

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zebinix 200 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg eslikarbazepino acetato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Baltos pailgos tabletės, vienoje pusėje yra įspaustas užrašas „ESL 200“, kitoje pusėje – vagelė, tablečių ilgis – 11 mm. Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Zebinix skirtas kaip:

- monoterapija gydant dalinius traukulius su antrine generalizacija arba be jos suaugusiesiems, kuriems naujai diagnozuota epilepsija;
- papildoma priemonė gydyti dalinius traukulius su antrine generalizacija arba be jos suaugusiesiems, paaugliams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

##### *Suaugusieji*

Zebinix gali būti skiriamas monoterapija arba pridėdamas prie esamo traukulių gydymo. Rekomenduojama pradinė dozė yra 400 mg kartą per parą, kurią po vienos ar dviejų savaičių reikia didinti iki 800 mg kartą per parą. Atsižvelgiant į individualų atsaką, dozę galima didinti iki 1 200 mg kartą per parą. Kai kuriems pacientams, kuriems taikomas monoterapijos režimas, gali būti naudinga 1 600 mg kartą per parą dozė (žr. 5.1 skyrių).

##### ***Tam tikros populiacijos***

##### *Senyvo amžiaus (vyresni nei 65 metų) pacientai*

Senyvo amžiaus populiacijai, jei inkstų veikla nėra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Kadangi duomenų apie monoterapijos 1 600 mg režimo skyrimą senyvo amžiaus pacientams yra labai nedaug, šios dozės šiai populiacijai vartoti nerekomenduojama.

##### *Inkstų nepakankamumas*

Suaugusiuosius ir vyresnius kaip 6 metų vaikus, sergančius inkstų nepakankamumu, reikia gydyti atsargiai, ir dozė turi būti koreguojama pagal kreatinino klirensą ( $K_K$ ) taip:

- $K_K > 60$  ml/min.: dozės koreguoti nereikia.
- $K_K 30-60$  ml/min.: pradinė dozė 200 mg (arba 5 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) kartą per parą arba 400 mg (arba 10 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) kas antrą parą

2 savaites, vėliau 400 mg (arba 10 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) dozė kartą per parą. Tačiau, atsižvelgiant į individualų atsaką, dozė gali būti didinama.

- $K_K < 30$  ml/min.: skirti nerekomenduojama sunkiu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams dėl duomenų trūkumo.

#### *Kepenų nepakankamumas*

Dozės nereikia koreguoti pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu.

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika nevertinta pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius), todėl šiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama.

#### *Vaikų populiacija*

##### *Vyresni kaip 6 metų vaikai*

Rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg/kg kūno svorio per parą, vartojama kartą per parą. Dozė reikia kas savaitę arba kas 2 savaites didinti po 10 mg/kg per parą iki 30 mg/kg per parą dozės, remiantis individualiu atsaku. Didžiausia dozė yra 1 200 mg kartą per parą (žr. 5.1 skyrių).

##### *Vaikai, kurių kūno svoris $\geq 60$ kg*

Vaikams, kurių kūno svoris yra 60 kg arba daugiau, reikia skirti tokią pat dozę kaip suaugusiesiems. Zebinix saugumas ir veiksmingumas 6 metų ir jaunesniems vaikams dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Zebinix galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Pacientams, kurie negali nuryti sveikos tabletės, prieš pat vartojant tabletę galima susmulkinti, sumaišyti su vandeniu arba minkštu maistu, pvz., obuolių tyrė, ir išgerti.

#### *Vaistinių preparatų keitimas*

Remiantis lyginamaisiais tabletės ir suspensijos farmacinių formų biologinio prieinamumo duomenimis, pacientams keisti vieną farmacinę formą kita galima.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems karboksamido dariniams (pvz., karbamazepinui, okskarbazepinui) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Antro ar trečio laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Mintys apie savižudybę

Buvo pranešimų apie pacientų, kurie gydyti antiepilepsinėmis veikliosiomis medžiagomis dėl kelių indikacijų, mintis apie savižudybę ir savižudišką elgesį. Atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų su antiepilepsiniais vaistinėmis preparatais metaanalizės rezultatai taip pat parodė mažą minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio rizikos padidėjimą. Šios rizikos mechanizmas nežinomas, o pagal turimus duomenis neatmetama galimybė, kad padidėjusi rizika yra susijusi su eslikarbazepino acetatu. Todėl pacientai turi būti stebimi, ar neatsirado minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio požymių, ir turi būti skiriamas tinkamas gydymas. Jeigu atsiranda minčių apie savižudybę arba savižudiško elgesio požymių, pacientams (ir paciento globėjams) būtina patarti kreiptis medicininės pagalbos.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Eslikarbazepino acetatas siejamas su kai kuriomis centrinės nervų sistemos nepageidaujamomis reakcijomis, tokiomis kaip galvos svaigimas ir mieguistumas, kurios padidina atsitiktinių susižalojimų riziką.

