu, status epilepticus) a srdečními poruchami (např. srdeční arytmie). Specifické antidotum není známo. Symptomatickou a podpůrnou léčbu je nutné aplikovat dle potřeby. Metabolity eslikarbazepin-acetátu lze účinně odstranit hemodialýzou, pokud je to nutné (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Přesné mechanismy působení eslikarbazepin-acetátu nejsou známy. Elektrofyziologické studie *in vitro* však svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát i jeho metabolity stabilizují inaktivovanou fázi napětově řízených sodíkových kanálů, zabraňují tak jejich návratu do aktivované fáze, a tím brání opakované neuronální aktivitě.

Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepin-acetát a jeho aktivní metabolity zabránily vzniku záchvatů v neklinických modelech, jež predikovaly antikonvulzivní účinnost u člověka. U člověka je farmakologická aktivita eslikarbazepin-acetátu vyvolána primárně prostřednictvím aktivního metabolitu eslikarbazepinu.

Klinická účinnost

Dospělá populace

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jakožto přídatné terapie byla doložena ve čtyřech placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze III u 1 703 randomizovaných dospělých pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií, která nereagovala na léčbu jedním až třemi konkomitantními antiepileptickými léčivými přípravky. Oxkarbazepin a felbamát nebyly v těchto studiích povoleny jako konkomitantní léčivé přípravky. Eslikarbazepin-acetát byl hodnocen v dávkách 400 mg (pouze ve studiích -301 a -302), 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denně. Eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg jedenkrát denně a 1 200 mg jedenkrát denně byly při snižování frekvence záchvatů během 12týdenní udržovací léčby významně účinnější než placebo.

Podíl subjektů, u nichž došlo k $\geq 50\%$ snížení frekvence záchvatů ve studiích fáze III (1581 analyzovaných subjektů), činil 19,3 % u subjektů užívajících placebo, 20,8 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 400 mg, 30,5 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg a 35,3 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 1 200 mg denně.

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jako monoterapie byla prokázána v dvojitě zaslepené studii kontrolované léčivou látkou (karbamazepin s řízeným uvolňováním), do které bylo zahrnuto 815 randomizovaných dospělých pacientů s nově diagnostickými parciálními záchvaty. Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg podávaných jednou denně. Dávky aktivního komparátoru, karbamazepinu s řízeným uvolňováním, byly 200 mg, 400 mg a 600 mg dvakrát denně. Všechny subjekty byly randomizovány k léčbě nejnižší úrovní dávky a ta byla zvyšována na další úroveň dávky pouze v případě, že se objevil epileptický záchvat. Z 815 randomizovaných pacientů bylo 401 pacientů léčeno eslikarbazepin-acetátem jednou denně [271 pacientů (67,6 %) zůstalo na dávce 800 mg, 70 pacientů (17,5 %) zůstalo na dávce 1 200 mg a 60 pacientů (15,0 %) bylo léčeno 1 600 mg]. V analýze primární účinnosti, kdy pacienti, kteří vypadli ze studie, byli považováni za non-respondéry, bylo během 26týdenního hodnotícího období 71,1 % subjektů ve skupině s eslikarbazepin-acetátem a 75,6 % ve skupině s karbamazepinem s řízeným uvolňováním klasifikováno jako bez záchvatů (průměrný rozdíl rizika -4,28 %, 95% interval spolehlivosti [-10,30, 1,74]). Léčebný účinek pozorovaný během 26týdenního hodnotícího období se udržel déle než 1 rok léčby u 64,7 % subjektů s eslikarbazepin-acetátem a u 70,3 % subjektů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním klasifikovaných jako bez záchvatů (průměrný rozdíl rizika -5,46 %, 95% interval spolehlivosti: [-11,88, 0,97]). V analýze selhání léčby (riziko záchvatu) na základě analýzy doby do příhody (Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regrese) byly Kaplanovy-Meierovy odhady rizika na konci hodnotícího období 0,06 u karbamazepinu a 0,12 u eslikarbazepin-acetátu a na konci 1. roku došlo k dalšímu zvýšení rizika na 0,11 u karbamazepinu a 0,19 u eslikarbazepin-acetátu ($p=0,0002$).

Po 1 roce byla pravděpodobnost stažení subjektů buď kvůli nežádoucím účinkům, nebo kvůli nedostatečné účinnosti 0,26 pro eslikarbazepin-acetát a 0,21 pro karbamazepin s řízeným uvolňováním.

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jako konverze na monoterapii byla vyhodnocena ve 2 dvojitě zaslepených, randomizovaných kontrolovaných studiích u 365 dospělých pacientů s parciálními záchvaty. Eslikarbazepin-acetát by testován v dávkách 1 200 mg a 1 600 mg jednou denně. Výskyty bez záchvatů v celém 10týdenním období monoterapie byly 7,6 % (1 600 mg) a 8,3 % (1 200 mg) v jedné studii a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhé studii v příslušných skupinách.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu jako přídatné terapie parciálních záchvatů u starších pacientů byla hodnocena v jedné nekontrolované studii s délkou trvání 26 týdnů, a to u 72 starších pacientů (ve věku ≥ 65 let). Údaje ukazují, že výskyt nežádoucích účinků u této populace (65,3 %) je podobný celkové populaci zařazené do dvojitě zaslepených klinických studií epilepsie (66,8 %). Nejčastějšími individuálními nežádoucími účinky byly závrať (12,5 % subjektů), somnolence (9,7 %), únava, konvulze a hyponatremie (8,3 % ve všech případech), nasofaryngitida (6,9 %) a infekce horních cest dýchacích (5,6 %). 26týdenní léčebné období dokončilo celkem 50 ze 72 subjektů hodnocení zahajujících studii, což odpovídá míře zadržení 69,4 % (viz bod 4.2, kde jsou informace o použití u starší populace). O režimu monoterapie u starší populace jsou k dispozici jen omezené údaje. Ve studii s monoterapie bylo eslikarbazepin-acetátem léčeno jen několik subjektů (N=27) ve věku nad 65 let.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost eslikarbazepin-acetátu jako přídatné terapie pro parciální záchvaty u dětí byla hodnocena v jedné studii fáze II u dětí ve věku od 6 do 16 let (N=123) a v jedné studii fáze III u dětí ve věku od 2 do 18 let (N 304). Obě studie byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované s dobou udržování 8 týdnů (studie 208) a 12 týdnů (studie 305). Studie 208 zahrnovala 2 další následná dlouhodobá otevřená prodloužení (1 rok v části II a 2 roky v části III) a studie 305 zahrnovala 4 období následného dlouhodobého otevřeného prodloužení (1 rok v části II, III a IV a 2 roky v části V). Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 20 a 30 mg/kg/den do maxima 1 200 mg/den. Cílová dávka byla 30 mg/kg/den v klinickém hodnocení 208 a 20 mg/kg/den v klinickém hodnocení 305. Dávky lze upravovat na základě tolerance a odpovědi na léčbu.

Ve dvojitě zaslepeném období studie fáze II byl průměr snížení standardizované četnosti sekundárním cílem. Průměr snížení standardizované četnosti záchvatů oproti výchozímu stavu stanovený metodou nejmenších čtverců byl podstatně vyšší ($p < 0,001$) u eslikarbazepin-acetátu (-34,8 %) v porovnání s placebem (-13,8 %). Čtyřicet dva pacientů (50,6 %) ve skupině eslikarbazepin-acetátu oproti 10 pacientům (25,0 %) ve skupině placebo byli respondéři ($\geq 50\%$ snížení standardizované četnosti záchvatů), což představovalo významný rozdíl ($p = 0,009$).

Ve dvojitě zaslepeném období fáze III studie bylo snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců u eslikarbazepin-acetátu (-18,1 % oproti výchozímu stavu) odlišné od placebo (-8,6 % oproti výchozímu stavu), nebylo však statisticky významné ($p = 0,2490$). Čtyřicet jedna pacientů (30,6 %) ve skupině eslikarbazepin acetátu oproti 40 pacientům (31,0 %) ve skupině placebo bylo respondéry ($\geq 50\%$ snížení standardizované četnosti záchvatů), což představuje nevýznamný rozdíl ($p = 0,9017$). Byly provedeny *post hoc* analýzy podskupin pro fázi III klinického hodnocení podle věkového rozvrstvení a věk od 6 let a rovněž podle dávky. U dětí od 6 let bylo respondéry 36 pacientů (35,0%) ve skupině eslikarbazepin-acetátu v porovnání s 29 pacienty (30,2%) ve skupině placebo ($p = 0,4759$) a průměrné snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců bylo vyšší ve skupině eslikarbazepin- acetátu v porovnání s placebem (-24,4 % oproti -10,5 %), rozdíl 13,9 % však nebyl statisticky významný ($p = 0,1040$). Celkem 39 % pacientů v klinickém hodnocení 305 bylo titrováno na maximální možnou dávku (30 mg/kg/den). Z nich při vyloučení pacientů ve věku do 6 let bylo respondéry 14 (48,3 %) pacientů ve skupině eslikarbazepin-acetátu a 11 (30,6 %) pacientů ve skupině placebo ($p = 0,1514$). Přestože je robustnost těchto *post-hoc* analýz podskupin omezena, údaje naznačují zvýšení velikosti účinku v závislosti na věku.

V následném 1 letém otevřeném prodloužení (část II) studie fáze III (množina ITT (s úmyslem léčit) N = 225) byla celková míra respondérů 46,7 % (trvale rostoucí od 44,9 % (týdny 1–4) do 57,5 % (týdny > 40)). Celková střední standardní frekvence záchvatů byla 6,1 (pokles z 7,0 (týdny 1–4) na 4,0 (týdny > 40)), což vedlo ke střední relativní změně ve srovnání s výchozím obdobím -46,7 %. Střední relativní změna byla větší v předchozí skupině s placebem (-51,4 %) než v předchozí skupině s eslikarbamazepinem (-40,4 %). Podíl pacientů se zhoršením (zvýšení ≥ 25 %) v porovnání s výchozím obdobím byl 14,2 %.

V následných 3 otevřených prodlouženích (množina ITT (s úmyslem léčit) N = 148) byla celková míra respondérů 26,6 % při porovnání s výchozím stavem v částech III–V (tj. poslední 4 týdny v části II). Celková střední standardizovaná frekvence záchvatů byla 2,4 (což vedlo ke střední relativní změně od výchozího stavu v částech III–V -22,9 %). Celkový střední relativní pokles v části I byl větší u pacientů léčených eslikarbamazepinem (-25,8 %) než u pacientů léčených placebem (-16,4 %). Celkový podíl pacientů se zhoršením (zvýšení ≥ 25 %) v porovnání s výchozím stavem v částech III–V byl 25,7 %.

Ze 183 pacientů, kteří dokončili části I a II studie, bylo 152 pacientů zařazeno do části III. Z nich 65 pacientů dostávalo eslikarbamazepin a 87 pacientů dostávalo placebo během dvojité zaslepené části studie. 14 pacientů (9,2 %) dokončilo odslepenou léčbu s eslikarbamazepinem během části V. Nejčastější příčinou vystoupení během kterékoliv části studie byl požadavek zadavatele (30 pacientů v části III [19,7 % pacientů, kteří vstoupili do části III]), 9 v části IV [9,6 % pacientů, kteří vstoupili do části IV] a 43 v části V [64,2 % pacientů, kteří vstoupili do části V]).

Po zvážení omezení odslepených nekontrolovaných údajů byla dlouhodobá odpověď na eslikarbamazepin acetát v odslepených částech studie celkově zachována.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zebinix u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě epilepsie s výskytem parciálních záchvatů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Eslikarbamazepin-acetát se ve velké míře přeměňuje na eslikarbamazepin. Hladiny eslikarbamazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají nižší než mez kvantifikace. Hodnoty C_{max} eslikarbamazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání dávky (t_{max}). Biologickou dostupnost lze považovat za vysokou, neboť množství metabolitů vyloučených močí odpovídá více než 90 % dávky eslikarbamazepin-acetátu.

Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) eslikarbamazepinu podávaného perorálně v podobě rozdrcené tablety zamíchané do jablečného pyré a podávané s vodou je srovnatelná s celou tabletou.

Distribuce

Navázání eslikarbamazepinu na plazmatické bílkoviny je relativně nízké (< 40 %) a není závislé na koncentraci. Studie *in vitro* ukázaly, že vazba na plazmatické bílkoviny nebyla významně ovlivněna přítomností warfarinu, diazepamu, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu. Vazba warfarinu, diazepamu, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu nebyla významně ovlivněna přítomností eslikarbamazepinu.

Biotransformace

Eslikarbamazepin-acetát je rychle a ve velké míře biologicky transformován na svůj hlavní aktivní metabolit eslikarbamazepin hydrolytickým metabolismem „first-pass“. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo za 4 až 5 dnů při podávání jedenkrát denně, což odpovídá efektivnímu poločasů v řádu 20 - 24 h. Ve studiích zdravých subjektů a dospělých pacientů s epilepsií byl zřejmý poločas eslikarbamazepinu 10 - 20 h u zdravých subjektů a 13 - 20 h u dospělých pacientů s epilepsií. Méně

významné metabolity v plazmě jsou R-likarbazepin a oxkarbazepin, u nichž bylo doloženo, že jsou aktivní, a konjugáty kyseliny glukuronové s eslikarbazepin-acetátem, eslikarbazepinem, R-likarbazepinem a oxkarbazepinem.

Eslikarbazepin-acetát neovlivňuje svůj vlastní metabolismus ani clearance.

Eslikarbazepin je slabým induktorem CYP3A4 a má inhibiční vlastnosti s ohledem na CYP2C19 (jak je uvedeno v bodu 4.5).

Ve studiích s eslikarbazepinem na čerstvých lidských hepatocytech byla zjištěna mírná indukce glukuronidace zprostředkované UGT1A1.

Eliminace

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí, a to v nezměněné formě a ve formě glukuronidového konjugátu. Celkem eslikarbazepin a jeho glukuronid odpovídají za více než 90 % celkových metabolitů vyloučených v moči, z nichž jsou zhruba dvě třetiny vyloučeny v nezměněné formě a jedna třetina jako glukuronidový konjugát.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u zdravých subjektů i pacientů je lineární a v rozmezí 400 - 1 200 mg úměrná dávce.

Starší pacienti (od 65 let)

Farmakokinetický profil eslikarbazepin-acetátu u starších pacientů s clearance kreatininu > 60 ml/min není ovlivněn (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí. Studie dospělých pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce ledvin dokázala, že clearance je závislá na renální funkci. Během léčby přípravkem Zebinix se doporučuje úprava dávkování u pacientů, dospělých a dětí od 6 let, jejichž clearance kreatininu je < 60 ml/min (viz bod 4.2).

U dětí od 2 do 6 let se užívání eslikarbazepin-acetátu nedoporučuje. V tomto věku vlastní aktivita procesu eliminace dosud nedosáhla vyspělosti.

Hemodialýza odstraňuje metabolity eslikarbazepin-acetátu z plazmy.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika a metabolismus eslikarbazepin-acetátu po podání vícenásobných perorálních dávek byly hodnoceny u zdravých subjektů a pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. Středně závažná porucha funkce jater neměla na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2). Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena.

Pohlaví

Studie na zdravých subjektech a pacientech doložily, že pohlaví nemá na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv.

Pediatrická populace

Eslikarbazepin-acetát vykázal podobně jako u dospělých extenzivní konverzi na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají pod limitem kvantifikace. C_{max} eslikarbazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání (t_{max}). Bylo prokázáno, že tělesná hmotnost má vliv na objem distribuce a clearance. Dále pak nelze vyloučit roli věku nezávisle na hmotnosti na clearance eslikarbazepin-acetátu, zejména pro nejmladší věkovou skupinu (2-6 let).

Děti ve věku do 6 let

Populační farmakokinetika naznačuje, že v podskupině dětí ve věku od 2 do 6 let jsou potřebné dávky 27,5 mg/kg/den a 40 mg/kg/den k dosažení expozic, které jsou ekvivalentní terapeutickým dávkám 20 a 30 mg/kg/den u dětí ve věku od 6 let.

Děti ve věku od 6 let

Populační farmakokinetika rovněž naznačuje, že srovnatelná expozice eslikarbazepinu je pozorována mezi 20 a 30 mg/kg/den u dětí od 6 let a u dospělých s 800 a 1 200 mg eslikarbamazepin-acetátu jednou denně (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky zaznamenané ve studiích na zvířatech se projevily při expozičních limitech znatelně nižších než jsou klinické expoziční limity eslikarbazepinu (hlavního a farmakologicky aktivního metabolitu eslikarbazepin-acetátu). Bezpečné rozmezí na základě komparativní expozice tedy nebylo stanoveno.

Důkazy o nefrotoxicitě byly zjištěny ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkanů, ale nebyly zjištěny ve studiích na myších a psech, a odpovídají exacerbaci spontánní chronické progresivní nefropatie u tohoto druhu.

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u myší a potkanů byla zjištěna centrilobulární hypertrofie jater a ve studii kancerogenity na myších byl zjištěn zvýšený výskyt nádorů jater; tato zjištění odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který u pacientů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát, nebyl zaznamenán.

Studie na juvenilních zvířatech

Ve studiích opakovaných dávek na juvenilních psech byl profil toxicity srovnatelný s profilem toxicity pozorovaným u dospělých zvířat. V 10měsíční studii byl pozorován pokles obsahu minerálů v kostech, povrchu kostí a/nebo minerální hustoty kostí v bederních obratlích a/nebo femuru při vysokých dávkách u samic zvířat při hladinách expozice nižších než hladiny klinické expozice eslikarbazepinu u dětí.

Studie genotoxicity eslikarbazepin-acetátu nenaznačují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Narušení fertility bylo pozorováno u samic potkanů. Poklesy v implantacích a živých embryích pozorované ve studii fertility myší mohou také naznačovat účinky na ženskou fertilitu, počet žlutých tělísek však nebyl vyhodnocován. Eslikarbazepin-acetát nebyl teratogenní u potkanů a králíků, avšak navodil skeletální abnormality u myší. Opoždění osifikace, snížení fetální hmotnosti a zvýšení výskytu méně závažných skeletálních a viscerálních abnormalit bylo pozorováno při maternálních toxických dávkách ve studiích embryotoxicity u myší, potkanů a králíků. Opoždění v pohlavním vývoji generace F1 bylo pozorováno v perinatálních a postnatálních studiích na myších a potkanech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon (K 29-32)
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al nebo Al/PVC blistry vložené do papírových krabiček obsahujících 30 nebo 60 tablet.

HDPE lahvičky s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem v papírové krabičce, obsahujících 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/514/007-011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. dubna 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 22. ledna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zebinix 800 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 800 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé podlouhlé tablety dlouhé 19 mm, které mají na jedné straně vyryto 'ESL 800' a na druhé straně mají půlicí rýhu. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zebinix je indikován jako:

- monoterapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých s nově diagnostikovanou epilepsií;
- přídatná léčba u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Zebinix může být užíván jako monoterapie nebo se přidávat ke stávající antikonvulzivní terapii. Doporučená počáteční dávka je 400 mg jedenkrát denně. Po uplynutí jednoho nebo dvou týdnů má být zvýšena na 800 mg jedenkrát denně. Na základě individuální odpovědi lze dávku zvýšit až na 1 200 mg jedenkrát denně. Někteří pacienti v režimu monoterapie mohou mít prospěch z dávky 1 600 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Speciální populace

Starší pacienti (od 65 let)

U starších pacientů není zapotřebí dávku upravovat za předpokladu, že funkce ledvin není narušena. Protože jsou u starších pacientů k dispozici jen velmi omezené údaje o režimu monoterapie 1 600 mg, tato dávka se pro uvedenou populaci nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

Při léčbě dospělých pacientů a dětí od 6 let s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat opatrně a dávkování je nutné upravit podle clearance kreatininu (CL_{CR}) následujícím způsobem:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: úprava dávkování není nutná.
- $CL_{CR} 30 - 60$ ml/min: počáteční dávka 200 mg (nebo 5 mg u dětí od 6 let) jednou denně nebo 400 mg (nebo 10 mg u dětí starších než 6 let) jednou za dva dny po dobu 2 týdnů a poté jednou

denně dávka 400 mg (nebo 10 mg/kg u dětí od 6 let). Na základě individuální odpovědi však může být dávka zvýšena.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: použití se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena (viz body 4.4 a 5.2) a podávání těmto pacientům se proto nedoporučuje.

Pediatrická populace

Děti od 6 let

Doporučená počáteční dávka je 10 mg/kg/den jednou denně, Dávkování je třeba zvyšovat v týdenních nebo dvoutýdenních přírůstcích 10 mg/kg/den do 30 mg/kg/den na základě individuální odpovědi. Maximální dávka je 1 200 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Děti s tělesnou hmotností ≥ 60 kg

Dětem s tělesnou hmotností od 60 kg je třeba podávat stejnou dávku jako dospělým.

Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu u dětí ve věku do 6 let nebyla dosud stanovena. Údaje, které jsou v současné době k dispozici, jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze však učinit žádná doporučení pro dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Zebinix lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

U pacientů, kteří nedokáží spolknout celé tablety, je možné tablety rozdrtit a smíchat s vodou nebo měkkými potravinami, například jablečným pyré, bezprostředně před užitím a podat perorálně.

Přechod na jinou formu přípravku

Na základě srovnatelných údajů o biologické dostupnosti tablet a suspenze je možné převést pacienta z jedné lékové formy přípravku na druhou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty karboxamidu (např. karbamazepin, oxkarbazepin) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u eslikarbazepin-acetátu. Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, mají vyhledat lékařskou pomoc.

Poruchy nervového systému

Eslikarbazepin-acetát byl spojen s některými nežádoucími účinky na centrální nervovou soustavu, jako jsou závratě a somnolence, jež by mohly zvýšit výskyt náhodných úrazů.

Další upozornění a opatření pro použití

Má-li být podávání přípravku Zebinix ukončeno, doporučuje se postupné vysazení, aby se minimalizovala možnost zvýšené frekvence záchvatů.

Kožní reakce

Vyrážka se jako nežádoucí účinek projevila u 1,2 % celkové populace léčené přípravkem Zebinix v klinických studiích u epileptických pacientů. U pacientů užívajících přípravek Zebinix byl hlášen výskyt kopřivky a angioedému. Angioedém v kontextu hypersenzitivity / anafylaktické reakce ve spojení s laryngeálním edémem může být smrtelný. Pokud se projeví příznaky nebo symptomy hypersenzitivity, musí být užívání eslikarbazepin-acetátu okamžitě přerušeno a je nutné zahájit alternativní léčbu.

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné kožní reakce (SCARS) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo smrtelné. V době předepisování je nutno pacienty informovat o známkách a příznacích a pečlivě je sledovat s ohledem na kožní reakce. Pokud známky a příznaky naznačují, že k těmto reakcím dochází, je nutné přípravek Zebinix neprodleně vysadit a zvážit alternativní léčbu (jak to bude vhodné). Pokud se u pacientů takovéto reakce objeví, léčba přípravkem Zebinix se u těchto pacientů nesmí nikdy znovu zahájit.

Alela HLA-B* 1502 - u osob čínského (Han) a thajského původu a u dalších asijských populací

Bylo dokázáno, že přítomnost alely HLA-B*1502 u jedinců čínského (národnost Han) a thajského původu léčených karbamazepinem, je silně spojená s rizikem výskytu Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS). Chemická struktura eslikarbazepin-acetátu je podobná struktuře karbamazepinu, a je proto možné, že pacienti, kteří mají alelu HLA-B*1502, mohou být rovněž ohroženi SJS po léčbě eslikarbazepin-acetátem. Prevalence alely HLA-B*1502 je u osob čínského (Han) a thajského původu přibližně 10 %. Pokud je to možné, mají být tyto jedinci vyšetřeni na přítomnost výše uvedené alely před zahájením léčby karbamazepinem nebo chemicky příbuznými léčivými látkami. Pokud budou testy u pacientů těchto etnik na přítomnost alely HLA-B*1502 pozitivní, bude možné zvážit použití eslikarbazepin-acetátu, pokud se má za to, že přínos převažuje nad riziky.

Vzhledem k prevalenci této alely u jiných asijských populací (například nad 15 % na Filipínách a v Malajsii) lze zvážit genetické testování na přítomnost alely HLA-B*1502 i u jiných rizikových populací.

Alela HLA-A*3101 - evropská a japonská populace

Existující údaje naznačují, že přítomnost alely HLA-A*3101 je spojena se zvýšeným rizikem karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) nebo méně závažné akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a makulopapulózní vyrážky u Evropanů a Japonců.

Frekvence výskytu alely HLA-A*3101 se mezi etnickými populacemi značně liší. V evropské populaci má alela HLA-A*3101 prevalenci 2-5 % a v japonské populaci kolem 10 %.

Přítomnost alely HLA-A*3101 může zvýšit riziko karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků (většinou méně závažných) z 5,0 % v běžné populaci na 26,0 % u subjektů evropského původu, zatímco její absence může riziko snížit z 5,0 % na 3,8 %.

K dispozici nejsou dostatečná data, která by podporovala doporučení screeningu alely HLA-A*3101 před zahájením léčby karbamazepinem.

Pokud je o pacientech evropského nebo japonského původu známo, že jsou pozitivní na přítomnost alely HLA-A*3101, může se použití karbamazepinu nebo jemu chemicky podobných sloučenin zvážit v případech, kdy benefit převažuje nad riziky.

Hyponatrémie

Hyponatrémie byla jako nežádoucí účinek zaznamenána u 1,5 % pacientů léčených přípravkem Zebinix. Hyponatrémie je ve většině případů asymptomatická, může však být doprovázena klinickými symptomy, jako je zhoršení záchvatů, zmatenost nebo snížené vědomí. Četnost hyponatrémie se zvyšovala se zvyšující se dávkou eslikarbazepin-acetátu. U pacientů s již existujícím renálním onemocněním způsobujícím hyponatrémii nebo u pacientů konkomitantně léčených léčivými přípravky, jejichž podávání může způsobit hyponatrémii (např. diuretika, desmopresin, karbamazepin), je nutné před léčbou a během léčby eslikarbazepin-acetátem vyšetřit hladinu sodíku v séru. Hladiny sodíku v séru je též nutné stanovit, pokud se projeví klinické příznaky hyponatrémie. Kromě toho je též nutné stanovit hladiny sodíku při běžném laboratorním vyšetření. Pokud se projeví klinicky relevantní hyponatrémie, je nutné užívání eslikarbazepin-acetátu přerušit.

PR interval

V klinických studiích s eslikarbazepin-acetátem bylo zjištěno prodloužení intervalu PR. U pacientů postižených onemocněním (např. nízká hladina tyroxinu, abnormality převodního systému srdečního) nebo u pacientů konkomitantně užívajících léčivé přípravky, u nichž je známo, že souvisejí s prodloužením PR, je nutné zachovávat opatrnost.

Porucha funkce ledvin

Při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat opatrně a je nutné upravit dávku podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). U pacientů s $CL_{CR} < 30$ ml/min se podávání nedoporučuje, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že klinické údaje jsou omezené u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater a farmakokinetické a klinické údaje pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici, je nutné přípravek eslikarbazepin-acetát používat opatrně u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakce byly provedeny pouze u dospělých.

Eslikarbazepin-acetát se rozsáhle přeměňuje na eslikarbazepin, jenž je odbouráván především glukuronidací. *In vitro* je eslikarbazepin slabým induktorem CYP3A4 a UDP-glukuronyltransferáz. *In vivo* vykazoval eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je metabolizace CYP3A4 (např. simvastatin). Proto může být zapotřebí zvýšení dávky léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány CYP3A4, pokud jsou užívány současně s eslikarbazepin-acetátem. *In vivo* může mít eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je konjugace pomocí UDP-glukuronyltransferáz. Při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Zebinix nebo změně dávky může dosažení nové úrovně enzymové aktivity trvat 2 až 3 týdny. Toto opoždění musí být vzato v úvahu, když je Zebinix podáván bezprostředně před jinými léčivými přípravky, jejichž užívání společně s ním vyžaduje úpravu dávky, nebo společně s těmito léky. Eslikarbazepin má inhibiční účinek na CYP2C19. Současné podávání vysokých dávek eslikarbazepin-acetátu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány především CYP2C19 (např. fenytoin), tedy může způsobit interakce.

Interakce s dalšími antiepileptiky

Karbamazepin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 800 mg jedenkrát denně a karbamazepinu v dávce 400 mg dvakrát denně za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu průměrně o 32 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci glukuronidace. Nebyla zjištěna žádná změna v expozici karbamazepinu nebo jeho metabolitu epoxy-karbamazepinu. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu, pokud se užívá současně s karbamazepinem. Výsledky ze studií na pacientech prokázaly, že konkomitantní léčba zvyšovala riziko následujících nežádoucích účinků: diplopie, abnormální koordinace a závratě. Nelze vyloučit riziko vzrůstu dalších specifických nežádoucích účinků způsobených současným podáváním karbamazepinu a eslikarbazepin-acetátu.

Fenytoin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně a fenytoinu za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu, průměrně o 31 – 33 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci glukuronidace, a zvýšení expozice fenytoinu průměrně o 31 – 35 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno inhibicí CYP2C19. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu a snížení dávky fenytoinu.

Lamotrigin

Hlavní metabolickou dráhou eslikarbazepinu i lamotriginu je glukuronidace, a proto lze očekávat interakci. Studie u zdravých subjektů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát v množství 1 200 mg jedenkrát denně, prokázala nepatrnou průměrnou farmakokinetickou interakci (expozice lamotriginu poklesla o 15 %) mezi eslikarbazepin-acetátem a lamotriginem, a proto není nutná úprava dávky. V důsledku variability mezi jednotlivci však může být účinek u některých osob klinicky relevantní.

Topiramát

Ve studii na zdravých subjektech bylo dokázáno, že konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně a topiramátu nezpůsobilo žádnou významnou změnu v expozici eslikarbazepinu, ale způsobilo 18% pokles expozice topiramátu, který byl s nejvyšší pravděpodobností způsoben sníženou biologickou dostupností topiramátu. Není nutná úprava dávkování.

Valproát a levetiracetam

Analýza populační farmakokinetiky studií fáze III u dospělých epileptických pacientů naznačila, že konkomitantní podávání s valproátem nebo levetiracetamem neovlivňuje expozici eslikarbazepinu, ale nebylo to ověřeno klasickými studiemi interakcí.

Oxkarbazepin

Konkomitantní užívání eslikarbazepin-acetátu s oxkarbazepinem se nedoporučuje, protože může vyvolat nadměrnou expozici aktivním metabolitům.

Další léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva

Při podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně subjektům ženského pohlaví užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci bylo doloženo průměrné snížení systémové expozice levonorgestrelu o 37 % a ethinylestradiolu o 42 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci CYP3A4. Ženy schopné otěhotnět proto musejí během léčby přípravkem Zebinix používat odpovídající antikoncepci, a to až do konce menstruačního cyklu po ukončení léčby (viz bod 4.6).

Simvastatin

Studie na zdravých subjektech prokázala snížení systémové expozice simvastatinu průměrně o 50 % při konkomitantním podávání s eslikarbazepin-acetátem v dávce 800 mg jedenkrát denně, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukci CYP3A4. Může být zapotřebí zvýšení dávky simvastatinu, pokud je užíván současně s eslikarbazepin-acetátem.

Rosuvastatin

Došlo k průměrnému poklesu systémové expozice o 36 - 39 % u zdravých subjektů při společném podávání s 1 200 mg eslikarbazepin-acetátu jednou denně. Mechanismus tohoto snížení není znám, ale mohl by být způsoben narušením aktivity transportéru pro rosuvastatin samotný nebo v kombinaci s indukci jeho metabolismu. Protože vztah mezi expozicí a účinností léčiva je nejasný, doporučuje se sledovat odezvu na terapii (např. hladiny cholesterolu).

Warfarin

Při současném podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně s warfarinem bylo doloženo malé (23 %), avšak statisticky významné, snížení expozice S-warfarinu. Nebyl zjištěn žádný účinek na farmakokinetiku R-warfarinu ani na koagulaci. V důsledku variability interakce u jednotlivých osob je nutné věnovat zvláštní pozornost monitorování INR během prvních týdnů po zahájení nebo ukončení konkomitantní léčby warfarinem a eslikarbazepin-acetátem.

Digoxin

Studie zdravých subjektů neprokázala žádný účinek eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně na farmakokinetiku digoxinu, což svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát nemá vliv na transportér P-glykoprotein.

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Na základě strukturálního vztahu mezi eslikarbazepin-acetátem a tricyklickými antidepresivy je teoreticky možná interakce mezi eslikarbazepin-acetátem a IMAO.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecná rizika související s epilepsií a antiepileptiky

Bylo prokázáno, že u potomků žen s epilepsií léčených antiepileptiky je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší než jejich přibližně 3% výskyt v celkové populaci. Nejčastěji jsou hlášeny: rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Všem ženám ve fertilním věku léčeným antiepileptiky, a zejména ženám, které plánují otěhotnět nebo jsou těhotné, je nutné poskytnout odborné lékařské poučení ohledně potenciálního rizika pro plod způsobeného jak záchvaty, tak léčbou antiepileptiky. Je třeba se vyhnout náhlému přerušování léčby antiepileptiky (AE), neboť by mohlo způsobit záchvaty, jež by mohly mít závažné důsledky pro ženu i nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, preferuje se při léčbě epilepsie v těhotenství monoterapie, protože léčba větším počtem AE může být v závislosti na použitých AE spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

U dětí matek s epilepsií léčených antiepileptiky byly hlášeny poruchy vývoje nervové soustavy. Pro eslikarbazepin-acetát nejsou ohledně tohoto rizika dostupné žádné údaje.

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby eslikarbazepin-acetátem používat účinnou antikoncepci. Eslikarbazepin-acetát negativně ovlivňuje účinek perorální antikoncepce. Během léčby a po ukončení léčby až do konce stávajícího menstruačního cyklu je proto třeba používat jinou účinnou a bezpečnou antikoncepci. Ženám ve fertilním věku je nutné poskytnout poradenství ohledně používání dalších účinných metod antikoncepce. Je třeba používat nejméně jednu účinnou metodu antikoncepce (např. nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Při výběru metody antikoncepce musí být vždy posouzeny individuální okolnosti a do diskuze zapojena i pacientka.

Riziko související s eslikarbazepin-acetátem

Údaje o podávání eslikarbazepin-acetátu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly

reprodukční toxicitu (viz Fertilita, bod 5.3). Riziko pro člověka (včetně závažných vrozených malformací, poruch vývoje nervové soustavy a dalších toxických účinků na reprodukci) není známo. Eslikarbazepin-acetát lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převažuje riziko.

Pokud ženy užívající eslikarbazepin-acetát otěhotní nebo plánují otěhotnění, je nutné podávání přípravku Zebinix znovu důsledně zhodnotit. Je nutné podávat minimální účinné dávky a tam, kde je to možné, je nutné dávat přednost monoterapii alespoň po dobu prvních tří měsíců těhotenství. Pacientkám je nutné poskytnout poradenství ohledně možného zvýšeného rizika malformací a musejí mít možnost podstoupit předporodní screening.

Monitoring a prevence

Antiepileptika mohou přispívat k deficitu kyseliny listové, což může být jednou z příčin vzniku abnormality plodu. Před otěhotněním a během těhotenství se doporučuje suplementace kyselinou listovou. Vzhledem k tomu, že účinnost této suplementace není doložena, lze nabídnout specifickou předporodní diagnostiku i u žen léčených suplementací kyselinou listovou.

Novorozenci

U novorozenců byla hlášena krvácivá onemocnění způsobená antiepileptiky. Jako preventivní opatření je nutné podávání vitamínu K1 během několika posledních týdnů těhotenství a po narození.

Kojení

Není známo, zda se eslikarbazepin-acetát vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování eslikarbazepinu do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, má být během léčby eslikarbazepin-acetátem kojení přerušeno.

Fertilita

O účincích eslikarbazepin-acetátu na lidskou fertilitu nejsou známy žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly narušení fertility po léčbě eslikarbazepin-acetátem (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zebinix má malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů se mohou projevit závratě, somnolence nebo vizuální poruchy, a to zvláště po zahájení léčby. Pacienty je proto nutné informovat, že jejich fyzické a/nebo psychické schopnosti potřebné pro obsluhu a řízení strojů mohou být narušené a že se doporučuje, aby takové činnosti nevykonávali, dokud nebude zjištěno, že jejich schopnost je vykonávat není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích (přídavná léčba a monoterapie) bylo léčeno eslikarbazepin-acetátem 2 434 pacientů s parciálními záchvaty (1 983 dospělých pacientů a 451 pediatrických pacientů), přičemž byly zaznamenány nežádoucí účinky u 51 % těchto pacientů.

Nežádoucí účinky byly obvykle mírně až středně intenzivní a projevíly se především v prvních týdnech léčby eslikarbazepin-acetátem.

Rizika, která byla rozpoznána u přípravku Zebinix, jsou převážně nežádoucí účinky charakteristické pro danou třídu léčiva a jsou závislé na dávce. Nejčastější nežádoucí účinky, hlášené v placebem kontrolovaných studiích přídavné terapie u dospělých epileptiků a ve studii aktivně kontrolované monoterapie srovnávající eslikarbazepin-acetát s karbamazepinem s řízeným uvolňováním zahrnovaly závratě, somnolenci, bolest hlavy a nauzeu. Většina nežádoucích účinků byla hlášena u < 3 % subjektů v jakékoliv léčebné skupině.

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné kožní reakce (SCARS) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s eslikarbazepin-acetátem, které byly získány z klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh, jsou uvedeny v následující tabulce.

Ke klasifikaci nežádoucích účinků byly použity následující konvence: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četnosti jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky ve spojení s léčbou přípravkem Zebinix v klinických studiích a sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatrémie, snížená chuť k jídlu	Elektrolytová nerovnováha, dehydratace, hypochloremie	Syndrom podobný syndromu nepřiměřené sekrece ADH se známkami a příznaky letargie, nauzey, závratí, snížené osmolality (krevního) séra, zvracení, bolesti hlavy, stavu zmatenosti nebo s jinými neurologickými známkami a příznaky.
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Psychotická porucha, apatie, deprese, nervozita, agitovanost, podrážděnost, ADHD (hyperkinetická porucha), stav zmatenosti, výkyvy nálady, pláč, psychomotorická retardace, úzkost	

Poruchy nervového systému	Závratě, somnolence	Bolest hlavy, porucha pozornosti, tremor, ataxie, porucha rovnováhy	Abnormální koordinace, porucha paměti, amnézie, hypersomnie, sedace, afázie, dysestezie, dystonie, letargie, parosmie, mozečkový syndrom, záchvat, periferní neuropatie, nystagmus, porucha řeči, dysartrie, pocit pálení, parestezie, migréna	
Poruchy oka		Diplopie, rozmazané vidění	Poškození zraku, oscilopsie, binokulární okoohybná porucha, oční hyperémie	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Hypakuzie, tinitus	
Srdeční poruchy			Palpitace, bradykardie	
Cévní poruchy			Hypertenze (včetně hypertenzní krize), hypotenze, ortostatická hypotenze, zrudnutí, chladná akra končetin	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxe, bolest na hrudi	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení, průjem	Zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, sucho v ústech, břišní diskomfort, břišní distenze, gingivitida, melena, bolest zubů	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní porucha	

Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka	Alopecie, suchá kůže, hyperhidróza, erytém, kožní porucha, pruritus, alergická dermatitida	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), angioedém, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Myalgie, porucha kostního metabolismu, svalová slabost, bolest v končetině	
Poruchy ledvin a močových cest			Infekce močového traktu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, poruchy chůze, astenie	Malátnost, třesavka, periferní edém	
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížený krevní tlak, snížená tělesná hmotnost, zvýšený krevní tlak, snížená hladina sodíku v krvi, snížená hladina chloridu v krvi, zvýšený osteokalcin, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, zvýšené jaterní enzymy	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Toxicita léku, pád, popáleniny	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy oka a poruchy nervového systému

U pacientů konkomitantně léčených karbamazepinem a eslikarbazepin-acetátem v placebem kontrolovaných studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky: diplopie (11,4 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,4 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), abnormální koordinace (6,7 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,7 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl) a závratě (30,0 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 11,5 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), viz bod 4.5.

Interval PR

Podávání eslikarbazepin-acetátu je spojeno se zvýšením intervalu PR. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením intervalu PR (např. AV blok, synkopa, bradykardie).

Nežádoucí účinky podle třídy léčiva

Během placebem kontrolovaných studií programu léčby epilepsie eslikarbazepin-acetátem se neprojevily vzácné nežádoucí účinky, jako je útlum kostní dřeně, anafylaktické reakce, systémový lupus erythematodes nebo těžké srdeční arytmie. Byly však hlášeny u oxkarbazepinu. Proto nelze jejich výskyt při léčbě eslikarbazepin-acetátem vyloučit.

U pacientů dlouhodobě léčených strukturálně příbuznými antiepileptiky karbamazepinem a oxkarbamazepinem byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, který ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Pediatrická populace

V placebem kontrolovaných studiích na pacientech ve věku od 2 do 18 let s parciálními záchvaty (238 pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a 189 placebem) došlo u 35,7 % pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a u 19% pacientů léčených placebem k nežádoucím účinkům. Nejčastějším nežádoucím účinkem ve skupině léčené eslikarbazepin-acetátem byla diplopie (5,0 %), somnolence (8,0 %) a zvracení (4,6 %).

Profil nežádoucích účinků eslikarbazepin-acetátu je všeobecně podobný ve všech věkových skupinách. Ve věkové skupině od 6 do 11 let byla nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným u více než dvou pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem diplopie (9,5 %), somnolence (7,4 %), závratě (6,3 %), konvulze (6,3 %) a nauzea (3,2 %), ve věkové skupině od 12 do 18 let to byly somnolence (7,4 %), zvracení (4,3 %), diplopie (3,2 %) a únava (3,2 %). Bezpečnost přípravku Zebinix u dětí ve věku do 6 let dosud nebyla stanovena.

Bezpečnostní profil eslikarbazepin-acetátu byl obecně podobný mezi skupinami dospělých a pediatrických pacientů a výjimečně agitovaností (časté, 1,3 %) a bolestí břicha (časté, 2,1 %), které byly častější u dětí než u dospělých. Závratě, somnolence, vertigo, asténie, poruchy chůze, třes, ataxie, poruchy rovnováhy, rozmazané vidění, průjem, vyrážka a hyponatrémie byly méně časté u dětí než u dospělých. Alergická dermatitida (méně časté, 0,8 %) byla hlášena pouze u pediatrické populace.

Dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrické populace získané z otevřených prodloužení studie III. fáze byly ve shodě se známým bezpečnostním profilem přípravku, přičemž se neobjevily žádné závažné nálezy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky pozorované po předávkování eslikarbazepin-acetátem jsou primárně spojeny s centrálními nerovnými symptomy (např. epileptické záchvaty všeho typu, status epilepticus) a srdečními poruchami (např. srdeční arytmie). Specifické antidotum není známo. Symptomatickou a podpůrnou léčbu je nutné aplikovat dle potřeby. Metabolity eslikarbazepin-acetátu lze účinně odstranit hemodialýzou, pokud je to nutné (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Přesné mechanismy působení eslikarbazepin-acetátu nejsou známy. Elektrofyziologické studie *in vitro* však svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát i jeho metabolity stabilizují inaktivovanou fázi napětově řízených sodíkových kanálů, zabraňují tak jejich návratu do aktivované fáze, a tím brání opakované neuronální aktivitě.

Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepin-acetát a jeho aktivní metabolity zabránily vzniku záchvatů v neklinických modelech, jež predikovaly antikonvulzivní účinnost u člověka. U člověka je farmakologická aktivita eslikarbazepin-acetátu vyvolána primárně prostřednictvím aktivního metabolitu eslikarbazepinu.

Klinická účinnost

Dospělá populace

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jakožto přídatné terapie byla doložena ve čtyřech placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze III u 1 703 randomizovaných dospělých pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií, která nereagovala na léčbu jedním až třemi konkomitantními antiepileptickými léčivými přípravky. Oxkarbazepin a felbamát nebyly v těchto studiích povoleny jako konkomitantní léčivé přípravky. Eslikarbazepin-acetát byl hodnocen v dávkách 400 mg (pouze ve studiích -301 a -302), 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denně. Eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg jedenkrát denně a 1 200 mg jedenkrát denně byly při snižování frekvence záchvatů během 12týdenní udržovací léčby významně účinnější než placebo.

Podíl subjektů, u nichž došlo k ≥ 50 % snížení frekvence záchvatů ve studiích fáze III (1581 analyzovaných subjektů), činil 19,3 % u subjektů užívajících placebo, 20,8 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 400 mg, 30,5 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg a 35,3 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 1 200 mg denně.

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jako monoterapie byla prokázána v dvojitě zaslepené studii kontrolované léčivou látkou (karbamazepin s řízeným uvolňováním), do které bylo zahrnuto 815 randomizovaných dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty. Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg podávaných jednou denně. Dávky aktivního komparátoru, karbamazepinu s řízeným uvolňováním, byly 200 mg, 400 mg a 600 mg dvakrát denně. Všechny subjekty byly randomizovány k léčbě nejnižší úrovní dávky a ta byla zvyšována na další úroveň dávky pouze v případě, že se objevil epileptický záchvat. Z 815 randomizovaných pacientů bylo 401 pacientů léčeno eslikarbazepin-acetátem jednou denně [271 pacientů (67,6 %) zůstalo na dávce 800 mg, 70 pacientů (17,5 %) zůstalo na dávce 1 200 mg a 60 pacientů (15,0 %) bylo léčeno 1 600 mg]. V analýze primární účinnosti, kdy pacienti, kteří vypadli ze studie, byli považováni za non-respondéry, bylo během 26týdenního hodnotícího období 71,1 % subjektů ve skupině s eslikarbazepin-acetátem a 75,6 % ve skupině s karbamazepinem s řízeným uvolňováním klasifikováno jako bez záchvatů (průměrný rozdíl rizika -4,28 %, 95% interval spolehlivosti [-10,30, 1,74]). Léčebný účinek pozorovaný během 26týdenního hodnotícího období se udržel déle než 1 rok léčby u 64,7 % subjektů s eslikarbazepin-acetátem a u 70,3 % subjektů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním klasifikovaných jako bez záchvatů (průměrný rozdíl rizika -5,46 %, 95% interval spolehlivosti: [-11,88, 0,97]). V analýze selhání léčby (riziko záchvatu) na základě analýzy doby do příhody (Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regrese) byly Kaplanovy-Meierovy odhady rizika na konci hodnotícího období 0,06 u karbamazepinu a 0,12 u eslikarbazepin-acetátu a na konci 1. roku došlo k dalšímu zvýšení rizika na 0,11 u karbamazepinu a 0,19 u eslikarbazepin-acetátu ($p=0,0002$).

Po 1 roce byla pravděpodobnost stažení subjektů buď kvůli nežádoucím účinkům, nebo kvůli nedostatečné účinnosti 0,26 pro eslikarbazepin-acetát a 0,21 pro karbamazepin s řízeným uvolňováním.

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jako konverze na monoterapii byla vyhodnocena ve 2 dvojitě zaslepených, randomizovaných kontrolovaných studiích u 365 dospělých pacientů s parciálními záchvaty. Eslikarbazepin-acetát by testován v dávkách 1 200 mg a 1 600 mg jednou denně. Výskyty bez záchvatů v celém 10týdenním období monoterapie byly 7,6 % (1 600 mg) a 8,3 % (1 200 mg) v jedné studii a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhé studii v příslušných skupinách.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu jako přídatné terapie parciálních záchvatů u starších pacientů byla hodnocena v jedné nekontrolované studii s délkou trvání 26 týdnů, a to u 72 starších pacientů (ve věku ≥ 65 let). Údaje ukazují, že výskyt nežádoucích účinků u této populace (65,3 %) je podobný celkové populaci zařazené do dvojitě zaslepených klinických studií epilepsie (66,8 %). Nejčastějšími individuálními nežádoucími účinky byly závrať (12,5 % subjektů), somnolence (9,7 %), únava, konvulze a hyponatremie (8,3 % ve všech případech), nasofaryngitida (6,9 %) a infekce horních cest dýchacích (5,6 %). 26týdenní léčebné období dokončilo celkem 50 ze 72 subjektů hodnocení zahajujících studii, což odpovídá míře zadržení 69,4 % (viz bod 4.2, kde jsou informace o použití u starší populace). O režimu monoterapie u starší populace jsou k dispozici jen omezené údaje. Ve studii s monoterapie bylo eslikarbazepin-acetátem léčeno jen několik subjektů (N=27) ve věku nad 65 let.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost eslikarbazepin-acetátu jako přídatné terapie pro parciální záchvaty u dětí byla hodnocena v jedné studii fáze II u dětí ve věku od 6 do 16 let (N=123) a v jedné studii fáze III u dětí ve věku od 2 do 18 let (N 304). Obě studie byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované s dobou udržování 8 týdnů (studie 208) a 12 týdnů (studie 305). Studie 208 zahrnovala 2 další následná dlouhodobá otevřená prodloužení (1 rok v části II a 2 roky v části III) a studie 305 zahrnovala 4 období následného dlouhodobého otevřeného prodloužení (1 rok v části II, III a IV a 2 roky v části V). Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 20 a 30 mg/kg/den do maxima 1 200 mg/den. Cílová dávka byla 30 mg/kg/den v klinickém hodnocení 208 a 20 mg/kg/den v klinickém hodnocení 305. Dávky lze upravovat na základě tolerance a odpovědi na léčbu.

Ve dvojitě zaslepeném období studie fáze II byl průměr snížení standardizované četnosti sekundárním cílem. Průměr snížení standardizované četnosti záchvatů oproti výchozímu stavu stanovený metodou nejmenších čtverců byl podstatně vyšší ($p < 0,001$) u eslikarbazepin-acetátu (-34,8 %) v porovnání s placebem (-13,8 %). Čtyřicet dva pacientů (50,6 %) ve skupině eslikarbazepin-acetátu oproti 10 pacientům (25,0 %) ve skupině placebo byli respondéři ($\geq 50\%$ snížení standardizované četnosti záchvatů), což představovalo významný rozdíl ($p = 0,009$).

Ve dvojitě zaslepeném období fáze III studie bylo snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců u eslikarbazepin-acetátu (-18,1 % oproti výchozímu stavu) odlišné od placebo (-8,6 % oproti výchozímu stavu), nebylo však statisticky významné ($p = 0,2490$). Čtyřicet jedna pacientů (30,6 %) ve skupině eslikarbazepin acetátu oproti 40 pacientům (31,0 %) ve skupině placebo bylo respondéry ($\geq 50\%$ snížení standardizované četnosti záchvatů), což představuje nevýznamný rozdíl ($p = 0,9017$). Byly provedeny *post hoc* analýzy podskupin pro fázi III klinického hodnocení podle věkového rozvrstvení a věk od 6 let a rovněž podle dávky. U dětí od 6 let bylo respondéry 36 pacientů (35,0%) ve skupině eslikarbazepin-acetátu v porovnání s 29 pacienty (30,2%) ve skupině placebo ($p = 0,4759$) a průměrné snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců bylo vyšší ve skupině eslikarbazepin- acetátu v porovnání s placebem (-24,4 % oproti -10,5 %), rozdíl 13,9 % však nebyl statisticky významný ($p = 0,1040$). Celkem 39 % pacientů v klinickém hodnocení 305 bylo titrováno na maximální možnou dávku (30 mg/kg/den). Z nich při vyloučení pacientů ve věku do 6 let bylo respondéry 14 (48,3 %) pacientů ve skupině eslikarbazepin-acetátu a 11 (30,6 %) pacientů ve skupině placebo ($p = 0,1514$). Přestože je robustnost těchto *post-hoc* analýz podskupin omezena, údaje naznačují zvýšení velikosti účinku v závislosti na věku.

V následném 1 letém otevřeném prodloužení (část II) studie fáze III (množina ITT (s úmyslem léčit) N = 225) byla celková míra respondérů 46,7 % (trvale rostoucí od 44,9 % (týdny 1–4) do 57,5 % (týdny > 40)). Celková střední standardní frekvence záchvatů byla 6,1 (pokles z 7,0 (týdny 1–4) na 4,0 (týdny > 40)), což vedlo ke střední relativní změně ve srovnání s výchozím obdobím -46,7 %. Střední relativní změna byla větší v předchozí skupině s placebem (-51,4 %) než v předchozí skupině s eslikarbazepinem (-40,4 %). Podíl pacientů se zhoršením (zvýšení ≥ 25 %) v porovnání s výchozím obdobím byl 14,2 %.

V následných 3 otevřených prodlouženích (množina ITT (s úmyslem léčit) N = 148) byla celková míra respondérů 26,6 % při porovnání s výchozím stavem v částech III–V (tj. poslední 4 týdny v části II). Celková střední standardizovaná frekvence záchvatů byla 2,4 (což vedlo ke střední relativní změně od výchozího stavu v částech III–V -22,9 %). Celkový střední relativní pokles v části I byl větší u pacientů léčených eslikarbazepinem (-25,8 %) než u pacientů léčených placebem (-16,4 %). Celkový podíl pacientů se zhoršením (zvýšení ≥ 25 %) v porovnání s výchozím stavem v částech III–V byl 25,7 %.

Ze 183 pacientů, kteří dokončili části I a II studie, bylo 152 pacientů zařazeno do části III. Z nich 65 pacientů dostávalo eslikarbazepin a 87 pacientů dostávalo placebo během dvojité zaslepené části studie. 14 pacientů (9,2 %) dokončilo odslepenou léčbu s eslikarbazepinem během části V. Nejčastější příčinou vystoupení během kterékoliv části studie byl požadavek zadavatele (30 pacientů v části III [19,7 % pacientů, kteří vstoupili do části III]), 9 v části IV [9,6 % pacientů, kteří vstoupili do části IV] a 43 v části V [64,2 % pacientů, kteří vstoupili do části V]).

Po zvážení omezení odslepených nekontrolovaných údajů byla dlouhodobá odpověď na eslikarbazepin acetát v odslepených částech studie celkově zachována.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zebinix u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě epilepsie s výskytem parciálních záchvatů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Eslikarbazepin-acetát se ve velké míře přeměňuje na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají nižší než mez kvantifikace. Hodnoty C_{max} eslikarbazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání dávky (t_{max}). Biologickou dostupnost lze považovat za vysokou, neboť množství metabolitů vyloučených močí odpovídá více než 90 % dávky eslikarbazepin-acetátu.

Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) eslikarbazepinu podávaného perorálně v podobě rozdrcené tablety zamíchané do jablečného pyré a podávané s vodou je srovnatelná s celou tabletou.

Distribuce

Navázání eslikarbazepinu na plazmatické bílkoviny je relativně nízké (< 40 %) a není závislé na koncentraci. Studie *in vitro* ukázaly, že vazba na plazmatické bílkoviny nebyla významně ovlivněna přítomností warfarinu, diazepamu, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu. Vazba warfarinu, diazepamu, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu nebyla významně ovlivněna přítomností eslikarbazepinu.

Biotransformace

Eslikarbazepin-acetát je rychle a ve velké míře biologicky transformován na svůj hlavní aktivní metabolit eslikarbazepin hydrolytickým metabolismem „first-pass“. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo za 4 až 5 dnů při podávání jedenkrát denně, což odpovídá efektivnímu poločasu v řádu 20 - 24 h. Ve studiích zdravých subjektů a dospělých pacientů s epilepsií byl zřejmý poločas eslikarbazepinu 10 - 20 h u zdravých subjektů a 13 - 20 h u dospělých pacientů s epilepsií. Méně

významné metabolity v plazmě jsou R-likarbazepin a oxkarbazepin, u nichž bylo doloženo, že jsou aktivní, a konjugáty kyseliny glukuronové s eslikarbazepin-acetátem, eslikarbazepinem, R-likarbazepinem a oxkarbazepinem.

Eslikarbazepin-acetát neovlivňuje svůj vlastní metabolismus ani clearance.

Eslikarbazepin je slabým induktorem CYP3A4 a má inhibiční vlastnosti s ohledem na CYP2C19 (jak je uvedeno v bodu 4.5).

Ve studiích s eslikarbazepinem na čerstvých lidských hepatocytech byla zjištěna mírná indukce glukuronidace zprostředkované UGT1A1.

Eliminace

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí, a to v nezměněné formě a ve formě glukuronidového konjugátu. Celkem eslikarbazepin a jeho glukuronid odpovídají za více než 90 % celkových metabolitů vyloučených v moči, z nichž jsou zhruba dvě třetiny vyloučeny v nezměněné formě a jedna třetina jako glukuronidový konjugát.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u zdravých subjektů i pacientů je lineární a v rozmezí 400 - 1 200 mg úměrná dávce.

Starší pacienti (od 65 let)

Farmakokinetický profil eslikarbazepin-acetátu u starších pacientů s clearance kreatininu > 60 ml/min není ovlivněn (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí. Studie dospělých pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce ledvin dokázala, že clearance je závislá na renální funkci. Během léčby přípravkem Zebinix se doporučuje úprava dávkování u pacientů, dospělých a dětí od 6 let, jejichž clearance kreatininu je < 60 ml/min (viz bod 4.2).

U dětí od 2 do 6 let se užívání eslikarbazepin-acetátu nedoporučuje. V tomto věku vlastní aktivita procesu eliminace dosud nedosáhla vyspělosti.

Hemodialýza odstraňuje metabolity eslikarbazepin-acetátu z plazmy.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika a metabolismus eslikarbazepin-acetátu po podání vícenásobných perorálních dávek byly hodnoceny u zdravých subjektů a pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. Středně závažná porucha funkce jater neměla na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2). Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena.

Pohlaví

Studie na zdravých subjektech a pacientech doložily, že pohlaví nemá na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv.

Pediatrická populace

Eslikarbazepin-acetát vykázal podobně jako u dospělých extenzivní konverzi na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají pod limitem kvantifikace. C_{max} eslikarbazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání (t_{max}). Bylo prokázáno, že tělesná hmotnost má vliv na objem distribuce a clearance. Dále pak nelze vyloučit roli věku nezávisle na hmotnosti na clearance eslikarbazepin-acetátu, zejména pro nejmladší věkovou skupinu (2-6 let).

Děti ve věku do 6 let

Populační farmakokinetika naznačuje, že v podskupině dětí ve věku od 2 do 6 let jsou potřebné dávky 27,5 mg/kg/den a 40 mg/kg/den k dosažení expozic, které jsou ekvivalentní terapeutickým dávkám 20 a 30 mg/kg/den u dětí ve věku od 6 let.

Děti ve věku od 6 let

Populační farmakokinetika rovněž naznačuje, že srovnatelná expozice eslikarbazepinu je pozorována mezi 20 a 30 mg/kg/den u dětí od 6 let a u dospělých s 800 a 1 200 mg eslikarbamazepin-acetátu jednou denně (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky zaznamenané ve studiích na zvířatech se projevily při expozičních limitech znatelně nižších než jsou klinické expoziční limity eslikarbazepinu (hlavního a farmakologicky aktivního metabolitu eslikarbazepin-acetátu). Bezpečné rozmezí na základě komparativní expozice tedy nebylo stanoveno.

Důkazy o nefrotoxicitě byly zjištěny ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkanů, ale nebyly zjištěny ve studiích na myších a psech, a odpovídají exacerbaci spontánní chronické progresivní nefropatie u tohoto druhu.

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u myší a potkanů byla zjištěna centrilobulární hypertrofie jater a ve studii kancerogenity na myších byl zjištěn zvýšený výskyt nádorů jater; tato zjištění odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který u pacientů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát, nebyl zaznamenán.

Studie na juvenilních zvířatech

Ve studiích opakovaných dávek na juvenilních psech byl profil toxicity srovnatelný s profilem toxicity pozorovaným u dospělých zvířat. V 10měsíční studii byl pozorován pokles obsahu minerálů v kostech, povrchu kostí a/nebo minerální hustoty kostí v bederních obratlích a/nebo femuru při vysokých dávkách u samic zvířat při hladinách expozice nižších než hladiny klinické expozice eslikarbazepinu u dětí.

Studie genotoxicity eslikarbazepin-acetátu nenaznačují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Narušení fertility bylo pozorováno u samic potkanů. Poklesy v implantacích a živých embryích pozorované ve studii fertility myší mohou také naznačovat účinky na ženskou fertilitu, počet žlutých tělísek však nebyl vyhodnocován. Eslikarbazepin-acetát nebyl teratogenní u potkanů a králíků, avšak navodil skeletální abnormality u myší. Opoždění osifikace, snížení fetální hmotnosti a zvýšení výskytu méně závažných skeletálních a viscerálních abnormalit bylo pozorováno při maternálních toxických dávkách ve studiích embryotoxicity u myší, potkanů a králíků. Opoždění v pohlavním vývoji generace F1 bylo pozorováno v perinatálních a postnatálních studiích na myších a potkanech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon (K 29-32)
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al nebo Al/PVC blistry vložené do papírových krabiček obsahujících 20, 30, 60 nebo 90 tablet a ve vícečetných baleních obsahujících 180 (2 balení po 90) tablet.

HDPE lahvičky s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem v papírové krabičce, obsahujících 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. dubna 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 22. ledna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zebinix 50 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje eslicarbazepini acetat 50 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 2,0 mg methylparabenu (E218) a přibližně 0,00001 mg siřičitanů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze.

Téměř bílá až bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zebinix je indikován jako:

- monoterapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospělých s nově diagnostikovanou epilepsi;
- přídatná léčba u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Zebinix může být užíván jako monoterapie nebo se přidávat ke stávající antikonvulzivní terapii. Doporučená počáteční dávka je 400 mg jedenkrát denně. Po uplynutí jednoho nebo dvou týdnů má být zvýšena na 800 mg jedenkrát denně. Na základě individuální odpovědi lze dávku zvýšit až na 1 200 mg jedenkrát denně. Někteří pacienti v režimu monoterapie mohou mít prospěch z dávky 1 600 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Speciální populace

Starší pacienti (od 65 let)

U starších pacientů není zapotřebí dávku upravovat za předpokladu, že funkce ledvin není narušena. Protože jsou u starších pacientů k dispozici jen velmi omezené údaje o režimu monoterapie 1 600 mg, tato dávka se pro uvedenou populaci nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

Při léčbě dospělých pacientů a dětí od 6 let s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat opatrně a dávkování je nutné upravit podle clearance kreatininu (CL_{CR}) následujícím způsobem:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: úprava dávkování není nutná.
- $CL_{CR} 30 - 60$ ml/min: počáteční dávka 200 mg (nebo 5 mg u dětí od 6 let) jednou denně nebo 400 mg (nebo 10 mg u dětí starších než 6 let) jednou za dva dny po dobu 2 týdnů a poté jednou

denně dávka 400 mg (nebo 10 mg/kg u dětí od 6 let). Na základě individuální odpovědi však může být dávka zvýšena.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: použití se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena (viz body 4.4 a 5.2) a podávání těmto pacientům se proto nedoporučuje.

Pediatrická populace

Děti od 6 let

Doporučená počáteční dávka je 10 mg/kg/den jednou denně, Dávkování je třeba zvyšovat v týdenních nebo dvoutýdenních přírůstcích 10 mg/kg/den do 30 mg/kg/den na základě individuální odpovědi. Maximální dávka je 1 200 mg jednou denně (viz bod 5.1).

Děti s tělesnou hmotností ≥ 60 kg

Dětem s tělesnou hmotností od 60 kg je třeba podávat stejnou dávku jako dospělým.

Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu u dětí ve věku do 6 let nebyla dosud stanovena. Údaje, které jsou v současné době k dispozici, jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze však učinit žádná doporučení pro dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Zebinix lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Přechod na jinou formu přípravku

Na základě srovnatelných údajů o biologické dostupnosti tablet a suspenze je možné převezt pacienta z jedné lékové formy přípravku na druhou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty karboxamidu (např. karbamazepin, oxkarbazepin) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u eslikarbazepin-acetátu. Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, mají vyhledat lékařskou pomoc.

Poruchy nervového systému

Eslikarbazepin-acetát byl spojen s některými nežádoucími účinky na centrální nervovou soustavu, jako jsou závratě a somnolence, jež by mohly zvýšit výskyt náhodných úrazů.

Další upozornění a opatření pro použití

Má-li být podávání přípravku Zebinix ukončeno, doporučuje se postupné vysazení, aby se minimalizovala možnost zvýšené frekvence záchvatů.

Kožní reakce

Vyrážka se jako nežádoucí účinek projevila u 1,2 % celkové populace léčené přípravkem Zebinix v klinických studiích u epileptických pacientů. U pacientů užívajících přípravek Zebinix byl hlášen výskyt kopřivky a angioedému. Angioedém v kontextu hypersenzitivity / anafylaktické reakce ve spojení s laryngeálním edémem může být smrtelný. Pokud se projeví příznaky nebo symptomy hypersenzitivity, musí být užívání eslikarbazepin-acetátu okamžitě přerušeno a je nutné zahájit alternativní léčbu.

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné kožní reakce (SCARS) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo smrtelné. V době předepisování je nutno pacienty informovat o známkách a příznacích a pečlivě je sledovat s ohledem na kožní reakce. Pokud známky a příznaky naznačují, že k těmto reakcím dochází, je nutné přípravek Zebinix neprodleně vysadit a zvážit alternativní léčbu (jak to bude vhodné). Pokud se u pacientů takovéto reakce objeví, léčba přípravkem Zebinix se u těchto pacientů nesmí nikdy znovu zahájit.

Alela HLA-B* 1502 - u osob čínského (Han) a thajského původu a u dalších asijských populací

Bylo dokázáno, že přítomnost alely HLA-B*1502 u jedinců čínského (národnost Han) a thajského původu léčených karbamazepinem je silně spojená s rizikem výskytu Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS). Chemická struktura eslikarbazepin-acetátu je podobná struktuře karbamazepinu, a je proto možné, že pacienti, kteří mají alelu HLA-B*1502, mohou být rovněž ohroženi SJS po léčbě eslikarbazepin-acetátem. Prevalence alely HLA-B*1502 je u osob čínského (Han) a thajského původu přibližně 10 %. Pokud je to možné, mají být tyto jedinci vyšetřeni na přítomnost výše uvedené alely před zahájením léčby karbamazepinem nebo chemicky příbuznými léčivými látkami. Pokud budou testy u pacientů těchto etnik na přítomnost alely HLA-B*1502 pozitivní, bude možné zvážit použití eslikarbazepin-acetátu, pokud se má za to, že přínos převažuje nad riziky.

Vzhledem k prevalenci této alely u jiných asijských populací (například nad 15 % na Filipínách a v Malajsii) lze zvážit genetické testování na přítomnost alely HLA-B*1502 i u jiných rizikových populací.

Alela HLA-A*3101 – evropská a japonská populace

Existující údaje naznačují, že přítomnost alely HLA-A*3101 je spojena se zvýšeným rizikem karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) nebo méně závažné akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a makulopapulózní vyrážky u Evropanů a Japonců.

Frekvence výskytu alely HLA-A*3101 se mezi etnickými populacemi značně liší. V evropské populaci má alela HLA-A*3101 prevalenci 2-5 % a v japonské populaci kolem 10 %.

Přítomnost alely HLA-A*3101 může zvýšit riziko karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků (většinou méně závažných) z 5,0 % v běžné populaci na 26,0 % u subjektů evropského původu, zatímco její absence může riziko snížit z 5,0 % na 3,8 %.

K dispozici nejsou dostatečná data, která by podporovala doporučení screeningu alely HLA-A*3101 před zahájením léčby karbamazepinem.

Pokud je o pacientech evropského nebo japonského původu známo, že jsou pozitivní na přítomnost alely HLA-A*3101, může se použití karbamazepinu nebo jemu chemicky podobných sloučenin zvážit v případech, kdy benefit převažuje nad riziky.

Hyponatrémie

Hyponatrémie byla jako nežádoucí účinek zaznamenána u 1,5 % pacientů léčených přípravkem Zebinix. Hyponatrémie je ve většině případů asymptomatická, může však být doprovázena klinickými symptomy, jako je zhoršení záchvatů, zmatenost nebo snížené vědomí. Četnost hyponatrémie se zvyšovala se zvyšující se dávkou eslikarbazepin-acetátu. U pacientů s již existujícím renálním onemocněním způsobujícím hyponatrémii nebo u pacientů konkomitantně léčených léčivými přípravky, jejichž podávání může způsobit hyponatrémii (např. diuretika, desmopresin, karbamazepin), je nutné před léčbou a během léčby eslikarbazepin-acetátem vyšetřit hladinu sodíku v séru. Hladiny sodíku v séru je též nutné stanovit, pokud se projeví klinické příznaky hyponatrémie. Kromě toho je též nutné stanovit hladiny sodíku při běžném laboratorním vyšetření. Pokud se projeví klinicky relevantní hyponatrémie, je nutné užívání eslikarbazepin-acetátu přerušit.

PR interval

V klinických studiích s eslikarbazepin-acetátem bylo zjištěno prodloužení intervalu PR. U pacientů postižených onemocněním (např. nízká hladina tyroxinu, abnormality převodního systému srdečního) nebo u pacientů konkomitantně užívajících léčivé přípravky, u nichž je známo, že souvisejí s prodloužením PR, je nutné zachovávat opatrnost.

Porucha funkce ledvin

Při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat opatrně a je nutné upravit dávku podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). U pacientů s $CL_{CR} < 30$ ml/min se podávání nedoporučuje, neboť nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že klinické údaje jsou omezené u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater a farmakokinetické a klinické údaje pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici, je nutné přípravek eslikarbazepin-acetát používat opatrně u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

Zebinix perorální suspenze obsahuje methylparaben (E218), který může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné) a siřičitany, které mohou ve vzácných případech způsobit těžké alergické reakce a bronchospasmus.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakce byly provedeny pouze u dospělých.

Eslikarbazepin-acetát se rozsáhle přeměňuje na eslikarbazepin, jenž je odbouráván především glukuronidací. *In vitro* je eslikarbazepin slabým induktorem CYP3A4 a UDP-glukuronyltransferáz. *In vivo* vykazoval eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je metabolizace CYP3A4 (např. simvastatin). Proto může být zapotřebí zvýšení dávky léčivých přípravků, které jsou převážně metabolizovány CYP3A4, pokud jsou užívány současně s eslikarbazepin-acetátem. *In vivo* může mít eslikarbazepin indukční účinek na metabolismus léčivých přípravků, jejichž hlavním způsobem odbourávání je konjugace pomocí UDP-glukuronyltransferáz. Při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Zebinix nebo změně dávky může dosažení nové úrovně enzymové aktivity trvat 2 až 3 týdny. Toto opoždění musí být vzato v úvahu, když je Zebinix podáván bezprostředně před jinými léčivými přípravky, jejichž užívání společně s ním vyžaduje úpravu dávky, nebo společně s těmito léky. Eslikarbazepin má inhibiční účinek na CYP2C19. Současné podávání vysokých dávek eslikarbazepin-acetátu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány především CYP2C19 (např. fenytoin), tedy může způsobit interakce.

Interakce s dalšími antiepileptiky

Karbamazepin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 800 mg jedenkrát denně a karbamazepinu v dávce 400 mg dvakrát denně za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu průměrně o 32 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí glukuronidace. Nebyla zjištěna žádná změna v expozici karbamazepinu nebo jeho metabolitu epoxy-karbamazepinu. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu, pokud se užívá současně s karbamazepinem. Výsledky ze studií na pacientech prokázaly, že konkomitantní léčba zvyšovala riziko následujících nežádoucích účinků: diplopie, abnormální koordinace a závratě. Nelze vyloučit riziko vzrůstu dalších specifických nežádoucích účinků způsobených současným podáváním karbamazepinu a eslikarbazepin-acetátu.

Fenytoin

Ve studii na zdravých subjektech mělo konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně a fenytoinu za následek snížení expozice aktivnímu metabolitu eslikarbazepinu, průměrně o 31 – 33 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí glukuronidace, a zvýšení expozice fenytoinu průměrně o 31 – 35 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno inhibicí CYP2C19. Na základě individuální odpovědi může být nutné zvýšení dávky eslikarbazepin-acetátu a snížení dávky fenytoinu.

Lamotrigin

Hlavní metabolickou dráhou eslikarbazepinu i lamotriginu je glukuronidace, a proto lze očekávat interakci. Studie u zdravých subjektů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát v množství 1 200 mg jedenkrát denně, prokázala nepatrnou průměrnou farmakokinetickou interakci (expozice lamotriginu poklesla o 15 %) mezi eslikarbazepin-acetátem a lamotriginem, a proto není nutná úprava dávky. V důsledku variability mezi jednotlivci však může být účinek u některých osob klinicky relevantní.

Topiramát

Ve studii na zdravých subjektech bylo dokázáno, že konkomitantní podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně a topiramátu nezpůsobilo žádnou významnou změnu v expozici eslikarbazepinu, ale způsobilo 18% pokles expozice topiramátu, který byl s nejvyšší pravděpodobností způsoben sníženou biologickou dostupností topiramátu. Není nutná úprava dávkování.

Valproát a levetiracetam

Analýza populační farmakokinetiky studií fáze III u dospělých epileptických pacientů naznačila, že konkomitantní podávání s valproátem nebo levetiracetamem neovlivňuje expozici eslikarbazepinu, ale nebylo to ověřeno klasickými studiemi interakcí.

Oxkarbazepin

Konkomitantní užívání eslikarbazepin-acetátu s oxkarbazepinem se nedoporučuje, protože může vyvolat nadměrnou expozici aktivním metabolitům.

Další léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva

Při podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně subjektům ženského pohlaví užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci bylo doloženo průměrné snížení systémové expozice levonorgestrelu o 37 % a ethinylestradiolu o 42 %, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí CYP3A4. Ženy schopné otěhotnět proto musejí během léčby přípravkem Zebinix používat odpovídající antikoncepci, a to až do konce menstruačního cyklu po ukončení léčby (viz bod 4.6).

Simvastatin

Studie na zdravých subjektech prokázala snížení systémové expozice simvastatinu průměrně o 50 % při konkomitantním podávání s eslikarbazepin-acetátem v dávce 800 mg jedenkrát denně, jež bylo s nejvyšší pravděpodobností způsobeno indukcí CYP3A4. Může být zapotřebí zvýšení dávky simvastatinu, pokud je užíván současně s eslikarbazepin-acetátem.

Rosuvastatin

Došlo k průměrnému poklesu systémové expozice o 36 - 39 % u zdravých subjektů při společném podávání s 1 200 mg eslikarbazepin-acetátu jednou denně. Mechanismus tohoto snížení není znám, ale mohl by být způsoben narušením aktivity transportéru pro rosuvastatin samotný nebo v kombinaci s indukci jeho metabolismu. Protože vztah mezi expozicí a účinností léčiva je nejasný, doporučuje se sledovat odezvu na terapii (např. hladiny cholesterolu).

Warfarin

Při současném podávání eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně s warfarinem bylo doloženo malé (23 %), avšak statisticky významné, snížení expozice S-warfarinu. Nebyl zjištěn žádný účinek na farmakokinetiku R-warfarinu ani na koagulaci. V důsledku variability interakce u jednotlivých osob je nutné věnovat zvláštní pozornost monitorování INR během prvních týdnů po zahájení nebo ukončení konkomitantní léčby warfarinem a eslikarbazepin-acetátem.

Digoxin

Studie zdravých subjektů neprokázala žádný účinek eslikarbazepin-acetátu v dávce 1 200 mg jedenkrát denně na farmakokinetiku digoxinu, což svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát nemá vliv na transportér P-glykoprotein.

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Na základě strukturálního vztahu mezi eslikarbazepin-acetátem a tricycklickými antidepresivy je teoreticky možná interakce mezi eslikarbazepin-acetátem a IMAO.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecná rizika související s epilepsií a antiepileptiky

Bylo prokázáno, že u potomků žen s epilepsií léčených antiepileptiky je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší než jejich přibližně 3% výskyt v celkové populaci. Nejčastěji jsou hlášeny: rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Všem ženám ve fertilním věku léčeným antiepileptiky, a zejména ženám, které plánují otěhotnět nebo jsou těhotné, je nutné poskytnout odborné lékařské poučení ohledně potenciálního rizika pro plod způsobeného jak záchvaty, tak léčbou antiepileptiky. Je třeba se vyhnout náhlému přerušování léčby antiepileptiky (AE), neboť by mohlo způsobit záchvaty, jež by mohly mít závažné důsledky pro ženu i nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, preferuje se při léčbě epilepsie v těhotenství monoterapie, protože léčba větším počtem AE může být v závislosti na použitých AE spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

U dětí matek s epilepsií léčených antiepileptiky byly hlášeny poruchy vývoje nervové soustavy. Pro eslikarbazepin-acetát nejsou ohledně tohoto rizika dostupné žádné údaje.

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby eslikarbazepin-acetátem používat účinnou antikoncepci. Eslikarbazepin-acetát negativně ovlivňuje účinek perorální antikoncepce. Během léčby a po ukončení léčby až do konce stávajícího menstruačního cyklu je proto třeba používat jinou účinnou a bezpečnou antikoncepci. Ženám ve fertilním věku je nutné poskytnout poradenství ohledně používání dalších účinných metod antikoncepce. Je třeba používat nejméně jednu účinnou metodu antikoncepce (např. nitroděložní tělíčko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Při výběru metody antikoncepce musí být vždy posouzeny individuální okolnosti a do diskuze zapojena i pacientka.

Riziko související s eslikarbazepin-acetátem

Údaje o podávání eslikarbazepin-acetátu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz Fertilita, bod 5.3). Riziko pro člověka (včetně závažných vrozených malformací, poruch vývoje nervové soustavy a dalších toxických účinků na reprodukci) není známo. Eslikarbazepin-acetát lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převažuje riziko.

Pokud ženy užívající eslikarbazepin-acetát otěhotní nebo plánují otěhotnění, je nutné podávání přípravku Zebinix znovu důsledně zhodnotit. Je nutné podávat minimální účinné dávky a tam, kde je to možné, je nutné dávat přednost monoterapii alespoň po dobu prvních tří měsíců těhotenství. Pacientkám je nutné poskytnout poradenství ohledně možného zvýšeného rizika malformací a musejí mít možnost podstoupit předporodní screening.

Monitoring a prevence

Antiepileptika mohou přispívat k deficitu kyseliny listové, což může být jednou z příčin vzniku abnormality plodu. Před otěhotněním a během těhotenství se doporučuje suplementace kyselinou listovou. Vzhledem k tomu, že účinnost této suplementace není doložena, lze nabídnout specifickou předporodní diagnostiku i u žen léčených suplementací kyselinou listovou.

Novorozenci

U novorozenců byla hlášena krvácivá onemocnění způsobená antiepileptiky. Jako preventivní opatření je nutné podávání vitamínu K1 během několika posledních týdnů těhotenství a po narození.

Kojení

Není známo, zda se eslikarbazepin-acetát vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování eslikarbazepinu do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, má být během léčby eslikarbazepin-acetátem kojení přerušeno.

Fertilita

O účincích eslikarbazepin-acetátu na lidskou fertilitu nejsou známy žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly narušení fertility po léčbě eslikarbazepin-acetátem (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zebinix má malý až mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů se mohou projevit závratě, somnolence nebo vizuální poruchy, a to zvláště po zahájení léčby. Pacienty je proto nutné informovat, že jejich fyzické a/nebo psychické schopnosti potřebné pro obsluhu a řízení strojů mohou být narušené a že se doporučuje, aby takové činnosti nevykonávali, dokud nebude zjištěno, že jejich schopnost je vykonávat není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích (přidatná léčba a monoterapie) bylo léčeno eslikarbazepin-acetátem 2 434 pacientů s parciálními záchvaty (1 983 dospělých pacientů a 451 pediatrických pacientů), přičemž byly zaznamenány nežádoucí účinky u 51 % těchto pacientů.

Nežádoucí účinky byly obvykle mírně až středně intenzivní a projevíly se především v prvních týdnech léčby eslikarbazepin-acetátem.

Rizika, která byla rozpoznána u přípravku Zebinix, jsou převážně nežádoucí účinky charakteristické pro danou třídu léčiva a jsou závislé na dávce. Nejčastější nežádoucí účinky, hlášené v placebem kontrolovaných studiích přidatné terapie u dospělých epileptiků a ve studii aktivně kontrolované monoterapie srovnávající eslikarbazepin-acetát s karbamazepinem s řízeným uvolňováním zahrnovaly závratě, somnolenci, bolest hlavy a nauzeu. Většina nežádoucích účinků byla hlášena u < 3 % subjektů v jakékoliv léčebné skupině.

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné kožní reakce (SCARS) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s eslikarbazepin-acetátem, které byly získány z klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh, jsou uvedeny v následující tabulce.

Ke klasifikaci nežádoucích účinků byly použity následující konvence: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četnosti jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky ve spojení s léčbou přípravkem Zebinix v klinických studiích a sledování po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	Trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatrémie, snížená chuť k jídlu	Elektrolytová nerovnováha, dehydratace, hypochloremie	Syndrom podobný syndromu nepřiměřené sekrece ADH se známkami a příznaky letargie, nauzey, závratí, snížené osmolality (krevního) séra, zvracení, bolesti hlavy, stavu zmatenosti nebo s jinými neurologickým i známkami a příznaky.

Psychiatrické poruchy		Insomnie	Psychotická porucha, apatie, deprese, nervozita, agitovanost, podrážděnost, ADHD (hyperkinetická porucha), stav zmatenosti, výkyvy nálady, pláč, psychomotorická retardace, úzkost	
Poruchy nervového systému	Závratě, somnolence	Bolest hlavy, porucha pozornosti, tremor, ataxie, porucha rovnováhy	Abnormální koordinace, porucha paměti, amnézie, hypersomnie, sedace, afázie, dysestezie, dystonie, letargie, parosmie, mozečkový syndrom, záchvat, periferní neuropatie, nystagmus, porucha řeči, dysartrie, pocit pálení, parestezie, migréna	
Poruchy oka		Diplopie, rozmazané vidění	Poškození zraku, oscilopsie, binokulární okohybná porucha, oční hyperémie	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Hypakuzie, tinitus	
Srdeční poruchy			Palpitace, bradykardie	
Cévní poruchy			Hypertenze (včetně hypertenzní krize), hypotenze, ortostatická hypotenze, zrudnutí, chladná akra končetin	

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxe, bolest na hrudi	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení, průjem	Zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, sucho v ústech, břišní diskomfort, břišní distenze, gingivitida, melena, bolest zubů	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní porucha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Alopecie, suchá kůže, hyperhidróza, erytém, kožní porucha, pruritus, alergická dermatitida	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), angioedém, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Myalgie, porucha kostního metabolismu, svalová slabost, bolest v končetině	
Poruchy ledvin a močových cest			Infekce močového traktu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, poruchy chůze, astenie	Malátnost, třesavka, periferní edém	

Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížený krevní tlak, snížená tělesná hmotnost, zvýšený krevní tlak, snížená hladina sodíku v krvi, snížená hladina chloridu v krvi, zvýšený osteokalcin, snížený hematokrit, snížený hemoglobin, zvýšené jaterní enzymy	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Toxicita léku, pád, popáleniny	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy oka a poruchy nervového systému

U pacientů konkomitantně léčených karbamazepinem a eslikarbazepin-acetátem v placebem kontrolovaných studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky: diplopie (11,4 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,4 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), abnormální koordinace (6,7 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 2,7 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl) a závratě (30,0 % subjektů, jimž byl konkomitantně podáván karbamazepin, 11,5 % subjektů, jimž karbamazepin konkomitantně podáván nebyl), viz bod 4.5.

Interval PR

Podávání eslikarbazepin-acetátu je spojeno se zvýšením intervalu PR. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky související s prodloužením intervalu PR (např. AV blok, synkopa, bradykardie).

Nežádoucí účinky podle třídy léčiva

Během placebem kontrolovaných studií programu léčby epilepsie eslikarbazepin-acetátem se neprojevily vzácné nežádoucí účinky, jako je útlum kostní dřene, anafylaktické reakce, systémový lupus erythematodes nebo těžké srdeční arytmie. Byly však hlášeny u oxkarbazepinu. Proto nelze jejich výskyt při léčbě eslikarbazepin-acetátem vyloučit.

U pacientů dlouhodobě léčených strukturálně příbuznými antiepileptiky karbamazepinem a oxkarbamazepinem byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, který ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Pediatrická populace

V placebem kontrolovaných studiích na pacientech ve věku od 2 do 18 let s parciálními záchvaty (238 pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a 189 placebem) došlo u 35,7 % pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem a u 19 % pacientů léčených placebem k nežádoucím účinkům. Nejčastějším nežádoucím účinkem ve skupině léčené eslikarbazepin-acetátem byla diplopie (5,0 %), somnolence (8,0 %) a zvracení (4,6 %).

Profil nežádoucích účinků eslikarbazepin-acetátu je všeobecně podobný ve všech věkových skupinách. Ve věkové skupině od 6 do 11 let byla nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným u více než dvou pacientů léčených eslikarbazepin-acetátem diplopie (9,5 %), somnolence (7,4 %),

závratě (6,3 %), konvulze (6,3 %) a nauzea (3,2 %), ve věkové skupině od 12 do 18 let to byly somnolence (7,4 %), zvracení (4,3 %), diplopie (3,2 %) a únava (3,2 %). Bezpečnost přípravku Zebinix u dětí ve věku do 6 let dosud nebyla stanovena.

Bezpečnostní profil eslikarbazepin-acetátu byl obecně podobný mezi skupinami dospělých a pediatrických pacientů a výjinkou agitovanosti (časté, 1,3 %) a bolesti břicha (časté, 2,1 %), které byly častější u dětí než u dospělých. Závratě, somnolence, vertigo, asténie, poruchy chůze, třes, ataxie, poruchy rovnováhy, rozmazané vidění, průjem, vyrážka a hyponatrémie byly méně časté u dětí než u dospělých. Alergická dermatitida (méně časté, 0,8 %) byla hlášena pouze u pediatrické populace.

Dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrické populace získané z otevřených prodloužení studie III. fáze byly ve shodě se známým bezpečnostním profilem přípravku, přičemž se neobjevily žádné závažné nálezy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky pozorované po předávkování eslikarbazepin- acetátem jsou primárně spojeny s centrálními nerovnými symptomy (např. epileptické záchvaty všeho typů, status epilepticus) a srdečními poruchami (např. srdeční arytmie). Specifické antidotum není známo. Symptomatickou a podpůrnou léčbu je nutné aplikovat dle potřeby. Metabolity eslikarbazepin-acetátu lze účinně odstranit hemodialýzou, pokud je to nutné (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Přesné mechanismy působení eslikarbazepin-acetátu nejsou známy. Elektrofyziologické studie *in vitro* však svědčí o tom, že eslikarbazepin-acetát i jeho metabolity stabilizují inaktivovanou fázi napětově řízených sodíkových kanálů, zabraňují tak jejich návratu do aktivované fáze, a tím brání opakované neuronální aktivitě.

Farmakodynamické účinky

Eslikarbazepin-acetát a jeho aktivní metabolity zabránily vzniku záchvatů v neklinických modelech, jež predikovaly antikonvulzivní účinnost u člověka. U člověka je farmakologická aktivita eslikarbazepin-acetátu vyvolána primárně prostřednictvím aktivního metabolitu eslikarbazepinu.

Klinická účinnost

Dospělá populace

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jakožto přídatné terapie byla doložena ve čtyřech placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze III u 1 703 randomizovaných dospělých pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií, která nereagovala na léčbu jedním až třemi konkomitantními antiepileptickými léčivými přípravky. Oxkarbazepin a felbamát nebyly v těchto studiích povoleny jako konkomitantní léčivé přípravky. Eslikarbazepin-acetát byl hodnocen v dávkách 400 mg (pouze ve

studiích -301 a -302), 800 mg a 1 200 mg jedenkrát denně. Eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg jedenkrát denně a 1 200 mg jedenkrát denně byly při snižování frekvence záchvatů během 12týdenní udržovací léčby významně účinnější než placebo.

Podíl subjektů, u nichž došlo k $\geq 50\%$ snížení frekvence záchvatů ve studiích fáze III (1581 analyzovaných subjektů), činil 19,3 % u subjektů užívajících placebo, 20,8 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 400 mg, 30,5 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 800 mg a 35,3 % u subjektů užívajících eslikarbazepin-acetát v dávce 1 200 mg denně.

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jako monoterapie byla prokázána v dvojité zaslepené studii kontrolované léčivou látkou (karbamazepin s řízeným uvolňováním), do které bylo zahrnuto 815 randomizovaných dospělých pacientů s nově diagnostikovanými parciálními záchvaty. Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg podávaných jednou denně. Dávky aktivního komparátoru, karbamazepinu s řízeným uvolňováním, byly 200 mg, 400 mg a 600 mg dvakrát denně. Všechny subjekty byly randomizovány k léčbě nejnižší úrovní dávky a ta byla zvyšována na další úroveň dávky pouze v případě, že se objevil epileptický záchvat. Z 815 randomizovaných pacientů bylo 401 pacientů léčeno eslikarbazepin-acetátem jednou denně [271 pacientů (67,6 %) zůstalo na dávce 800 mg, 70 pacientů (17,5 %) zůstalo na dávce 1 200 mg a 60 pacientů (15,0 %) bylo léčeno 1 600 mg]. V analýze primární účinnosti, kdy pacienti, kteří vypadli ze studie, byli považováni za non-respondéry, bylo během 26týdenního hodnotícího období 71,1 % subjektů ve skupině s eslikarbazepin-acetátem a 75,6 % ve skupině s karbamazepinem s řízeným uvolňováním klasifikováno jako bez záchvatů (průměrný rozdíl rizika -4,28 %, 95% interval spolehlivosti [-10,30, 1,74]). Léčebný účinek pozorovaný během 26týdenního hodnotícího období se udržel déle než 1 rok léčby u 64,7 % subjektů s eslikarbazepin-acetátem a u 70,3 % subjektů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním klasifikovaných jako bez záchvatů (průměrný rozdíl rizika -5,46 %, 95% interval spolehlivosti: [-11,88, 0,97]). V analýze selhání léčby (riziko záchvatu) na základě analýzy doby do příhody (Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regrese) byly Kaplanovy-Meierovy odhady rizika na konci hodnotícího období 0,06 u karbamazepinu a 0,12 u eslikarbazepin-acetátu a na konci 1. roku došlo k dalšímu zvýšení rizika na 0,11 u karbamazepinu a 0,19 u eslikarbazepin-acetátu ($p=0,0002$).

Po 1 roce byla pravděpodobnost stažení subjektů buď kvůli nežádoucím účinkům, nebo kvůli nedostatečné účinnosti 0,26 pro eslikarbazepin-acetát a 0,21 pro karbamazepin s řízeným uvolňováním.

Účinnost eslikarbazepin-acetátu jako konverze na monoterapii byla vyhodnocena ve 2 dvojité zaslepených, randomizovaných kontrolovaných studiích u 365 dospělých pacientů s parciálními záchvaty. Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 1 200 mg a 1 600 mg jednou denně. Výskyty bez záchvatů v celém 10týdenním období monoterapie byly 7,6 % (1 600 mg) a 8,3 % (1 200 mg) v jedné studii a 10,0 % (1 600 mg) a 7,4 % (1 200 mg) v druhé studii v příslušných skupinách.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost eslikarbazepin-acetátu jako přídatné terapie parciálních záchvatů u starších pacientů byla hodnocena v jedné nekontrolované studii s délkou trvání 26 týdnů, a to u 72 starších pacientů (ve věku ≥ 65 let). Údaje ukazují, že výskyt nežádoucích účinků u této populace (65,3 %) je podobný celkové populaci zařazené do dvojité zaslepených klinických studií epilepsie (66,8 %). Nejčastějšími individuálními nežádoucími účinky byly závratě (12,5 % subjektů), somnolence (9,7 %), únava, konvulze a hyponatremie (8,3 % ve všech případech), nasofaryngitida (6,9 %) a infekce horních cest dýchacích (5,6 %). 26týdenní léčebné období dokončilo celkem 50 ze 72 subjektů hodnocení zahajujících studii, což odpovídá míře zadržení 69,4 % (viz bod 4.2, kde jsou informace o použití u starší populace). O režimu monoterapie u starší populace jsou k dispozici jen omezené údaje. Ve studii s monoterapií bylo eslikarbazepin-acetátem léčeno jen několik subjektů ($N=27$) ve věku nad 65 let.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost eslikarbazepin-acetátu jako přídatné terapie pro parciální záchvaty u dětí byla hodnocena v jedné studii fáze II u dětí ve věku od 6 do 16 let ($N=123$) a v jedné studii fáze III u dětí ve věku od 2 do 18 let ($N=304$). Obě studie byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované s dobou udržování 8 týdnů (studie 208) a 12 týdnů (studie 305). Studie 208 zahrnovala 2 další následná

dlouhodobá otevřená prodloužení (1 rok v části II a 2 roky v části III) a studie 305 zahrnovala 4 období následného dlouhodobého otevřeného prodloužení (1 rok v části II, III a IV a 2 roky v části V). Eslikarbazepin-acetát byl testován v dávkách 20 a 30 mg/kg/den do maxima 1 200 mg/den. Cílová dávka byla 30 mg/kg/den v klinickém hodnocení 208 a 20 mg/kg/den v klinickém hodnocení 305. Dávky lze upravovat na základě tolerance a odpovědi na léčbu.

Ve dvojitě zaslepeném období studie fáze II byl průměr snížení standardizované četnosti sekundárním cílem. Průměr snížení standardizované četnosti záchvatů oproti výchozímu stavu stanovený metodou nejmenších čtverců byl podstatně vyšší ($p < 0,001$) u eslikarbazepin-acetátu (-34,8 %) v porovnání s placebem (-13,8 %). Čtyřicet dva pacientů (50,6 %) ve skupině eslikarbazepin-acetátu oproti 10 pacientům (25,0 %) ve skupině placebo byli respondéři ($\geq 50\%$ snížení standardizované četnosti záchvatů), což představovalo významný rozdíl ($p = 0,009$).

Ve dvojitě zaslepeném období fáze III studie bylo snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců u eslikarbazepin-acetátu (-18,1 % oproti výchozímu stavu) odlišné od placebo (-8,6 % oproti výchozímu stavu), nebylo však statisticky významné ($p = 0,2490$). Čtyřicet jedna pacientů (30,6 %) ve skupině eslikarbazepin acetátu oproti 40 pacientům (31,0 %) ve skupině placebo bylo respondéry ($\geq 50\%$ snížení standardizované četnosti záchvatů), což představuje nevýznamný rozdíl ($p = 0,9017$). Byly provedeny *post hoc* analýzy podskupin pro fázi III klinického hodnocení podle věkového rozvrstvení a věk od 6 let a rovněž podle dávky. U dětí od 6 let bylo respondéry 36 pacientů (35,0%) ve skupině eslikarbazepin-acetátu v porovnání s 29 pacienty (30,2%) ve skupině placebo ($p = 0,4759$) a průměrné snížení standardizované četnosti záchvatů stanovené metodou nejmenších čtverců bylo vyšší ve skupině eslikarbazepin- acetátu v porovnání s placebem (-24,4 % oproti -10,5 %), rozdíl 13,9 % však nebyl statisticky významný ($p = 0,1040$). Celkem 39 % pacientů v klinickém hodnocení 305 bylo titrováno na maximální možnou dávku (30 mg/kg/den). Z nich při vyloučení pacientů ve věku do 6 let bylo respondéry 14 (48,3 %) pacientů ve skupině eslikarbazepin-acetátu a 11 (30,6 %) pacientů ve skupině placebo ($p = 0,1514$). Přestože je robustnost těchto *post-hoc* analýz podskupin omezena, údaje naznačují zvýšení velikosti účinku v závislosti na věku.

V následném 1 letém otevřeném prodloužení (část II) studie fáze III (množina ITT (s úmyslem léčit) $N = 225$) byla celková míra respondérů 46,7 % (trvale rostoucí od 44,9 % (týdny 1–4) do 57,5 % (týdny > 40)). Celková střední standardní frekvence záchvatů byla 6,1 (pokles z 7,0 (týdny 1–4) na 4,0 (týdny > 40)), což vedlo ke střední relativní změně ve srovnání s výchozím obdobím -46,7 %). Střední relativní změna byla větší v předchozí skupině s placebem (-51,4 %) než v předchozí skupině s eslikarbazepinem (-40,4 %). Podíl pacientů se zhoršením (zvýšení ≥ 25 %) v porovnání s výchozím obdobím byl 14,2 %.

V následných 3 otevřených prodlouženích (množina ITT (s úmyslem léčit) $N = 148$) byla celková míra respondérů 26,6 % při porovnání s výchozím stavem v částech III–V (tj. poslední 4 týdny v části II). Celková střední standardizovaná frekvence záchvatů byla 2,4 (což vedlo ke střední relativní změně od výchozího stavu v částech III–V -22,9 %). Celkový střední relativní pokles v části I byl větší u pacientů léčených eslikarbazepinem (-25,8 %) než u pacientů léčených placebem (-16,4 %). Celkový podíl pacientů se zhoršením (zvýšení ≥ 25 %) v porovnání s výchozím stavem v částech III–V byl 25,7 %.

Ze 183 pacientů, kteří dokončili části I a II studie, bylo 152 pacientů zařazeno do části III. Z nich 65 pacientů dostávalo eslikarbazepin a 87 pacientů dostávalo placebo během dvojitě zaslepené části studie. 14 pacientů (9,2 %) dokončilo odslepenou léčbu s eslikarbazepinem během části V. Nejčastější příčinou vystoupení během kterékoliv části studie byl požadavek zadavatele (30 pacientů v části III [19,7 % pacientů, kteří vstoupili do části III], 9 v části IV [9,6 % pacientů, kteří vstoupili do části IV] a 43 v části V [64,2 % pacientů, kteří vstoupili do části V]).

Po zvážení omezení odslepených nekontrolovaných údajů byla dlouhodobá odpověď na eslikarbazepin acetát v odslepených částech studie celkově zachována.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zebinix u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě epilepsie s výskytem parciálních záchvatů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Eslikarbazepin-acetát se ve velké míře přeměňuje na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají nižší než mez kvantifikace. Hodnoty C_{max} eslikarbazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání dávky (t_{max}). Biologickou dostupnost lze považovat za vysokou, neboť množství metabolitů vyloučených močí odpovídá více než 90 % dávky eslikarbazepin-acetátu.

Distribuce

Navázání eslikarbazepinu na plazmatické bílkoviny je relativně nízké (< 40 %) a není závislé na koncentraci. Studie *in vitro* ukázaly, že vazba na plazmatické bílkoviny nebyla významně ovlivněna přítomností warfarinu, diazepamu, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu. Vazba warfarinu, diazepamu, digoxinu, fenytoinu a tolbutamidu nebyla významně ovlivněna přítomností eslikarbazepinu.

Biotransformace

Eslikarbazepin-acetát je rychle a ve velké míře biologicky transformován na svůj hlavní aktivní metabolit eslikarbazepin hydrolytickým metabolismem „first-pass“. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo za 4 až 5 dnů při podávání jedenkrát denně, což odpovídá efektivnímu poločas v řádu 20 - 24 h. Ve studiích zdravých subjektů a dospělých pacientů s epilepsií byl zřejmý poločas eslikarbazepinu 10 - 20 h u zdravých subjektů a 13 - 20 h u dospělých pacientů s epilepsií. Méně významné metabolity v plazmě jsou R-likarbazepin a oxkarbazepin, u nichž bylo doloženo, že jsou aktivní, a konjugáty kyseliny glukuronové s eslikarbazepin-acetátem, eslikarbazepinem, R-likarbazepinem a oxkarbazepinem.

Eslikarbazepin-acetát neovlivňuje svůj vlastní metabolismus ani clearance.

Eslikarbazepin je slabým induktorem CYP3A4 a má inhibiční vlastnosti s ohledem na CYP2C19 (jak je uvedeno v bodu 4.5).

Ve studiích s eslikarbazepinem na čerstvých lidských hepatocytech byla zjištěna mírná indukce glukuronidace zprostředkované UGT1A1.

Eliminace

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí, a to v nezměněné formě a ve formě glukuronidového konjugátu. Celkem eslikarbazepin a jeho glukuronid odpovídají za více než 90 % celkových metabolitů vyloučených v moči, z nichž jsou zhruba dvě třetiny vyloučeny v nezměněné formě a jedna třetina jako glukuronidový konjugát.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u zdravých subjektů i pacientů je lineární a v rozmezí 400 - 1 200 mg úměrná dávce.

Starší pacienti (od 65 let)

Farmakokinetický profil eslikarbazepin-acetátu u starších pacientů s clearance kreatininu > 60 ml/min není ovlivněn (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí. Studie dospělých pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce ledvin dokázala, že clearance je závislá na renální funkci. Během léčby přípravkem Zebinix se doporučuje úprava dávkování u pacientů, dospělých a dětí od 6 let, jejichž clearance kreatininu je < 60 ml/min (viz bod 4.2).

U dětí od 2 do 6 let se užívání eslikarbazepin-acetátu nedoporučuje. V tomto věku vlastní aktivita procesu eliminace doposud nedosáhla vyspělosti.

Hemodialýza odstraňuje metabolity eslikarbazepin-acetátu z plazmy.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika a metabolismus eslikarbazepin-acetátu po podání vícenásobných perorálních dávek byly hodnoceny u zdravých subjektů a pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. Středně závažná porucha funkce jater neměla na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2). Farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena.

Pohlaví

Studie na zdravých subjektech a pacientech doložily, že pohlaví nemá na farmakokinetiku eslikarbazepin-acetátu vliv.

Pediatrická populace

Eslikarbazepin-acetát vykázal podobně jako u dospělých extenzivní konverzi na eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají pod limitem kvantifikace. C_{max} eslikarbazepinu je dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání (t_{max}). Bylo prokázáno, že tělesná hmotnost má vliv na objem distribuce a clearance. Dále pak nelze vyloučit roli věku nezávisle na hmotnosti na clearance eslikarbazepin-acetátu, zejména pro nejmladší věkovou skupinu (2-6 let).

Děti ve věku do 6 let

Populační farmakokinetika naznačuje, že v podskupině dětí ve věku od 2 do 6 let jsou potřebné dávky 27,5 mg/kg/den a 40 mg/kg/den k dosažení expozičních, které jsou ekvivalentní terapeutickým dávkám 20 a 30 mg/kg/den u dětí ve věku od 6 let.

Děti ve věku od 6 let

Populační farmakokinetika rovněž naznačuje, že srovnatelná expozice eslikarbazepinu je pozorována mezi 20 a 30 mg/kg/den u dětí od 6 let a u dospělých s 800 a 1 200 mg eslikarbazepin-acetátu jednou denně (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky zaznamenané ve studiích na zvířatech se projevily při expozičních limitech znatelně nižších, než jsou klinické expoziční limity eslikarbazepinu (hlavního a farmakologicky aktivního metabolitu eslikarbazepin-acetátu). Bezpečné rozmezí na základě komparativní expozice tedy nebylo stanoveno.

Důkazy o nefrotoxicitě byly zjištěny ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkanů, ale nebyly zjištěny ve studiích na myších a psech, a odpovídají exacerbaci spontánní chronické progresivní nefropatie u tohoto druhu.

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u myši a potkanů byla zjištěna centrilobulární hypertrofie jater a ve studii kancerogenity na myších byl zjištěn zvýšený výskyt nádorů jater; tato zjištění odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který u pacientů, jimž byl podáván eslikarbazepin-acetát, nebyl zaznamenán.

Studie na juvenilních zvířatech

Ve studiích opakovaných dávek na juvenilních psech byl profil toxicity srovnatelný s profilem toxicity pozorovaným u dospělých zvířat. V 10měsíční studii byl pozorován pokles obsahu minerálů v kostech, povrchu kostí a/nebo minerální hustoty kostí v bederních obratlích a/nebo femuru při vysokých dávkách u samic zvířat při hladinách expozice nižších, než hladiny klinické expozice eslikarbazepinu u dětí.

Studie genotoxicity eslikarbazepin-acetátu nenaznačují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Narušení fertility bylo pozorováno u samic potkanů. Poklesy v implantacích a živých embryích pozorované ve studii fertility myši mohou také naznačovat účinky na ženskou fertilitu, počet žlutých tělísek však nebyl vyhodnocován. Eslikarbazepin-acetát nebyl teratogenní u potkanů a králíků, avšak navodil skeletální abnormality u myši. Opoždění osifikace, snížení fetální hmotnosti a zvýšení výskytu méně závažných skeletálních a viscerálních abnormalit bylo pozorováno při maternálních toxických dávkách ve studiích embryotoxicity u myši, potkanů a králíků. Opoždění v pohlavním vývoji generace F1 bylo pozorováno v perinatálních a postnatálních studiích na myších a potkanech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Xanthanová klovatina (E 415)

Makrogol-100-stearát

Methylparaben (E 218)

Dihydrát sodné soli sacharinu (E954)

Ovocné aroma (obsahuje maltodextrin, propylenglykol, přírodní a umělé aroma a arabskou klovatinu (E 414)

Ochucovací aroma (obsahuje propylenglykol, vodu a přírodní a umělé aroma)

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření: 2 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněné lahvičky jantarově hnědé barvy s dětskými bezpečnostními uzávěry z HDPE, obsahující 200 ml perorální suspenze, v papírové krabičce. Jedna papírová krabička obsahuje 10ml dělenou polypropylenovou stříkačku s dělením po 0,2 ml a kopolymerovým nasazovacím (push-in) adaptérem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/514/024

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. dubna 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 22. ledna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 20 nebo 60 tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zebinix 200 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 tablet
60 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/514/021 20 tablet - PVC/Al blistr
EU/1/09/514/022 60 tablet - PVC/Al blistr

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

zebinix 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.
(pouze vnější obal)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:
(pouze vnější obal)

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PVC/Al blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zebinix 200 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIAL

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**Krabička s HDPE lahvičkami a HDPE lahvičky s 60 tabletami****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zebinix 200 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/514/023

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

zebinix 200 mg

(pouze vnější obal)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

(pouze vnější obal)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

(pouze vnější obal)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička se 7, 14 nebo 28 tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zebinix 400 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 400 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 tablet
14 tablet
28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

zebinix 400 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.
(pouze vnější obal)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:
(pouze vnější obal)

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Al/Al blistr
PVC/Al blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zebinix 400 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIAL

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 30 nebo 60 tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zebinix 600 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 600 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet
60 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/514/007 30 tablet - Al/Al blistr
EU/1/09/514/008 60 tablet - Al/Al blistr
EU/1/09/514/009 30 tablet - PVC/Al blistr
EU/1/09/514/010 60 tablet - PVC/Al blistr

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

zebinix 600 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.
(pouze vnější obal)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:
(pouze vnější obal)

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Al/Al blistr
PVC/Al blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zebinix 600 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIAL

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**Krabička s HDPE lahvičkami a HDPE lahvičky s 90 tabletami****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zebinix 600 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 600 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

90 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/514/011

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

zebinix 600 mg

(pouze vnější obal)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

(pouze vnější obal)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

(pouze vnější obal)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 20, 30, 60 nebo 90 tabletami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zebinix 800 mg tablety
Eslicarbazepini acetatas

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetatas 800 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 tablet
30 tablet
60 tablet
90 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

zebinix 800 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.
(pouze vnější obal)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:
(pouze vnější obal)

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Al/Al blistr
PVC/Al blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zebinix 800 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIAL

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**Krabička s HDPE lahvičkami a HDPE lahvičky s 90 tabletami****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zebinix 800 mg tablety
Eslicarbazepini acetatas

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetatas 800 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

90 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/514/020

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

zebinix 800 mg

(pouze vnější obal)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.
(pouze vnější obal)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

(pouze vnější obal)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička vícečetného balení (s „blue boxem“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zebinix 800 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 800 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 180 (2 balení po 90) tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/514/025-026

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

zebinix 800 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.
(pouze vnější obal)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:
(pouze vnější obal)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička vložená ve vícečetném balení (bez „blue boxu“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zebinix 800 mg tablety
Eslicarbazepini acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 800 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/514/025-026

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

zebinix 800 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Krabička/lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zebinix 50 mg/l perorální suspenze
Eslicarbazepini acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden mililitr perorální suspenze obsahuje eslicarbazepini acetat 50 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje methylparaben (E218) a siřičitany
Viz příbalová informace pro další informace

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

perorální suspenze

200 ml lahvička
stříkačka pro perorální podání (10 ml) (pouze vnější obal)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Před použitím důkladně protřepejte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření lze perorální suspenzi používat až 2 měsíce
Datum otevření: ---/---/---

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/514/024

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

zebinix 50 mg/ml

(pouze vnější obal)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.
(pouze vnější obal)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:
(pouze vnější obal)

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zebinix 200 mg tablety Eslicarbazepini acetas

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete Vy nebo Vaše dítě tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zebinix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zebinix užívat
3. Jak se Zebinix užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zebinix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Zebinix a k čemu se používá

Zebinix obsahuje léčivou látku eslikarbazepin-acetát.

Zebinix patří do skupiny léčiv nazývaných antiepileptika, jež se používají k léčbě epilepsie, onemocnění, při němž má člověk opakované záchvaty nebo křeče.

Zebinix se používá:

- samotný (monoterapie) u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií
- s ostatními antiepileptickými léčivými přípravky (přídavná terapie) u dospělých, dospívajících a dětských pacientů ve věku od 6 let, kteří mají záchvaty postihující jednu část mozku (parciální záchvaty). Po těchto záchvatech může, nebo nemusí následovat záchvat postihující celý mozek (sekundární generalizace).

Lékař Vám dal Zebinix, aby došlo k omezení počtu záchvatů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zebinix užívat

Neužívejte Zebinix:

- jestliže jste alergický(á) na eslikarbazepin-acetát, na další karboxamidové deriváty (např. karbamazepin nebo oxkarbazepin, léky používané k léčbě epilepsie) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte určitým typem poruchy srdečního rytmu (atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně).

Upozornění a opatření

Před užitím Zebinixu se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vyhledejte okamžitě svého lékaře:

- jestliže máte puchýře na kůži a/nebo na sliznici nebo u vás dochází k odlupování kůže a/nebo sliznic, máte vyrážku, problémy s polykáním nebo dýcháním, projeví se u Vás otok rtů, tváře, očních víček, hrdla nebo jazyka. Tyto příznaky mohou být známkou alergické reakce;
- jestliže trpíte zmateností, došlo ke zhoršení záchvatů nebo snížení vědomí, což může být známkou nízké hladiny soli v krvi.

Prosím, informujte svého lékaře:

- jestliže máte problémy s ledvinami. Váš lékař možná bude muset upravit dávkování. Podávání přípravku Zebinix se nedoporučuje u pacientů se závažným ledvinovým onemocněním.
- jestliže máte problémy s játry. Podávání přípravku Zebinix se nedoporučuje u pacientů se závažnými problémy s játry.
- jestliže užíváte jakýkoli lék, jenž by mohl způsobit abnormalitu EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužený interval PR. Pokud si nejste jistý(á), zda by léky, které užíváte, mohly mít takový účinek, poraďte se se svým lékařem.
- jestliže trpíte srdečním onemocněním, jako je srdeční selhání nebo srdeční příhoda (infarkt) nebo máte poruchu srdečního rytmu.
- jestliže trpíte záchvaty začínajícími rozsáhlým elektrickým výbojem postihujícím obě strany mozku.

U malého počtu lidí léčených antiepileptiky se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se u vás kdykoli během užívání přípravku Zebinix takové myšlenky vyskytnou, neprodleně kontaktujte svého lékaře.

Zebinix může způsobit, že budete pociťovat závratě a/nebo ospalost, a to především na začátku léčby. Při užívání přípravku Zebinix buďte zvláště opatrný(á), aby nedošlo k náhodnému úrazu, jako například k pádu.

Zvláštní opatrnosti při užívání přípravku Zebinix je zapotřebí:

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné a potenciálně život ohrožující kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu / toxické epidermální nekrolýzy a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Pokud se u Vás objeví závažná vyrážka nebo jiné kožní příznaky (viz bod 4), přestaňte přípravek Zebinix užívat a neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařské ošetření.

U pacientů čínského (Han) nebo thajského původu riziko závažných kožních reakcí u karbamazepinu nebo jemu chemicky podobných látek lze předpovědět na základě testování krevních vzorků uvedených pacientů. Ošetřující lékař by Vám měl být schopen poradit, zda je před užíváním přípravku Zebinix nezbytné provést krevní test.

Děti

Zebinix není určen pro děti ve věku do 6 let.

Další léčivé přípravky a Zebinix

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to nutné proto, že některý z nich by mohl rušit působení přípravku Zebinix, nebo pro případ, že by přípravek Zebinix mohl narušovat jejich účinek.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- fenytoin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť v takovém případě může být nutná úprava dávkování.
- karbamazepin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť bude možná nutno upravit Vaši dávku a mohou se častěji projevit tyto nežádoucí účinky přípravku Zebinix: dvojité vidění, abnormální koordinace a závratě.
- hormonální antikoncepci (jako jsou například antikoncepční pilulky), neboť Zebinix může oslabit jejich účinnost.

- simvastatin (lék používaný ke snížení hladiny cholesterolu), neboť bude možná nutno upravit Vaši dávku.
- rosuvastatin, léčivo používané ke snížení hladiny cholesterolu.
- lék na ředění krve - warfarin.
- antidepresiva ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO)
- společně s přípravkem Zebinix neužívejte oxkarbazepin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť není známo, zda je současné užívání těchto dvou léčiv bezpečné.

Doporučení pro antikoncepci naleznete v části „Těhotenství a kojení“.

Těhotenství a kojení

Užívání přípravku Zebinix v těhotenství se nedoporučuje, protože účinky přípravku Zebinix na těhotenství a na nenarozené dítě nejsou známy.

Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než vysadíte antikoncepci a otěhotníte. Lékař může rozhodnout Vaši léčbu změnit.

Údaje o užívání eslikarbazepin-acetátu těhotnými ženami jsou omezené. Výzkum doložil zvýšené riziko vrozených vad a problémů s vývojem nervové soustavy (vývojem mozku) u dětí žen užívajících antiepileptika, zejména pokud souběžně užívají více antiepileptik.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, informujte ihned svého lékaře. Nepřestaňte lék užívat, dokud se o tom neporadíte se svým lékařem. Vysazení léku bez konzultace s lékařem by mohlo způsobit záchvaty, které by mohly ohrozit Vás i Vaše nenarozené dítě. Lékař může rozhodnout Vaši léčbu změnit.

Pokud jste žena v plodném věku a neplánujete otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Zebinix používat účinnou antikoncepci. Zebinix může ovlivnit funkci hormonální antikoncepce, jako je antikoncepční pilulka, a snížit jejich účinnost při předcházení těhotenství. Proto se doporučuje, abyste během užívání přípravku Zebinix používala jiné formy bezpečné a účinné antikoncepce. Poradte se se svým lékařem, který s Vámi probere, které formy antikoncepce jsou během užívání přípravku Zebinix nejvhodnější. Pokud je léčba přípravkem Zebinix ukončena, je nutné používat účinnou antikoncepci až do konce stávajícího menstruačního cyklu.

Pokud přípravek Zebinix užíváte během těhotenství, Vaše dítě je ohroženo také problémy s krvácením hned po porodu. Váš lékař může Vám a Vašemu dítěti k zabránění této situace podat lék.

Během užívání přípravku Zebinix nekojte. Není známo, zda přípravek prochází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Zebinix může způsobit, že budete pociťovat závratě nebo ospalost, a může mít vliv na Váš zrak, a to především na začátku léčby. Pokud taková situace nastane, neřídte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. Jak se Zebinix užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí

Dávka při zahájení léčby

400 mg jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku. Váš lékař rozhodne, zda budete tuto dávku užívat jeden týden, nebo dva.

Udržovací dávka

Obvyklá udržovací dávka je 800 mg jednou denně.

Na základě Vaší reakce na přípravek Zebinix lze dávku zvýšit na 1 200 mg jedenkrát denně. Pokud budete užívat přípravek Zebinix samotný, Váš lékař může zvážit výhody, které Vám může přinést dávka 1 600 mg jednou denně

Pacienti s onemocněním ledvin

Jestliže máte problémy s ledvinami, obvykle Vám bude dávana nižší dávka přípravku Zebinix. Váš lékař Vám stanoví správnou dávku. Trpíte-li těžkým onemocněním ledvin, použití přípravku Zebinix se nedoporučuje.

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

Pokud jste starším pacientem a již užíváte přípravek Zebinix samotný, dávka 1 600 mg není pro Vás vhodná.

Děti od 6 let

Dávka při zahájení léčby

Počáteční dávka je 10 mg/kg tělesné hmotnosti užívaná jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku.

Udržovací dávka

Na základě Vaší reakce na přípravek Zebinix lze dávku zvyšovat po 10 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalech po jednom nebo dvou týdnech do 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Maximální dávka je 1 200 mg jedenkrát denně.

Děti s tělesnou hmotností ≥ 60 kg

Děti s tělesnou hmotností od 60 kg budou užívat stejnou dávku jako dospělí.

Pro děti může být vhodnější jiná forma tohoto přípravku, jako je perorální suspenze. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Způsob a cesta podání

Přípravek Zebinix je určen k perorálnímu podání (užívání ústy).

Spolkněte tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

Tablety Zebinix lze užívat při jídle nebo samostatně.

Pokud máte obtíže spolknout celou tabletu, můžete ji rozdrtit a přidat k malému množství vody nebo jablečného pyré a vzít si okamžitě celou dávku.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zebinix, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodně užil(a) více přípravku Zebinix, než jste měl(a), jste potenciálně ohrožen(a) větším počtem epileptických záchvatů, nebo můžete cítit, že Vám srdce běží nepravidelně nebo rychleji. Pokud se u Vás objeví kterýkoliv z výše uvedených příznaků, kontaktujte svého lékaře nebo ihned jděte do nemocnice. Vezměte si s sebou balení léku. Je to proto, aby lékař věděl, jaký lék jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Zebinix

Jestliže jste zapomněl(a) užít tabletu, vezměte si ji hned, jak si na to vzpomenete, a dále pokračujte jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) zapomenutou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Zebinix

Nepřestávejte náhle užívat tablety. Pokud tak učiníte, existuje riziko, že budete postižen(a) větším počtem záchvatů. Váš lékař rozhodne, jak dlouho byste měl(a) Zebinix užívat. Jestliže se lékař rozhodne Vaši léčbu přípravkem Zebinix ukončit, bude Vám dávku snižovat postupně. Je důležité, aby byla Vaše léčba dokončena podle pokynů Vašeho lékaře, jinak by se mohly Vaše příznaky zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dále uvedené nežádoucí účinky mohou být velmi vážné. Pokud jimi budete postižen(a), přestaňte užívat Zebinix a okamžitě to sdělte lékaři nebo ihned navštivte nemocnici, neboť je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči:

- puchýře na kůži a/nebo na sliznici nebo odlupování kůže a/nebo sliznic, vyrážka, problémy s polykáním nebo dýchací obtíže, otok rtů, tváře, očních víček, hrdla nebo jazyka; může se jednat o příznaky alergické reakce;

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob) jsou:

- pocit závratě nebo ospalosti.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob) jsou:

- pocit nestability nebo pocit motání nebo vznášení se,
- pocit nevolnosti nebo zvracení,
- bolest hlavy,
- průjem,
- dvojité nebo rozmazané vidění,
- potíže s koncentrací,
- pocit nedostatku energie nebo únavy,
- třes,
- vyrážka,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu sodíku v krvi,
- snížená chuť k jídlu,
- potíže se spánkem,
- potíže s koordinací pohybů (ataxie),
- zvýšení tělesné hmotnosti.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) jsou:

- neobratnost,
- alergie,
- zácpa,
- záchvaty,
- nedostatečná funkce štítné žlázy, příznaky zahrnují sníženou hladinu hormonů štítné žlázy (měřenou v krvi), nesnášenlivost chladu, zvětšený jazyk, tenké a křehké/lámavé nehty nebo vlasy a nízkou tělesnou teplotu,
- problémy s játry (např. zvýšené jaterní enzymy),
- vysoký krevní tlak nebo vážné zvýšení krevního tlaku,
- nízký krevní tlak nebo pokles krevního tlaku při postavení,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu solí (včetně chloridu) v krvi nebo snížený počet červených krvinek,
- dehydratace,
- změna pohybu očí, rozmazané vidění nebo, červené oči,
- pády,
- popáleniny,
- špatná paměť nebo zapomnětlivost,
- pláč, pocit deprese, nervozity nebo zmatku, nedostatek zájmu nebo emocí,
- neschopnost hovořit, psát nebo rozumět mluvenému nebo psanému jazyku,

- neklid,
- nedostatek pozornosti/hyperaktivita,
- podrážděnost,
- změny nálad nebo halucinace,
- potíže s řečí,
- krvácení z nosu,
- bolest na hrudi,
- brnění a/nebo pocit znecitlivění jakékoli části těla,
- migréna,
- pocit pálení,
- abnormální hmat,
- poruchy čichu,
- zvonění v uších,
- potíže se sluchem,
- otok nohou a paží,
- pálení žáhy, podráždění žaludku, bolest břicha, nadýmání, nepříjemné pocity v břiše nebo sucho v ústech,
- černá (tmavá) barva stolice,
- zanícené dásně nebo bolest zubů,
- pocení nebo suchá kůže,
- svědění,
- změny kůže (např. zarudlá kůže),
- padání vlasů,
- infekce močového traktu,
- pocit celkové slabosti, nemoci nebo zimnice,
- úbytek tělesné hmotnosti,
- bolest svalů, bolest končetin, svalová slabost,
- poruchy metabolismu kostí,
- zvýšené kostní bílkoviny,
- zrudnutí, chladné končetiny,
- zpomalený nebo nepravidelný tep,
- pocit extrémní ospalosti,
- útlum,
- neurologická porucha pohybu, při níž se Vaše svaly stahují a způsobují tak zkroucení a opakované pohyby nebo abnormální držení těla; příznaky zahrnují třes, bolest a křeče,
- toxicita léčiva,
- úzkost.

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- snížení počtu krevních destiček, čímž se zvyšuje riziko krvácení nebo vzniku podlitin,
- těžká bolest zad a žaludku (způsobená zánětem slinivky břišní),
- snížený počet bílých krvinek, čímž se zvyšuje pravděpodobnost infekce,
- zarudlé skvrny na kůži nebo kruhové skvrny často s puchýřem uprostřed, odlupování kůže, vředy v ústech, nose, na genitáliích a očích, červené a oteklé oči, těmto příznakům může předcházet horečka a/nebo příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza),
- zpočátku příznaky podobné chřipce, vyrážka v obličeji pak široce rozšířená vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvýšení hladin jaterních enzymů, abnormální hodnoty krevních testů (eozinofilie – zvýšení počtu jednoho typu bílých krvinek), zvětšené lymfatické uzliny a poškození jiných tělních orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, rovněž známá pod zkratkou DRESS nebo jako syndrom lékové hypersenzitivity),
- závažná alergická reakce, která způsobuje otok tváře, hrdla, rukou, nohou, kotníků nebo dolních částí nohou,
- kopřivka (svědivá kožní vyrážka),

- netečnost, zmatenost, svalové záškuby nebo výrazné zhoršení záchvatů (možné příznaky nízké hladiny sodíku v krvi v důsledku nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu).

Užívání přípravku Zebinix je spojeno s abnormalitou EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužení intervalu PR. Mohou se projevit nežádoucí účinky související s touto abnormalitou EKG (např. mdloby a zpomalení srdeční frekvence).

U pacientů dlouhodobě léčených antiepileptiky s podobnou strukturou, jako je karbamazepin a oxkarbazepin, byly hlášeny případy kostních poruch zahrnujících osteopenii (prořídnutí kostní tkáně) a osteoporózu (řidnutí kosti) a zlomeniny. Pokud jste dlouhodobě léčen(a) antiepileptiky, nebo pokud Vám v minulosti byla diagnostikována osteoporóza, nebo pokud užíváte steroidy, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Zebinix uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru, lahvičce a krabičce za písmeny EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Zebinix obsahuje

- Léčivou látkou je eslicarbazepini acetat. Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 200 mg.
- Pomocnými látkami jsou povidon (K29-32), sodná sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát.

Jak Zebinix vypadá a co obsahuje toto balení

Zebinix 200 mg jsou bílé a podlouhlé tablety. Tablety mají na jedné straně vyryto 'ESL 200' a na druhé straně mají půlicí rýhu, mají délku 11 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Tablety jsou baleny v blistrech v papírových krabičkách obsahujících 20 nebo 60 tablet a v lahvičkách z HDPE s dětským bezpečnostním uzávěrem v papírových krabičkách obsahujících 60 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zebinix 400 mg tablety

Eslicarbazepini acetat

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete Vy nebo Vaše dítě tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zebinix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zebinix užívat
3. Jak se Zebinix užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zebinix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Zebinix a k čemu se používá

Zebinix obsahuje léčivou látku eslikarbazepin-acetát.

Zebinix patří do skupiny léčiv nazývaných antiepileptika, jež se používají k léčbě epilepsie, onemocnění, při němž má člověk opakované záchvaty nebo křeče.

Zebinix se používá:

- samotný (monoterapie) u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií
- s ostatními antiepileptickými léčivými přípravky (přídavná terapie) u dospělých, dospívajících a dětských pacientů ve věku od 6 let, kteří mají záchvaty postihující jednu část mozku (parciální záchvaty). Po těchto záchvatech může, nebo nemusí následovat záchvat postihující celý mozek (sekundární generalizace).

Lékař Vám dal Zebinix, aby došlo k omezení počtu záchvatů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zebinix užívat

Neužívejte Zebinix:

- jestliže jste alergický(á) na eslikarbazepin-acetát, na další karboxamidové deriváty (např. karbamazepin nebo oxkarbazepin, léky používané k léčbě epilepsie) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte určitým typem poruchy srdečního rytmu (atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně).

Upozornění a opatření

Před užitím Zebinixu se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vyhleďte okamžitě svého lékaře:

- jestliže máte puchýře na kůži a/nebo na sliznici nebo u vás dochází k odlupování kůže a/nebo sliznic, máte vyrážku, problémy s polykáním nebo dýcháním, projeví se u Vás otok rtů, tváře, očních víček, hrdla nebo jazyka. Tyto příznaky mohou být známkou alergické reakce;

- jestliže trpíte zmateností, došlo ke zhoršení záchvatů nebo snížení vědomí, což může být známkou nízké hladiny soli v krvi.

Prosím, informujte svého lékaře:

- jestliže máte problémy s ledvinami. Váš lékař možná bude muset upravit dávkování. Podávání přípravku Zebinix se nedoporučuje u pacientů se závažným ledvinovým onemocněním.
- jestliže máte problémy s játry. Podávání přípravku Zebinix se nedoporučuje u pacientů se závažnými problémy s játry.
- jestliže užíváte jakýkoli lék, jenž by mohl způsobit abnormalitu EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužený interval PR. Pokud si nejste jistý(á), zda by léky, které užíváte, mohly mít takový účinek, poraďte se se svým lékařem.
- jestliže trpíte srdečním onemocněním, jako je srdeční selhání nebo srdeční příhoda (infarkt) nebo máte poruchu srdečního rytmu.
- jestliže trpíte záchvaty začínajícími rozsáhlým elektrickým výbojem postihujícím obě strany mozku.

U malého počtu lidí léčených antiepileptiky se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se u vás kdykoli během užívání přípravku Zebinix takové myšlenky vyskytnou, neprodleně kontaktujte svého lékaře.

Zebinix může způsobit, že budete pocíťovat závratě a/nebo ospalost, a to především na začátku léčby. Při užívání přípravku Zebinix buďte zvláště opatrný(á), aby nedošlo k náhodnému úrazu, jako například k pádu.

Zvláštní opatrnosti při užívání přípravku Zebinix je zapotřebí:

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné a potenciálně život ohrožující kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu / toxické epidermální nekrolýzy a lékavé reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Pokud se u Vás objeví závažná vyrážka nebo jiné kožní příznaky (viz bod 4), přestaňte přípravek Zebinix užívat a neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařské ošetření.

U pacientů čínského (Han) nebo thajského původu riziko závažných kožních reakcí u karbamazepinu nebo jemu chemicky podobných látek lze předpovědět na základě testování krevních vzorků uvedených pacientů. Ošetřující lékař by Vám měl být schopen poradit, zda je před užíváním přípravku Zebinix nezbytné provést krevní test.

Děti

Zebinix není určen pro děti ve věku do 6 let.

Další léčivé přípravky a Zebinix

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to nutné proto, že některý z nich by mohl rušit působení přípravku Zebinix, nebo pro případ, že by přípravek Zebinix mohl narušovat jejich účinek.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- fenytoin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť v takovém případě může být nutná úprava dávkování.
- karbamazepin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť bude možná nutno upravit Vaši dávku a mohou se častěji projevit tyto nežádoucí účinky přípravku Zebinix: dvojité vidění, abnormální koordinace a závratě.
- hormonální antikoncepci (jako jsou například antikoncepční pilulky), neboť Zebinix může oslabit jejich účinnost.
- simvastatin (lék používaný ke snížení hladiny cholesterolu), neboť bude možná nutno upravit Vaši dávku.
- rosuvastatin, léčivo používané ke snížení hladiny cholesterolu.

- lék na ředění krve - warfarin.
- antidepresiva ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO)
- společně s přípravkem Zebinix neužívejte oxkarbazepin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť není známo, zda je současné užívání těchto dvou léčiv bezpečné.

Doporučení pro antikoncepci naleznete v části „Těhotenství a kojení“.

Těhotenství a kojení

Užívání přípravku Zebinix v těhotenství se nedoporučuje, protože účinky přípravku Zebinix na těhotenství a na nenarozené dítě nejsou známy.

Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než vysadíte antikoncepci a otěhotníte. Lékař může rozhodnout Vaši léčbu změnit.

Údaje o užívání eslikarbazepin-acetátu těhotnými ženami jsou omezené. Výzkum doložil zvýšené riziko vrozených vad a problémů s vývojem nervové soustavy (vývojem mozku) u dětí žen užívajících antiepileptika, zejména pokud souběžně užívají více antiepileptik.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, informujte ihned svého lékaře. Nepřestaňte lék užívat, dokud se o tom neporadíte se svým lékařem. Vysazení léku bez konzultace s lékařem by mohlo způsobit záchvaty, které by mohly ohrozit Vás i Vaše nenarozené dítě. Lékař může rozhodnout Vaši léčbu změnit.

Pokud jste žena v plodném věku a neplánujete otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Zebinix používat účinnou antikoncepci. Zebinix může ovlivnit funkci hormonální antikoncepce, jako je antikoncepční pilulka, a snížit jejich účinnost při předcházení těhotenství. Proto se doporučuje, abyste během užívání přípravku Zebinix používala jiné formy bezpečné a účinné antikoncepce. Poradte se se svým lékařem, který s Vámi probere, které formy antikoncepce jsou během užívání přípravku Zebinix nejvhodnější. Pokud je léčba přípravkem Zebinix ukončena, je nutné používat účinnou antikoncepci až do konce stávajícího menstruačního cyklu.

Pokud přípravek Zebinix užíváte během těhotenství, Vaše dítě je ohroženo také problémy s krvácením hned po porodu. Váš lékař může Vám a Vašemu dítěti k zabránění této situace podat lék.

Během užívání přípravku Zebinix nekojte. Není známo, zda přípravek prochází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Zebinix může způsobit, že budete pociťovat závratě nebo ospalost, a může mít vliv na Váš zrak, a to především na začátku léčby. Pokud taková situace nastane, neříďte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. Jak se Zebinix užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí

Dávka při zahájení léčby

400 mg jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku. Váš lékař rozhodne, zda budete tuto dávku užívat jeden týden, nebo dva.

Udržovací dávka

Obvyklá udržovací dávka je 800 mg jednou denně.

Na základě Vaší reakce na přípravek Zebinix lze dávku zvýšit na 1 200 mg jedenkrát denně. Pokud budete užívat přípravek Zebinix samotný, Váš lékař může zvážit výhody, které Vám může přinést dávka 1 600 mg jednou denně.

Pacienti s onemocněním ledvin

Jestliže máte problémy s ledvinami, obvykle Vám bude dávana nižší dávka přípravku Zebinix. Váš lékař Vám stanoví správnou dávku. Trpíte-li těžkým onemocněním ledvin, použití přípravku Zebinix se nedoporučuje.

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

Pokud jste starším pacientem a již užíváte přípravek Zebinix samotný, dávka 1 600 mg není pro Vás vhodná.

Děti od 6 let

Dávka při zahájení léčby

Počáteční dávka je 10 mg/kg tělesné hmotnosti užívaná jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku.

Udržovací dávka

Na základě Vaší reakce na přípravek Zebinix lze dávku zvyšovat po 10 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalech po jednom nebo dvou týdnech do 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Maximální dávka je 1 200 mg jedenkrát denně.

Děti s tělesnou hmotností ≥ 60 kg

Děti s tělesnou hmotností od 60 kg budou užívat stejnou dávku jako dospělí.

Pro děti může být vhodnější jiná forma tohoto přípravku, jako je perorální suspenze. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Způsob a cesta podání

Přípravek Zebinix je určen k perorálnímu podání (užívání ústy).

Spolkněte tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

Tablety Zebinix lze užívat při jídle nebo samostatně.

Pokud máte obtíže spolknout celou tabletu, můžete ji rozdrtit a přidat k malému množství vody nebo jablečného pyré a vzít si okamžitě celou dávku.

Půlící rýha má pouze usnadnit dělení tablety, pokud máte potíže ji polknout celou.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zebinix, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodně užil(a) více přípravku Zebinix, než jste měl(a), jste potenciálně ohrožen(a) větším počtem epileptických záchvatů, nebo můžete cítit, že Vám srdce běží nepravidelně nebo rychleji.

Pokud se u Vás objeví kterýkoliv z výše uvedených příznaků, kontaktujte svého lékaře nebo ihned jděte do nemocnice. Vezměte si s sebou balení léku. Je to proto, aby lékař věděl, jaký lék jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Zebinix

Jestliže jste zapomněl(a) užít tabletu, vezměte si ji hned, jak si na to vzpomenete, a dále pokračujte jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) zapomenutou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Zebinix

Nepřestávejte náhle užívat tablety. Pokud tak učiníte, existuje riziko, že budete postižen(a) větším počtem záchvatů. Váš lékař rozhodne, jak dlouho byste měl(a) Zebinix užívat. Jestliže se lékař rozhodne Vaši léčbu přípravkem Zebinix ukončit, bude Vám dávku snižovat postupně. Je důležité, aby byla Vaše léčba dokončena podle pokynů Vašeho lékaře, jinak by se mohly Vaše příznaky zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dále uvedené nežádoucí účinky mohou být velmi vážné. Pokud jimi budete postižen(a), přestaňte užívat Zebinix a okamžitě to sdělte lékaři nebo ihned navštivte nemocnici, neboť je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči:

- puchýře na kůži a/nebo na sliznici nebo odlupování kůže a/nebo sliznic, vyrážka, problémy s polykáním nebo dýchací obtíže, otok rtů, tváře, očních víček, hrdla nebo jazyka; může se jednat o příznaky alergické reakce;

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob) jsou:

- pocit závratě nebo ospalosti.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob) jsou:

- pocit nestability nebo pocit motání nebo vznášení se,
- pocit nevolnosti nebo zvracení,
- bolest hlavy,
- průjem,
- dvojité nebo rozmazané vidění,
- potíže s koncentrací,
- pocit nedostatku energie nebo únavy,
- třes,
- vyrážka,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu sodíku v krvi,
- snížená chuť k jídlu,
- potíže se spánkem,
- potíže s koordinací pohybů (ataxie),
- zvýšení tělesné hmotnosti.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) jsou:

- neobratnost,
- alergie,
- zácpa,
- záchvaty,
- nedostatečná funkce štítné žlázy, příznaky zahrnují sníženou hladinu hormonů štítné žlázy (měřenou v krvi), nesnášenlivost chladu, zvětšený jazyk, tenké a křehké/lámavé nehty nebo vlasy a nízkou tělesnou teplotu,
- problémy s játry (např. zvýšené jaterní enzymy),
- vysoký krevní tlak nebo vážné zvýšení krevního tlaku,
- nízký krevní tlak nebo pokles krevního tlaku při postavení,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu solí (včetně chloridu) v krvi nebo snížený počet červených krvinek,
- dehydratace,
- změna pohybu očí, rozmazané vidění nebo, červené oči,
- pády,
- popáleniny,
- špatná paměť nebo zapomnětlivost,
- pláč, pocit deprese, nervozity nebo zmatku, nedostatek zájmu nebo emocí,
- neschopnost hovořit, psát nebo rozumět mluvenému nebo psanému jazyku,
- neklid,
- nedostatek pozornosti/hyperaktivita,

- podrážděnost,
- změny nálad nebo halucinace,
- potíže s řečí,
- krvácení z nosu,
- bolest na hrudi,
- brnění a/nebo pocit znecitlivění jakékoli části těla,
- migréna,
- pocit pálení,
- abnormální hmat,
- poruchy čichu,
- zvonění v uších,
- potíže se sluchem,
- otok nohou a paží,
- pálení žáhy, podráždění žaludku, bolest břicha, nadýmání, nepříjemné pocity v břiše nebo sucho v ústech,
- černá (tmavá) barva stolice,
- zanícené dásně nebo bolest zubů,
- pocení nebo suchá kůže,
- svědění,
- změny kůže (např. zarudlá kůže),
- padání vlasů,
- infekce močového traktu,
- pocit celkové slabosti, nemoci nebo zimnice,
- úbytek tělesné hmotnosti,
- bolest svalů, bolest končetin, svalová slabost,
- poruchy metabolismu kostí,
- zvýšené kostní bílkoviny,
- zrudnutí, chladné končetiny,
- zpomalený nebo nepravidelný tep,
- pocit extrémní ospalosti,
- útlum,
- neurologická porucha pohybu, při níž se Vaše svaly stahují a způsobují tak zkroucení a opakované pohyby nebo abnormální držení těla; příznaky zahrnují třes, bolest a křeče,
- toxicita léčiva,
- úzkost.

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- snížení počtu krevních destiček, čímž se zvyšuje riziko krvácení nebo vzniku podlitin,
- těžká bolest zad a žaludku, (způsobená zánětem slinivky břišní),
- snížený počet bílých krvinek, čímž se zvyšuje pravděpodobnost infekce.
- zarudlé skvrny na kůži nebo kruhové skvrny často s puchýřem uprostřed, odlupování kůže, vředy v ústech, nose, na genitáliích a očích, červené a oteklé oči, těmto příznakům může předcházet horečka a/nebo příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza),
- zpočátku příznaky podobné chřipce, vyrážka v obličeji pak široce rozšířená vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvýšení hladin jaterních enzymů, abnormální hodnoty krevních testů (eozinofilie - zvýšení počtu jednoho typu bílých krvinek), zvětšené lymfatické uzliny a poškození jiných tělních orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, rovněž známá pod zkratkou DRESS nebo jako syndrom lékové hypersenzitivity),
- závažná alergická reakce, která způsobuje otok tváře, hrdla, rukou, nohou, kotníků nebo dolních částí nohou,
- kopřivka (svědivá kožní vyrážka),
- netečnost, zmatenost, svalové záškuby nebo výrazné zhoršení záchvatů (možné příznaky nízké hladiny sodíku v krvi v důsledku nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu).

Užívání přípravku Zebinix je spojeno s abnormalitou EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužení intervalu PR. Mohou se projevit nežádoucí účinky související s touto abnormalitou EKG (např. mdloby a zpomalení srdeční frekvence).

U pacientů dlouhodobě léčených antiepileptiky s podobnou strukturou, jako je karbamazepin a oxkarbazepin, byly hlášeny případy kostních poruch zahrnujících osteopenii (prořídnutí kostní tkáně) a osteoporózu (řidnutí kosti) a zlomeniny. Pokud jste dlouhodobě léčen(a) antiepileptiky, nebo pokud Vám v minulosti byla diagnostikována osteoporóza, nebo pokud užíváte steroidy, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Zebinix uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za písmeny EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Zebinix obsahuje

- Léčivou látkou je eslicarbazepini acetat. Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 400 mg.
- Pomocnými látkami jsou povidon (K29-32), sodná sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát.

Jak Zebinix vypadá a co obsahuje toto balení

Zebinix 400 mg jsou bílé, kulaté a bikonvexní tablety. Tablety mají na jedné straně vyryto 'ESL 400' a na druhé straně mají půlicí rýhu, mají průměr 11 mm.

Tablety jsou baleny v blistrech v papírových krabičkách obsahujících 7, 14 nebo 28 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

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

Lietuva

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zebinix 600 mg tablety

Eslicarbazepini acetas

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete Vy nebo Vaše dítě tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zebinix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zebinix užívat
3. Jak se Zebinix užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zebinix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Zebinix a k čemu se používá

Zebinix obsahuje léčivou látku eslikarbazepin-acetát.

Zebinix patří do skupiny léčiv nazývaných antiepileptika, jež se používají k léčbě epilepsie, onemocnění, při němž má člověk opakované záchvaty nebo křeče.

Zebinix se používá:

- samotný (monoterapie) u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií
- s ostatními antiepileptickými léčivými přípravky (přídavná terapie) u dospělých, dospívajících a dětských pacientů ve věku od 6 let, kteří mají záchvaty postihující jednu část mozku (parciální záchvaty). Po těchto záchvatech může, nebo nemusí následovat záchvat postihující celý mozek (sekundární generalizace).

Lékař Vám dal Zebinix, aby došlo k omezení počtu záchvatů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zebinix užívat

Neužívejte Zebinix:

- jestliže jste alergický(á) na eslikarbazepin-acetát, na další karboxamidové deriváty (např. karbamazepin nebo oxkarbazepin, léky používané k léčbě epilepsie) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte určitým typem poruchy srdečního rytmu (atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně).

Upozornění a opatření

Před užitím Zebinixu se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vyhleďte okamžitě svého lékaře:

- jestliže máte puchýře na kůži a/nebo na sliznici nebo u vás dochází k odlupování kůže a/nebo sliznic, máte vyrážku, problémy s polykáním nebo dýcháním, projeví se u Vás otok rtů, tváře, očních víček, hrdla nebo jazyka. Tyto příznaky mohou být známkou alergické reakce;

- jestliže trpíte zmateností, došlo ke zhoršení záchvatů nebo snížení vědomí, což může být známkou nízké hladiny soli v krvi.

Prosím, informujte svého lékaře:

- jestliže máte problémy s ledvinami. Váš lékař možná bude muset upravit dávkování. Podávání přípravku Zebinix se nedoporučuje u pacientů se závažným ledvinovým onemocněním.
- jestliže máte problémy s játry. Podávání přípravku Zebinix se nedoporučuje u pacientů se závažnými problémy s játry.
- jestliže užíváte jakýkoli lék, jenž by mohl způsobit abnormalitu EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužený interval PR. Pokud si nejste jistý(á), zda by léky, které užíváte, mohly mít takový účinek, poraďte se se svým lékařem.
- jestliže trpíte srdečním onemocněním, jako je srdeční selhání nebo srdeční příhoda (infarkt) nebo máte poruchu srdečního rytmu.
- jestliže trpíte záchvaty začínajícími rozsáhlým elektrickým výbojem postihujícím obě strany mozku.

U malého počtu lidí léčených antiepileptiky se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se u vás kdykoli během užívání přípravku Zebinix takové myšlenky vyskytnou, neprodleně kontaktujte svého lékaře.

Zebinix může způsobit, že budete pocíťovat závratě a/nebo ospalost, a to především na začátku léčby. Při užívání přípravku Zebinix buďte zvláště opatrný(á), aby nedošlo k náhodnému úrazu, jako například k pádu.

Zvláštní opatrnosti při užívání přípravku Zebinix je zapotřebí:

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné a potenciálně život ohrožující kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu / toxické epidermální nekrolýzy a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Pokud se u Vás objeví závažná vyrážka nebo jiné kožní příznaky (viz bod 4), přestaňte přípravek Zebinix užívat a neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařské ošetření.

U pacientů čínského (Han) nebo thajského původu riziko závažných kožních reakcí u karbamazepinu nebo jemu chemicky podobných látek lze předpovědět na základě testování krevních vzorků uvedených pacientů. Ošetřující lékař by Vám měl být schopen poradit, zda je před užíváním přípravku Zebinix nezbytné provést krevní test.

Děti

Zebinix není určen pro děti ve věku do 6 let.

Další léčivé přípravky a Zebinix

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to nutné proto, že některý z nich by mohl rušit působení přípravku Zebinix, nebo pro případ, že by přípravek Zebinix mohl narušovat jejich účinek.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- fenytoin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť v takovém případě může být nutná úprava dávkování.
- karbamazepin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť bude možná nutno upravit Vaši dávku a mohou se častěji projevit tyto nežádoucí účinky přípravku Zebinix: dvojité vidění, abnormální koordinace a závratě.
- hormonální antikoncepci (jako jsou například antikoncepční pilulky), neboť Zebinix může oslabit jejich účinnost.
- simvastatin (lék používaný ke snížení hladiny cholesterolu), neboť bude možná nutno upravit Vaši dávku.
- rosuvastatin, léčivo používané ke snížení hladiny cholesterolu.
- lék na ředění krve - warfarin.

- antidepressiva ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO)
- společně s přípravkem Zebinix neužívejte oxkarbazepin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť není známo, zda je současné užívání těchto dvou léčiv bezpečné.

Doporučení pro antikoncepci naleznete v části „Těhotenství a kojení“.

Těhotenství a kojení

Užívání přípravku Zebinix v těhotenství se nedoporučuje, protože účinky přípravku Zebinix na těhotenství a na nenarozené dítě nejsou známy.

Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než vysadíte antikoncepci a otěhotníte. Lékař může rozhodnout Vaši léčbu změnit.

Údaje o užívání eslikarbazepin-acetátu těhotnými ženami jsou omezené. Výzkum doložil zvýšené riziko vrozených vad a problémů s vývojem nervové soustavy (vývojem mozku) u dětí žen užívajících antiepileptika, zejména pokud souběžně užívají více antiepileptik.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, informujte ihned svého lékaře. Nepřestaňte lék užívat, dokud se o tom neporadíte se svým lékařem. Vysazení léku bez konzultace s lékařem by mohlo způsobit záchvaty, které by mohly ohrozit Vás i Vaše nenarozené dítě. Lékař může rozhodnout Vaši léčbu změnit.

Pokud jste žena v plodném věku a neplánujete otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Zebinix používat účinnou antikoncepci. Zebinix může ovlivnit funkci hormonální antikoncepce, jako je antikoncepční pilulka, a snížit jejich účinnost při předcházení těhotenství. Proto se doporučuje, abyste během užívání přípravku Zebinix používala jiné formy bezpečné a účinné antikoncepce. Poradte se se svým lékařem, který s Vámi probere, které formy antikoncepce jsou během užívání přípravku Zebinix nejvhodnější. Pokud je léčba přípravkem Zebinix ukončena, je nutné používat účinnou antikoncepci až do konce stávajícího menstruačního cyklu.

Pokud přípravek Zebinix užíváte během těhotenství, Vaše dítě je ohroženo také problémy s krvácením hned po porodu. Váš lékař může Vám a Vašemu dítěti k zabránění této situace podat lék.

Během užívání přípravku Zebinix nekojte. Není známo, zda přípravek prochází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Zebinix může způsobit, že budete pociťovat závrať nebo ospalost, a může mít vliv na Váš zrak, a to především na začátku léčby. Pokud taková situace nastane, neřídte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. Jak se Zebinix užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí

Dávka při zahájení léčby

400 mg jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku. Váš lékař rozhodne, zda budete tuto dávku užívat jeden týden, nebo dva.

Udržovací dávka

Obvyklá udržovací dávka je 800 mg jednou denně.

Na základě Vaší reakce na přípravek Zebinix lze dávku zvýšit na 1 200 mg jedenkrát denně. Pokud budete užívat přípravek Zebinix samotný, Váš lékař může zvážit výhody, které Vám může přinést dávka 1 600 mg jednou denně

Pacienti s onemocněním ledvin

Jestliže máte problémy s ledvinami, obvykle Vám bude dáována nižší dávka přípravku Zebinix. Váš lékař Vám stanoví správnou dávku. Trpíte-li těžkým onemocněním ledvin, použití přípravku Zebinix se nedoporučuje.

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

Pokud jste starším pacientem a již užíváte přípravek Zebinix samotný, dávka 1 600 mg není pro Vás vhodná.

Děti od 6 let

Dávka při zahájení léčby

Počáteční dávka je 10 mg/kg tělesné hmotnosti užívaná jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku.

Udržovací dávka

Na základě Vaší reakce na přípravek Zebinix lze dávku zvyšovat po 10 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalech po jednom nebo dvou týdnech do 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Maximální dávka je 1 200 mg jedenkrát denně.

Děti s tělesnou hmotností ≥ 60 kg

Děti s tělesnou hmotností od 60 kg budou užívat stejnou dávku jako dospělí.

Pro děti může být vhodnější jiná forma tohoto přípravku, jako je perorální suspenze. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Způsob a cesta podání

Přípravek Zebinix je určen k perorálnímu podání (užívání ústy).

Spolkněte tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

Tablety Zebinix lze užívat při jídle nebo samostatně.

Pokud máte obtíže spolknout celou tabletu, můžete ji rozdrtit a přidat k malému množství vody nebo jablečného pyré a vzít si okamžitě celou dávku.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zebinix, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodně užil(a) více přípravku Zebinix, než jste měl(a), jste potenciálně ohrožen(a) větším počtem epileptických záchvatů, nebo můžete cítit, že Vám srdce běží nepravidelně nebo rychleji.

Pokud se u Vás objeví kterýkoliv z výše uvedených příznaků, kontaktujte svého lékaře nebo ihned jděte do nemocnice. Vezměte si s sebou balení léku. Je to proto, aby lékař věděl, jaký lék jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Zebinix

Jestliže jste zapomněl(a) užít tabletu, vezměte si ji hned, jak si na to vzpomenete, a dále pokračujte jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a)zapomenutou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Zebinix

Nepřestávejte náhle užívat tablety. Pokud tak učiníte, existuje riziko, že budete postižen(a) větším počtem záchvatů. Váš lékař rozhodne, jak dlouho byste měl(a) Zebinix užívat. Jestliže se lékař rozhodne Vaši léčbu přípravkem Zebinix ukončit, bude Vám dávku snižovat postupně. Je důležité, aby byla Vaše léčba dokončena podle pokynů Vašeho lékaře, jinak by se mohly Vaše příznaky zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dále uvedené nežádoucí účinky mohou být velmi vážné. Pokud jimi budete postižen(a), přestaňte užívat Zebinix a okamžitě to sdělte lékaři nebo ihned navštivte nemocnici, neboť je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči:

- puchýře na kůži a/nebo na sliznici nebo odlupování kůže a/nebo sliznic, vyrážka, problémy s polykáním nebo dýchací obtíže, otok rtů, tváře, očních víček, hrdla nebo jazyka; může se jednat o příznaky alergické reakce;

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob) jsou:

- pocit závratě nebo ospalosti.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob) jsou:

- pocit nestability nebo pocit motání nebo vznášení se,
- pocit nevolnosti nebo zvracení,
- bolest hlavy,
- průjem,
- dvojitě nebo rozmazané vidění,
- potíže s koncentrací,
- pocit nedostatku energie nebo únavy,
- třes,
- vyrážka,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu sodíku v krvi,
- snížená chuť k jídlu,
- potíže se spánkem,
- potíže s koordinací pohybů (ataxie),
- zvýšení tělesné hmotnosti.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) jsou:

- neobratnost,
- alergie,
- zácpa,
- záchvaty,
- nedostatečná funkce štítné žlázy, příznaky zahrnují sníženou hladinu hormonů štítné žlázy (měřenou v krvi), nesnášenlivost chladu, zvětšený jazyk, tenké a křehké/lámavé nehty nebo vlasy a nízkou tělesnou teplotu,
- problémy s játry (např. zvýšené jaterní enzymy),
- vysoký krevní tlak nebo vážné zvýšení krevního tlaku,
- nízký krevní tlak nebo pokles krevního tlaku při postavení,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu solí (včetně chloridu) v krvi nebo snížený počet červených krvinek,
- dehydratace,
- změna pohybu očí, rozmazané vidění nebo, červené oči,
- pády,
- popáleniny,
- špatná paměť nebo zapomnětlivost,
- pláč, pocit deprese, nervozity nebo zmatku, nedostatek zájmu nebo emocí,
- neschopnost hovořit, psát nebo rozumět mluvenému nebo psanému jazyku,
- neklid,
- nedostatek pozornosti/hyperaktivita,
- podrážděnost,
- změny nálad nebo halucinace,
- potíže s řečí,
- krvácení z nosu,

- bolest na hrudi,
- brnění a/nebo pocit znecitlivění jakékoli části těla,
- migréna,
- pocit pálení,
- abnormální hmat,
- poruchy čichu,
- zvonění v uších,
- potíže se sluchem,
- otok nohou a paží,
- pálení žáhy, podráždění žaludku, bolest břicha, nadýmání, nepříjemné pocity v břiše nebo sucho v ústech,
- černá (tmavá) barva stolice,
- zanícené dásně nebo bolest zubů,
- pocení nebo suchá kůže,
- svědění,
- změny kůže (např. zarudlá kůže),
- padání vlasů,
- infekce močového traktu,
- pocit celkové slabosti, nemoci nebo zimnice,
- úbytek tělesné hmotnosti,
- bolest svalů, bolest končetin, svalová slabost,
- poruchy metabolismu kostí,
- zvýšené kostní bílkoviny,
- zrudnutí, chladné končetiny,
- zpomalený nebo nepravidelný tep,
- pocit extrémní ospalosti,
- útlum,
- neurologická porucha pohybu, při níž se Vaše svaly stahují a způsobují tak zkroucení a opakované pohyby nebo abnormální držení těla; příznaky zahrnují třes, bolest a křeče,
- toxicita léčiva,
- úzkost.

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- snížení počtu krevních destiček, čímž se zvyšuje riziko krvácení nebo vzniku podlitin,
- těžká bolest zad a žaludku (způsobená zánětem slinivky břišní),
- snížený počet bílých krvinek, čímž se zvyšuje pravděpodobnost infekce.
- zarudlé skvrny na kůži nebo kruhové skvrny často s puchýřem uprostřed, odlupování kůže, vředy v ústech, nose, na genitáliích a očích, červené a oteklé oči, těmto příznakům může předcházet horečka a/nebo příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza),
- zpočátku příznaky podobné chřipce, vyrážka v obličeji pak široce rozšířená vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvýšení hladin jaterních enzymů, abnormální hodnoty krevních testů (eozinofilie - zvýšení počtu jednoho typu bílých krvinek), zvětšené lymfatické uzliny a poškození jiných tělních orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, rovněž známá pod zkratkou DRESS nebo jako syndrom lékové hypersenzitivity),
- závažná alergická reakce, která způsobuje otok tváře, hrdla, rukou, nohou, kotníků nebo dolních částí nohou,
- kopřivka (svědivá kožní vyrážka),
- netečnost, zmatenost, svalové záškuby nebo výrazné zhoršení záchvatů (možné příznaky nízké hladiny sodíku v krvi v důsledku nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu).

Užívání přípravku Zebinix je spojeno s abnormalitou EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužení intervalu PR. Mohou se projevit nežádoucí účinky související s touto abnormalitou EKG (např. mdloby a zpomalení srdeční frekvence).

U pacientů dlouhodobě léčených antiepileptiky s podobnou strukturou, jako je karbamazepin a oxkarbazepin, byly hlášeny případy kostních poruch zahrnujících osteopenii (prořídnutí kostní tkáně) a osteoporózu (řidnutí kosti) a zlomeniny. Pokud jste dlouhodobě léčen(a) antiepileptiky, nebo pokud Vám v minulosti byla diagnostikována osteoporóza, nebo pokud užíváte steroidy, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Zebinix uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru, lahvičce a krabičce za písmeny EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Zebinix obsahuje

- Léčivou látkou je eslicarbazepini acetat. Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 600 mg.
- Pomocnými látkami jsou povidon (K29-32), sodná sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát.

Jak Zebinix vypadá a co obsahuje toto balení

Zebinix 600 mg jsou bílé a podlouhlé tablety. Tablety mají na jedné straně vyryto 'ESL 600' a na druhé straně mají půlicí rýhu, mají délku 17,3 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Tablety jsou baleny v blistrech v papírových krabičkách obsahujících 30 nebo 60 tablet a v lahvičkách z HDPE s dětským bezpečnostním uzávěrem v papírových krabičkách obsahujících 90 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

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

Lietuva

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zebinix 800 mg tablety

Eslicarbazepini acetat

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete Vy nebo Vaše dítě tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zebinix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zebinix užívat
3. Jak se Zebinix užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zebinix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Zebinix a k čemu se používá

Zebinix obsahuje léčivou látku eslikarbazepin-acetát.

Zebinix patří do skupiny léčiv nazývaných antiepileptika, jež se používají k léčbě epilepsie, onemocnění, při němž má člověk opakované záchvaty nebo křeče.

Zebinix se používá:

- samotný (monoterapie) u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií
- s ostatními antiepileptickými léčivými přípravky (přídavná terapie) u dospělých, dospívajících a dětských pacientů ve věku od 6 let, kteří mají záchvaty postihující jednu část mozku (parciální záchvaty). Po těchto záchvatech může, nebo nemusí následovat záchvat postihující celý mozek (sekundární generalizace).

Lékař Vám dal Zebinix, aby došlo k omezení počtu záchvatů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zebinix užívat

Neužívejte Zebinix:

- jestliže jste alergický(á) na eslikarbazepin-acetát, na další karboxamidové deriváty (např. karbamazepin nebo oxkarbazepin, léky používané k léčbě epilepsie) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte určitým typem poruchy srdečního rytmu (atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně).

Upozornění a opatření

Před užitím Zebinixu se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vyhleďte okamžitě svého lékaře:

- jestliže máte puchýře na kůži a/nebo na sliznici nebo u vás dochází k odlupování kůže a/nebo sliznic, máte vyrážku, problémy s polykáním nebo dýcháním, projeví se u Vás otok rtů, tváře, očních víček, hrdla nebo jazyka. Tyto příznaky mohou být známkou alergické reakce;

- jestliže trpíte zmateností, došlo ke zhoršení záchvatů nebo snížení vědomí, což může být známkou nízké hladiny soli v krvi.

Prosím, informujte svého lékaře:

- jestliže máte problémy s ledvinami. Váš lékař možná bude muset upravit dávkování. Podávání přípravku Zebinix se nedoporučuje u pacientů se závažným ledvinovým onemocněním.
- jestliže máte problémy s játry. Podávání přípravku Zebinix se nedoporučuje u pacientů se závažnými problémy s játry.
- jestliže užíváte jakýkoli lék, jenž by mohl způsobit abnormalitu EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužený interval PR. Pokud si nejste jistý(á), zda by léky, které užíváte, mohly mít takový účinek, poraďte se se svým lékařem.
- jestliže trpíte srdečním onemocněním, jako je srdeční selhání nebo srdeční příhoda (infarkt) nebo máte poruchu srdečního rytmu.
- jestliže trpíte záchvaty začínajícími rozsáhlým elektrickým výbojem postihujícím obě strany mozku.

U malého počtu lidí léčených antiepileptiky se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se u vás kdykoliv během užívání přípravku Zebinix takové myšlenky vyskytnou, neprodleně kontaktujte svého lékaře.

Zebinix může způsobit, že budete pocíťovat závratě a/nebo ospalost, a to především na začátku léčby. Při užívání přípravku Zebinix buďte zvláště opatrný(á), aby nedošlo k náhodnému úrazu, jako například k pádu.

Zvláštní opatrnosti při užívání přípravku Zebinix je zapotřebí:

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné a potenciálně život ohrožující kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu / toxické epidermální nekrolýzy a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Pokud se u Vás objeví závažná vyrážka nebo jiné kožní příznaky (viz bod 4), přestaňte přípravek Zebinix užívat a neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařské ošetření.

U pacientů čínského (Han) nebo thajského původu riziko závažných kožních reakcí u karbamazepinu nebo jemu chemicky podobných látek lze předpovědět na základě testování krevních vzorků uvedených pacientů. Ošetřující lékař by Vám měl být schopen poradit, zda je před užíváním přípravku Zebinix nezbytné provést krevní test.

Děti

Zebinix není určen pro děti ve věku do 6 let.

Další léčivé přípravky a Zebinix

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to nutné proto, že některý z nich by mohl rušit působení přípravku Zebinix, nebo pro případ, že by přípravek Zebinix mohl narušovat jejich účinek.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- fenytoin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť v takovém případě může být nutná úprava dávkování.
- karbamazepin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť bude možná nutno upravit Vaši dávku a mohou se častěji projevit tyto nežádoucí účinky přípravku Zebinix: dvojité vidění, abnormální koordinace a závratě.
- hormonální antikoncepci (jako jsou například antikoncepční pilulky), neboť Zebinix může oslabit jejich účinnost.
- simvastatin (lék používaný ke snížení hladiny cholesterolu), neboť bude možná nutno upravit Vaši dávku.
- rosuvastatin, léčivo používané ke snížení hladiny cholesterolu.

- lék na ředění krve - warfarin.
- antidepresiva ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO)
- společně s přípravkem Zebinix neužívejte oxkarbazepin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť není známo, zda je současné užívání těchto dvou léčiv bezpečné.

Doporučení pro antikoncepci naleznete v části „Těhotenství a kojení“.

Těhotenství a kojení

Užívání přípravku Zebinix v těhotenství se nedoporučuje, protože účinky přípravku Zebinix na těhotenství a na nenarozené dítě nejsou známy.

Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než vysadíte antikoncepci a otěhotníte. Lékař může rozhodnout Vaši léčbu změnit.

Údaje o užívání eslikarbazepin-acetátu těhotnými ženami jsou omezené. Výzkum doložil zvýšené riziko vrozených vad a problémů s vývojem nervové soustavy (vývojem mozku) u dětí žen užívajících antiepileptika, zejména pokud souběžně užívají více antiepileptik.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, informujte ihned svého lékaře. Nepřestaňte lék užívat, dokud se o tom neporadíte se svým lékařem. Vysazení léku bez konzultace s lékařem by mohlo způsobit záchvaty, které by mohly ohrozit Vás i Vaše nenarozené dítě. Lékař může rozhodnout Vaši léčbu změnit.

Pokud jste žena v plodném věku a neplánujete otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Zebinix používat účinnou antikoncepci. Zebinix může ovlivnit funkci hormonální antikoncepce, jako je antikoncepční pilulka, a snížit jejich účinnost při předcházení těhotenství. Proto se doporučuje, abyste během užívání přípravku Zebinix používala jiné formy bezpečné a účinné antikoncepce. Poradte se se svým lékařem, který s Vámi probere, které formy antikoncepce jsou během užívání přípravku Zebinix nejvhodnější. Pokud je léčba přípravkem Zebinix ukončena, je nutné používat účinnou antikoncepci až do konce stávajícího menstruačního cyklu.

Pokud přípravek Zebinix užíváte během těhotenství, Vaše dítě je ohroženo také problémy s krvácením hned po porodu. Váš lékař může Vám a Vašemu dítěti k zabránění této situace podat lék.

Během užívání přípravku Zebinix nekojte. Není známo, zda přípravek prochází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Zebinix může způsobit, že budete pocíťovat závratě nebo ospalost, a může mít vliv na Váš zrak, a to především na začátku léčby. Pokud taková situace nastane, neřídte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. Jak se Zebinix užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí

Dávka při zahájení léčby

400 mg jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku. Váš lékař rozhodne, zda budete tuto dávku užívat jeden týden, nebo dva.

Udržovací dávka

Obvyklá udržovací dávka je 800 mg jednou denně.

Na základě Vaší reakce na přípravek Zebinix lze dávku zvýšit na 1 200 mg jedenkrát denně. Pokud budete užívat přípravek Zebinix samotný, Váš lékař může zvážit výhody, které Vám může přinést dávka 1 600 mg jednou denně.

Pacienti s onemocněním ledvin

Jestliže máte problémy s ledvinami, obvykle Vám bude dávana nižší dávka přípravku Zebinix. Váš lékař Vám stanoví správnou dávku. Trpíte-li těžkým onemocněním ledvin, použití přípravku Zebinix se nedoporučuje.

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

Pokud jste starším pacientem a již užíváte přípravek Zebinix samotný, dávka 1 600 mg není pro Vás vhodná.

Děti od 6 let

Dávka při zahájení léčby

Počáteční dávka je 10 mg/kg tělesné hmotnosti užívaná jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku.

Udržovací dávka

Na základě Vaší reakce na přípravek Zebinix lze dávku zvyšovat po 10 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalech po jednom nebo dvou týdnech do 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Maximální dávka je 1 200 mg jedenkrát denně.

Děti s tělesnou hmotností ≥ 60 kg

Děti s tělesnou hmotností od 60 kg budou užívat stejnou dávku jako dospělí.

Pro děti může být vhodnější jiná forma tohoto přípravku, jako je perorální suspenze. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Způsob a cesta podání

Přípravek Zebinix je určen k perorálnímu podání (užívání ústy).

Spolkněte tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

Tablety Zebinix lze užívat při jídle nebo samostatně.

Pokud máte obtíže spolknout celou tabletu, můžete ji rozdrtit a přidat k malému množství vody nebo jablečného pyré a vzít si okamžitě celou dávku.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zebinix, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodně užil(a) více přípravku Zebinix, než jste měl(a), jste potenciálně ohrožen(a) větším počtem epileptických záchvatů, nebo můžete cítit, že Vám srdce běží nepravidelně nebo rychleji.

Pokud se u Vás objeví kterýkoliv z výše uvedených příznaků, kontaktujte svého lékaře nebo ihned jděte do nemocnice. Vezměte si s sebou balení léku. Je to proto, aby lékař věděl, jaký lék jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Zebinix

Jestliže jste zapomněl(a) užít tabletu, vezměte si ji hned, jak si na to vzpomenete, a dále pokračujte jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) zapomenutou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Zebinix

Nepřestávejte náhle užívat tablety. Pokud tak učiníte, existuje riziko, že budete postižen(a) větším počtem záchvatů. Váš lékař rozhodne, jak dlouho byste měl(a) Zebinix užívat. Jestliže se lékař rozhodne Vaši léčbu přípravkem Zebinix ukončit, bude Vám dávku snižovat postupně. Je důležité, aby byla Vaše léčba dokončena podle pokynů Vašeho lékaře, jinak by se mohly Vaše příznaky zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dále uvedené nežádoucí účinky mohou být velmi vážné. Pokud jimi budete postižen(a), přestaňte užívat Zebinix a okamžitě to sdělte lékaři nebo ihned navštivte nemocnici, neboť je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči:

- puchýře na kůži a/nebo na sliznici nebo odlupování kůže a/nebo sliznic, vyrážka, problémy s polykáním nebo dýchací obtíže, otok rtů, tváře, očních víček, hrdla nebo jazyka; může se jednat o příznaky alergické reakce;

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob) jsou:

- pocit závratě nebo ospalosti.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob) jsou:

- pocit nestability nebo pocit motání nebo vznášení se,
- pocit nevolnosti nebo zvracení,
- bolest hlavy,
- průjem,
- dvojité nebo rozmazané vidění,
- potíže s koncentrací,
- pocit nedostatku energie nebo únavy,
- třes,
- vyrážka,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu sodíku v krvi,
- snížená chuť k jídlu,
- potíže se spánkem,
- potíže s koordinací pohybů (ataxie),
- zvýšení tělesné hmotnosti.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) jsou:

- neobratnost,
- alergie,
- zácpa,
- záchvaty,
- nedostatečná funkce štítné žlázy, příznaky zahrnují sníženou hladinu hormonů štítné žlázy (měřenou v krvi), nesnášenlivost chladu, zvětšený jazyk, tenké a křehké/lámavé nehty nebo vlasy a nízkou tělesnou teplotu,
- problémy s játry (např. zvýšené jaterní enzymy),
- vysoký krevní tlak nebo vážné zvýšení krevního tlaku,
- nízký krevní tlak nebo pokles krevního tlaku při postavení,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu solí (včetně chloridu) v krvi nebo snížený počet červených krvinek,
- dehydratace,
- změna pohybu očí, rozmazané vidění nebo, červené oči,
- pády,
- popáleniny,
- špatná paměť nebo zapomnětlivost,
- pláč, pocit deprese, nervozity nebo zmatku, nedostatek zájmu nebo emocí,
- neschopnost hovořit, psát nebo rozumět mluvenému nebo psanému jazyku,
- neklid,
- nedostatek pozornosti/hyperaktivita,

- podrážděnost,
- změny nálad nebo halucinace,
- potíže s řečí,
- krvácení z nosu,
- bolest na hrudi,
- brnění a/nebo pocit znecitlivění jakékoli části těla,
- migréna,
- pocit pálení,
- abnormální hmat,
- poruchy čichu,
- zvonění v uších,
- potíže se sluchem,
- otok nohou a paží,
- pálení žáhy, podráždění žaludku, bolest břicha, nadýmání, nepříjemné pocity v břiše nebo sucho v ústech,
- černá (tmavá) barva stolice,
- zanícené dásně nebo bolest zubů,
- pocení nebo suchá kůže,
- svědění,
- změny kůže (např. zarudlá kůže),
- padání vlasů,
- infekce močového traktu,
- pocit celkové slabosti, nemoci nebo zimnice,
- úbytek tělesné hmotnosti,
- bolest svalů, bolest končetin, svalová slabost,
- poruchy metabolismu kostí,
- zvýšené kostní bílkoviny,
- zrudnutí, chladné končetiny,
- zpomalený nebo nepravidelný tep,
- pocit extrémní ospalosti,
- útlum,
- neurologická porucha pohybu, při níž se Vaše svaly stahují a způsobují tak zkroucení a opakované pohyby nebo abnormální držení těla; příznaky zahrnují třes, bolest a křeče,
- toxicita léčiva,
- úzkost.

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- snížení počtu krevních destiček, čímž se zvyšuje riziko krvácení nebo vzniku podlitin,
- těžká bolest zad a žaludku (způsobená zánětem slinivky břišní),
- snížený počet bílých krvinek, čímž se zvyšuje pravděpodobnost infekce.
- zarudlé skvrny na kůži nebo kruhové skvrny často s puchýřem uprostřed, odlupování kůže, vředy v ústech, nose, na genitáliích a očích, červené a oteklé oči, těmto příznakům může předcházet horečka a/nebo příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza),
- zpočátku příznaky podobné chřipce, vyrážka v obličeji pak široce rozšířená vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvýšení hladin jaterních enzymů, abnormální hodnoty krevních testů (eozinofilie - zvýšení počtu jednoho typu bílých krvinek), zvětšené lymfatické uzliny a poškození jiných tělních orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, rovněž známá pod zkratkou DRESS nebo jako syndrom lékové hypersenzitivity),
- závažná alergická reakce, která způsobuje otok tváře, hrdla, rukou, nohou, kotníků nebo dolních částí nohou,
- kopřivka (svědivá kožní vyrážka),
- netečnost, zmatenost, svalové záškuby nebo výrazné zhoršení záchvatů (možné příznaky nízké hladiny sodíku v krvi v důsledku nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu).

Užívání přípravku Zebinix je spojeno s abnormalitou EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužení intervalu PR. Mohou se projevit nežádoucí účinky související s touto abnormalitou EKG (např. mdloby a zpomalení srdeční frekvence).

U pacientů dlouhodobě léčených antiepileptiky s podobnou strukturou, jako je karbamazepin a oxkarbazepin, byly hlášeny případy kostních poruch zahrnujících osteopenii (prořídnutí kostní tkáně) a osteoporózu (řidnutí kosti) a zlomeniny. Pokud jste dlouhodobě léčen(a) antiepileptiky, nebo pokud Vám v minulosti byla diagnostikována osteoporóza, nebo pokud užíváte steroidy, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Zebinix uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru, lahvičce a krabičce za písmeny EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Zebinix obsahuje

- Léčivou látkou je eslicarbazepini acetat. Jedna tableta obsahuje eslicarbazepini acetat 800 mg.
- Pomocnými látkami jsou povidon (K29-32), sodná sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát.

Jak Zebinix vypadá a co obsahuje toto balení

Zebinix 800 mg jsou bílé a podlouhlé tablety. Tablety mají na jedné straně vyryto 'ESL 800' a na druhé straně mají půlicí rýhu, mají délku 19 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Tablety jsou baleny v blistrech v papírových krabičkách obsahujících 20, 30, 60 nebo 90 tablet nebo ve vícečetném balení obsahujícím 180 (2x90) tablet, a v lahvičkách z HDPE s dětským bezpečnostním uzávěrem v papírových krabičkách obsahujících 90 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

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

Lietuva

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zebinix 50 mg/ml perorální suspenze

Eslicarbazepini acetas

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete Vy nebo Vaše dítě tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zebinix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zebinix užívat
3. Jak se Zebinix užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zebinix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Zebinix a k čemu se používá

Zebinix obsahuje léčivou látku eslikarbazepin-acetát.

Zebinix patří do skupiny léčiv nazývaných antiepileptika, jež se používají k léčbě epilepsie, onemocnění, při němž má člověk opakované záchvaty nebo křeče.

Zebinix se používá:

- samotný (monoterapie) u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií
- s ostatními antiepileptickými léčivými přípravky (přídavná terapie) u dospělých, dospívajících a dětských pacientů ve věku od 6 let, kteří mají záchvaty postihující jednu část mozku (parciální záchvaty). Po těchto záchvatech může, nebo nemusí následovat záchvat postihující celý mozek (sekundární generalizace).

Lékař Vám dal Zebinix, aby došlo k omezení počtu záchvatů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zebinix užívat

Neužívejte Zebinix:

- jestliže jste alergický(á) na eslikarbazepin-acetát, na další karboxamidové deriváty (např. karbamazepin nebo oxkarbazepin, léky používané k léčbě epilepsie) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže trpíte určitým typem poruchy srdečního rytmu (atrioventrikulární (AV) blok druhého nebo třetího stupně).

Upozornění a opatření

Před užitím Zebinixu se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vyhledejte okamžitě svého lékaře:

- jestliže máte puchýře na kůži a/nebo na sliznici nebo u vás dochází k odlupování kůže a/nebo sliznic, máte vyrážku, problémy s polykáním nebo dýcháním, projeví se u Vás otok rtů, tváře, očních víček, hrdla nebo jazyka. Tyto příznaky mohou být známkou alergické reakce;
- jestliže trpíte zmateností, došlo ke zhoršení záchvatů nebo snížení vědomí, což může být známkou nízké hladiny soli v krvi.

Prosím, informujte svého lékaře:

- jestliže máte problémy s ledvinami. Váš lékař možná bude muset upravit dávkování. Podávání přípravku Zebinix se nedoporučuje u pacientů se závažným ledvinovým onemocněním.
- jestliže máte problémy s játry. Podávání přípravku Zebinix se nedoporučuje u pacientů se závažnými problémy s játry.
- jestliže užíváte jakýkoli lék, jenž by mohl způsobit abnormalitu EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužený interval PR. Pokud si nejste jistý(á), zda by léky, které užíváte, mohly mít takový účinek, poraďte se se svým lékařem.
- jestliže trpíte srdečním onemocněním, jako je srdeční selhání nebo srdeční příhoda (infarkt) nebo máte poruchu srdečního rytmu.
- jestliže trpíte záchvaty začínajícími rozsáhlým elektrickým výbojem postihujícím obě strany mozku.

U malého počtu lidí léčených antiepileptiky se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se u vás kdykoliv během užívání přípravku Zebinix takové myšlenky vyskytnou, neprodleně kontaktujte svého lékaře.

Zebinix může způsobit, že budete pociťovat závratě a/nebo ospalost, a to především na začátku léčby. Při užívání přípravku Zebinix buďte zvláště opatrný(á), aby nedošlo k náhodnému úrazu, jako například k pádu.

Zvláštní opatrnosti při užívání přípravku Zebinix je zapotřebí:

V rámci zkušeností s léčbou přípravkem Zebinix po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné a potenciálně život ohrožující kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu / toxické epidermální nekrolýzy a lékové reakce na léčivo s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Pokud se u Vás objeví závažná vyrážka nebo jiné kožní příznaky (viz bod 4), přestaňte přípravek Zebinix užívat a neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařské ošetření.

U pacientů čínského (Han) nebo thajského původu riziko závažných kožních reakcí u karbamazepinu nebo jemu chemicky podobných látek lze předpovědět na základě testování krevních vzorků uvedených pacientů. Ošetřující lékař by Vám měl být schopen poradit, zda je před užíváním přípravku Zebinix nezbytné provést krevní test.

Děti

Zebinix není určen pro děti ve věku do 6 let.

Další léčivé přípravky a Zebinix

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to nutné proto, že některý z nich by mohl rušit působení přípravku Zebinix, nebo pro případ, že by přípravek Zebinix mohl narušovat jejich účinek.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- fenytoin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť v takovém případě může být nutná úprava dávkování.
- karbamazepin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť bude možná nutno upravit Vaši dávku a mohou se častěji projevit tyto nežádoucí účinky přípravku Zebinix: dvojité vidění, abnormální koordinace a závratě.
- hormonální antikoncepci (jako jsou například antikoncepční pilulky), neboť Zebinix může oslabit jejich účinnost.
- simvastatin (lék používaný ke snížení hladiny cholesterolu), neboť bude možná nutno upravit Vaši dávku.

- rosuvastatin, léčivo používané ke snížení hladiny cholesterolu.
- lék na ředění krve - warfarin.
- antidepressiva ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO)
- společně s přípravkem Zebinix neužívejte oxkarbazepin (lék používaný k léčbě epilepsie), neboť není známo, zda je současné užívání těchto dvou léčiv bezpečné.

Doporučení pro antikoncepci naleznete v části „Těhotenství a kojení“.

Těhotenství a kojení

Užívání přípravku Zebinix v těhotenství se nedoporučuje, protože účinky přípravku Zebinix na těhotenství a na nenarozené dítě nejsou známy.

Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než vysadíte antikoncepci a otěhotníte. Lékař může rozhodnout Vaši léčbu změnit.

Údaje o užívání eslikarbazepin-acetátu těhotnými ženami jsou omezené. Výzkum doložil zvýšené riziko vrozených vad a problémů s vývojem nervové soustavy (vývojem mozku) u dětí žen užívajících antiepileptika, zejména pokud souběžně užívají více antiepileptik.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, informujte ihned svého lékaře. Nepřestaňte lék užívat, dokud se o tom neporadíte se svým lékařem. Vysazení léku bez konzultace s lékařem by mohlo způsobit záchvaty, které by mohly ohrozit Vás i Vaše nenarozené dítě. Lékař může rozhodnout Vaši léčbu změnit.

Pokud jste žena v plodném věku a neplánujete otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Zebinix používat účinnou antikoncepci. Zebinix může ovlivnit funkci hormonální antikoncepce, jako je antikoncepční pilulka, a snížit jejich účinnost při předcházení těhotenství. Proto se doporučuje, abyste během užívání přípravku Zebinix používala jiné formy bezpečné a účinné antikoncepce. Poradte se se svým lékařem, který s Vámi probere, které formy antikoncepce jsou během užívání přípravku Zebinix nejvhodnější. Pokud je léčba přípravkem Zebinix ukončena, je nutné používat účinnou antikoncepci až do konce stávajícího menstruačního cyklu.

Pokud přípravek Zebinix užíváte během těhotenství, Vaše dítě je ohroženo také problémy s krvácením hned po porodu. Váš lékař může Vám a Vašemu dítěti k zabránění této situace podat lék.

Během užívání přípravku Zebinix nekojte. Není známo, zda přípravek prochází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Zebinix může způsobit, že budete pociťovat závratě nebo ospalost, a může mít vliv na Váš zrak, a to především na začátku léčby. Pokud taková situace nastane, neřidte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Zebinix obsahuje methylparaben (E218) a siřičitany

Zebinix perorální suspenze obsahuje methylparaben (E218), který může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné) a siřičitany, které mohou vzácně způsobit těžké alergické reakce a bronchospasmus (zúžení průdušek).

3. Jak se Zebinix užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí

Dávka při zahájení léčby

400 mg jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku. Váš lékař rozhodne, zda budete tuto dávku užívat jeden týden, nebo dva.

Udržovací dávka

Obvyklá udržovací dávka je 800 mg jednou denně.

Na základě Vaší reakce na přípravek Zebinix lze dávku zvýšit na 1 200 mg jedenkrát denně. Pokud budete užívat přípravek Zebinix samotný, Váš lékař může zvážit výhody, které Vám může přinést dávka 1 600 mg jednou denně.

Pacienti s onemocněním ledvin

Jestliže máte problémy s ledvinami, obvykle Vám bude dávana nižší dávka přípravku Zebinix. Váš lékař Vám stanoví správnou dávku. Trpíte-li těžkým onemocněním ledvin, použití přípravku Zebinix se nedoporučuje.

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

Pokud jste starším pacientem a již užíváte přípravek Zebinix samotný, dávka 1 600 mg není pro Vás vhodná.

Děti od 6 let

Dávka při zahájení léčby

Počáteční dávka je 10 mg/kg tělesné hmotnosti užívaná jedenkrát denně po dobu jednoho nebo dvou týdnů před zvýšením na udržovací dávku.

Udržovací dávka

Na základě Vaší reakce na přípravek Zebinix lze dávku zvyšovat po 10 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalech po jednom nebo dvou týdnech do 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Maximální dávka je 1 200 mg jedenkrát denně.

Děti s tělesnou hmotností ≥ 60 kg

Děti s tělesnou hmotností od 60 kg budou užívat stejnou dávku jako dospělí.

Pro děti může být vhodnější jiná forma tohoto přípravku, jako je perorální suspenze. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Způsob a cesta podání

Přípravek Zebinix je určen k perorálnímu podání (užívání ústy).

Perorální suspenzi Zebinix lze užívat při jídle nebo samostatně.

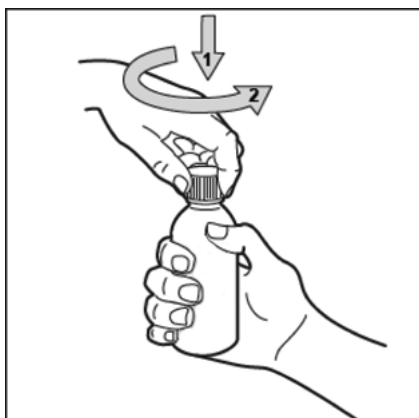
Před použitím důkladně protřepejte.

Vždy používejte stříkačku pro perorální podání dodanou s lékem.

Návod k použití:

1. krok. Vyjměte z krabičky lahvičku, stříkačku pro perorální podání a adaptér na lahvičku.

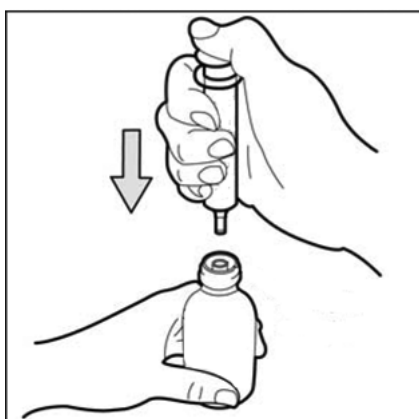
2. krok: Protřepávejte lahvičku nejméně 10 sekund a sejměte dětský bezpečnostní uzávěr zatlačením dolů a otáčením proti směru hodinových ručiček (doleva).



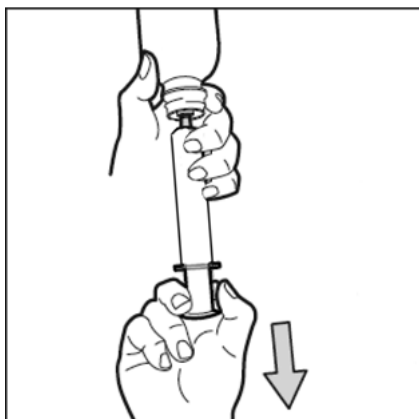
3. krok: Nasad'te adaptér na lahvičku do otvoru v hrdle láhve. Pro bezpečné nasazení možná budete potřebovat vyvinout určitý tlak. Po nasazení na lahvičku se adaptér nesmí z lahvičky sejmout. Lahvičku lze zavřít s nasazeným adaptérem.



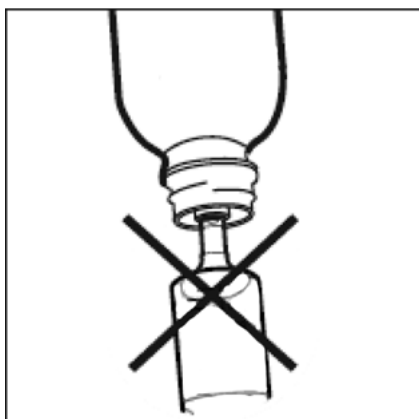
4. krok. Pro usnadnění postupu si na stříkačce označte požadovaný objem pohybem pístu. Nasad'te špičku stříkačky pro perorální podání do otvoru v adaptéru a držte přitom lahvičku ve svislé poloze. Zatlačte píst na doraz dolů. Tím se vytvoří tlak uvnitř lahvičky, který napomůže k nadávkování suspenze a vytlačí ji z lahvičky do stříkačky pro perorální podání.



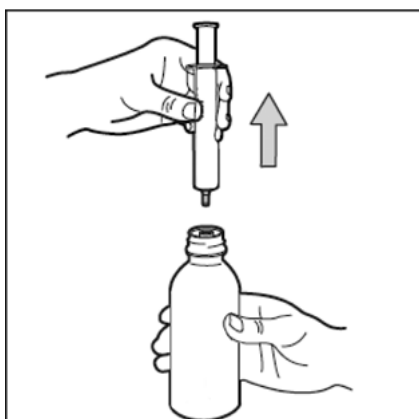
5. krok: Držte stříkačku na místě a otočte lahvičku dnem vzhůru.
Do stříkačky jemně natáhněte pístem požadovaný objem.



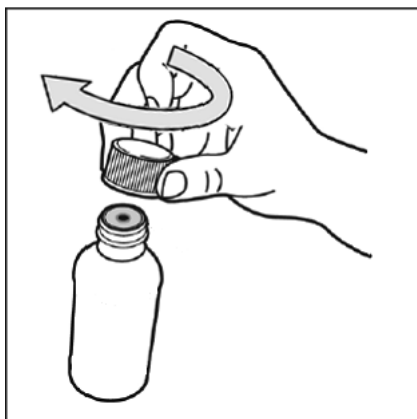
6. krok. Pokud v stříkačce pro perorální podání zpozorujete vzduchové bubliny, zatlačte píst nahoru dostatečně daleko k úplnému vytlačení veškerých vzduchových bublin. Jemně vytáhněte píst zpět dolů na dávku, kterou Vám předepsal lékař.



7. Otočte lahvičku do svislé polohy a sejměte z lahvičky celou stříkačku pro perorální podání. Dávejte pozor, abyste při snímání stříkačky z lahvičky nezatlačil(a) píst dolů.



8. krok. Na lahvičku opět nasadíte uzávěr a otočte jej ve směru hodinových ručiček (doprava).



9. krok. Vložte stříkačku pro perorální podání do úst proti vnitřku tváře. Pomalu tlačte na píst a tím uvolňujte Zebinix do úst.

10. krok. Propláchněte prázdnou stříkačku pro perorální podání po každém použití ve sklenici čisté vody. Tento postup čištění opakujte 3krát.

Uložte lahvičku a stříkačku pro perorální podání společně do papírové krabičky do příštího použití.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zebinix, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodně užil(a) více přípravku Zebinix, než jste měl(a), jste potenciálně ohrožen(a) tím, větším počtem epileptických záchvatů, nebo můžete cítit, že Vám srdce běží nepravidelně nebo rychleji. Pokud se u Vás objeví kterýkoliv z výše uvedených příznaků, kontaktujte svého lékaře nebo ihned jděte do nemocnice. Vezměte si s sebou balení léku. Je to proto, aby lékař věděl, jaký lék jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Zebinix

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, užijte ji hned, jak si na to vzpomenete, a dále pokračujte jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) zapomenutou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Zebinix

Nepřestávejte náhle užívat perorální suspenzi. Pokud tak učiníte, existuje riziko, že budete postižen(a) větším počtem záchvatů. Váš lékař rozhodne, jak dlouho byste měl(a) Zebinix užívat. Jestliže se lékař rozhodne Vaši léčbu přípravkem Zebinix ukončit, bude Vám dávku snižovat postupně. Je důležité, aby byla Vaše léčba dokončena podle pokynů Vašeho lékaře, jinak by se mohly Vaše příznaky zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dále uvedené nežádoucí účinky mohou být velmi vážné. Pokud jimi budete postižen(a), přestaňte užívat Zebinix a okamžitě to sdělte lékaři nebo ihned navštivte nemocnici, neboť je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči:

- puchýře na kůži a/nebo na sliznici nebo odlupování kůže a/nebo sliznic, vyrážka, problémy s polykáním nebo dýchací obtíže, otok rtů, tváře, očních víček, hrdla nebo jazyka; může se jednat o příznaky alergické reakce;

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob) jsou:

- pocit závratě nebo ospalosti.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob) jsou:

- pocit nestability nebo pocit motání nebo vznášení se,
- pocit nevolnosti nebo zvracení,
- bolest hlavy,
- průjem,
- dvojité nebo rozmazané vidění,
- potíže s koncentrací,
- pocit nedostatku energie nebo únavy,
- třes,
- vyrážka,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu sodíku v krvi,
- snížená chuť k jídlu,
- potíže se spánkem,
- potíže s koordinací pohybů (ataxie),
- zvýšení tělesné hmotnosti.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) jsou:

- neobratnost,
- alergie,
- zácpa,
- záchvaty,
- nedostatečná funkce štítné žlázy, příznaky zahrnují sníženou hladinu hormonů štítné žlázy (měřenou v krvi), nesnášenlivost chladu, zvětšený jazyk, tenké a křehké/lámavé nehty nebo vlasy a nízkou tělesnou teplotu,
- problémy s játry (např. zvýšené jaterní enzymy),
- vysoký krevní tlak nebo vážné zvýšení krevního tlaku,
- nízký krevní tlak nebo pokles krevního tlaku při postavení,
- krevní testy ukazují, že máte nízkou hladinu solí (včetně chloridu) v krvi nebo snížený počet červených krvinek,
- dehydratace,
- změna pohybu očí, rozmazané vidění nebo červené oči,
- pády,
- popáleniny,
- špatná paměť nebo zapomnětlivost,
- pláč, pocit deprese, nervozity nebo zmatku, nedostatek zájmu nebo emocí,
- neschopnost hovořit, psát nebo rozumět mluvenému nebo psanému jazyku,
- neklid,
- nedostatek pozornosti/hyperaktivita,
- podrážděnost,
- změny nálad nebo halucinace,
- potíže s řečí,
- krvácení z nosu,
- bolest na hrudi,
- brnění a/nebo pocit znecitlivění jakékoli části těla,
- migréna,
- pocit pálení,
- abnormální hmat,
- poruchy čichu,
- zvonění v uších,
- potíže se sluchem,
- otok nohou a paží,

- pálení žáhy, podráždění žaludku, bolest břicha, nadýmání, nepříjemné pocity v břiše nebo sucho v ústech,
- černá (tmavá) barva stolice,
- zanícené dásně nebo bolest zubů,
- pocení nebo suchá kůže,
- svědění,
- změny kůže (např. zarudlá kůže),
- padání vlasů,
- infekce močového traktu,
- pocit celkové slabosti, nemoci nebo zimnice,
- úbytek tělesné hmotnosti,
- bolest svalů, bolest končetin, svalová slabost,
- poruchy metabolismu kostí,
- zvýšené kostní bílkoviny,
- zrudnutí, chladné končetiny,
- zpomalený nebo nepravidelný tep,
- pocit extrémní ospalosti,
- útlum,
- neurologická porucha pohybu, při níž se Vaše svaly stahují a způsobují tak zkroucení a opakované pohyby nebo abnormální držení těla; příznaky zahrnují třes, bolest a křeče,
- toxicita léčiva,
- úzkost.

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- snížení počtu krevních destiček, čímž se zvyšuje riziko krvácení nebo vzniku podlitin,
- těžká bolest zad a žaludku (způsobená zánětem slinivky břišní),
- snížený počet bílých krvinek, čímž se zvyšuje pravděpodobnost infekce,
- zarudlé skvrny na kůži nebo kruhové skvrny často s puchýřem uprostřed, odlupování kůže, vředy v ústech, nose, na genitáliích a očích, červené a oteklé oči, těmto příznakům může předcházet horečka a/nebo příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza),
- zpočátku příznaky podobné chřipce, vyrážka v obličeji pak široce rozšířená vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvýšení hladin jaterních enzymů, abnormální hodnoty krevních testů (eozinofilie - zvýšení počtu jednoho typu bílých krvinek), zvětšené lymfatické uzliny a poškození jiných tělních orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, rovněž známá pod zkratkou DRESS nebo jako syndrom lékové hypersenzitivity),
- závažná alergická reakce, která způsobuje otok tváře, hrdla, rukou, nohou, kotníků nebo dolních částí nohou,
- kopřivka (svědivá kožní vyrážka),
- netečnost, zmatenost, svalové záškuby nebo výrazné zhoršení záchvatů (možné příznaky nízké hladiny sodíku v krvi v důsledku nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu).

Užívání přípravku Zebinix je spojeno s abnormalitou EKG (elektrokardiogramu), která se nazývá prodloužení intervalu PR. Mohou se projevit nežádoucí účinky související s touto abnormalitou EKG (např. mdloby a zpomalení srdeční frekvence).

U pacientů dlouhodobě léčených antiepileptiky s podobnou strukturou, jako je karbamazepin a oxkarbazepin, byly hlášeny případy kostních poruch zahrnujících osteopenii (prořídnutí kostní tkáně) a osteoporózu (řidnutí kosti) a zlomeniny. Pokud jste dlouhodobě léčen(a) antiepileptiky, nebo pokud Vám v minulosti byla diagnostikována osteoporóza, nebo pokud užíváte steroidy, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové

informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Zebinix uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za písmeny EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Po otevření lahvičky nesmíte přípravek používat déle než 2 měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Zebinix obsahuje

- Léčivou látkou je eslicarbazepini acetat. Jeden ml perorální suspenze obsahuje eslicarbazepini acetat 50 mg.
Pomocnými látkami jsou xanthanová klovatina (E 415), makrogol-100-stearát, methylparaben (E 218), dihydrát sodné soli sacharinu (E 954), ovocné aroma (obsahuje maltodextrin, propylenglykol, přírodní a umělé aroma a arabskou klovatinu (E 414), ochucovací aroma (obsahuje propylenglykol, vodu a přírodní a umělé aroma) a čištěná voda.

Jak Zebinix vypadá a co obsahuje toto balení

Zebinix 50 mg/ml je téměř bílá až bílá perorální suspenze.

Perorální suspenze je balena ve skleněných lahvičkách jantarově hnědé barvy s dětskými bezpečnostními uzávěry z HDPE, obsahující 200 ml perorální suspenze, v papírové krabičce. Jedna papírová krabička obsahuje 10ml dělenou polypropylenovou stříkačku s dělením po 0,2 ml a kopolymerový nasazovací adaptér.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příloha IV
Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) eslikarbazepin-acetátu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Syndrom podobný SIADH

S ohledem na dostupná data o SIADH nebo syndromu podobnému SIADH – vyskytly se dva případy s pravděpodobnou kauzální souvislostí a 13 případů s možnou kauzální souvislostí s ESL – se výbor PRAC domnívá, že informace o přípravku mají být odpovídajícím způsobem aktualizovány. Navrhované znění je v souladu s informacemi o přípravku dalších přípravků ze skupiny dibenzazepinů, tj. karbamazepinu a oxkarbazepinu.

Poléková jaterní porucha

Z dostupných dat o polékové jaterní poruše vyplývá, že se vyskytlo šest případů zvýšené gamaglutamyltransferázy s možnou kauzální souvislostí s ESL (podle RUCAM). Důkazy pro závažnější lékové postižení jater (tj. akutní hepatitidu nebo hepatocelulární poškození) nebyly dostatečné ke stanovení kauzální souvislosti. Vyskytl se pouze jeden případ závažnějšího lékového postižení jater (akutní hepatitida) s výmluvnou pozitivní dechallenge pro ESL (s možnou kauzální souvislostí podle RUCAM). Jelikož zvýšení transamináz může být doprovázeno zvýšením GGT, doporučuje se použít širší termín „zvýšené jaterní enzymy“.

Používání v těhotenství a u žen ve fertilním věku

Na základě dostupných dat o používání v těhotenství a u žen ve fertilním věku výbor PRAC doporučuje aktualizovat znění v bodě 4.6. V současné době není v bodě 4.6 zahrnuta žádná informace o tom, zda se používání ESL během těhotenství doporučuje nebo nedoporučuje. Navíc mají být poskytované informace upraveny tak, aby byly v souladu s informacemi o přípravku dalších AED, které byly v nedávné době revidovány, aby odražely informace o rizicích spojených s používáním v těhotenství, o potřebě účinné antikoncepce a poradenství pro ženy ve fertilním věku a o potenciálu interakce s hormonální antikoncepcí, vše s cílem poskytnout podobnou úroveň informací.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se eslikarbazepin-acetátu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího eslikarbazepin-acetát zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.