## Kiti įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu gydymą Zebinix reikia nutraukti, rekomenduojama jį nutraukti palaipsniui, taip sumažinant padažnėjusių traukulių atsiradimo galimybę.

## Odos reakcijos

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo epilepsija sergantys pacientai, duomenimis iš visos Zebinix gydytos populiacijos 1,2 % pasireiškė bėrimo nepageidaujama reakcija. Zebinix vartojantiems pacientams nustatyti dilgėlinės ir angioneurozinės edemos atvejai. Angioneurozinė edema, pasireiškianti kaip padidėjusio jautrumo arba anafilaksinė reakcija, ir dėl jos prasidedanti gerklų edema gali būti mirtina. Jeigu atsiranda padidėjusio jautrumo požymių arba simptomų, reikia nedelsiant nutraukti eslikarbazepino acetato vartojimą ir pradėti kitą alternatyvų gydymą.

Gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę (TEN) bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba baigtis mirtimi. Išrašant vaistinį preparatą, pacientus reikia informuoti apie galimus požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar pasireiškia odos reakcijų. Jeigu pasireiškė šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti Zebinix vartojimą ir pradėti kitą alternatyvų gydymą (pagal poreikį). Jeigu pacientams pasireiškė tokių reakcijų, šiems pacientams niekada negalima vėl pradėti gydymo Zebinix.

## HLA-B\*1502 alelis - kinų hanių ir tajų bei kitose Azijos populiacijose

Nustatyta, kad HLA-B\*1502 buvimas kinų hanių ir tajų kilmės individų organizme yra stipriai susijęs su Stivenso-Džonsono sindromu (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) vadinamos sunkios odos reakcijos išsivystymo rizika, kai jie buvo gydomi karbamazepinu. Eslikarbazepino acetato cheminės struktūra yra panaši į karbamazepino; todėl gali būti, kad pacientams, kuriems nustatytas HLA-B\*1502 buvimas, taip pat yra SJS pasireiškimo rizika po gydymo eslikarbazepino acetatu. HLA-B\*1502 nešiotojų dalis kinų hanių ir tajų populiacijose sudaro apie 10 %. Jeigu įmanoma, prieš pradėdant gydyti karbamazepinu ar kitomis panašios cheminės sudėties veikliosiomis medžiagomis, šiuos individus reikia patikrinti dėl šio alelio buvimo. Jei šios etninės kilmės pacientams nustatytas HLA-B\*1502 alelio buvimas, eslikarbazepino acetato vartojimo galimybę galima svarstyti, jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką.

Dėl šio alelio vyravimo kitose Azijos populiacijose (pvz., Filipinuose ir Malaizijoje – daugiau kaip 15 %) galima svarstyti galimybę atlikti rizikos populiacijos genetinius tyrimus, siekiant nustatyti HLA-B\*1502 buvimą.

## HLA-A\*3101 alelis - europiečių kilmės ir japonų populiacijos

Yra duomenų, rodančių, kad europiečių kilmės asmenims ir japonams HLA-A\*3101 yra susijęs su padidėjusia karbamazepino sukeltų odos nepageidaujamų reakcijų į vaistą, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), vaistų sukeltą bėrimą su eozinofilija (angl. *drug rash with eosinophilia*, DRESS) arba lengvesnę ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) ir makulopapulinį bėrimą, pasireiškimo rizika.

HLA-A\*3101 alelio dažnis įvairiose etninėse populiacijose labai skiriasi. Europiečių populiacijose HLA-A\*3101 alelis nustatomas 2-5 % gyventojų, japonų populiacijoje – apie 10 %.

HLA-A\*3101 alelio buvimas gali padidinti karbamazepino sukeltų odos nepageidaujamų reakcijų (dažniausiai lengvesnių) pasireiškimo riziką nuo 5,0 % bendroje populiacijoje iki 26,0 % europiečių kilmės tiriamųjų tarpe, tuo tarpu šio alelio nebuvimas gali sumažinti šią riziką nuo 5,0 % iki 3,8 %.

Nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti tikrinti pacientus dėl HLA-A\*3101 buvimo prieš pradėdant gydyti karbamazepinu ar kitais panašios cheminės sudėties junginiais.

Jei europiečių ar japonų kilmės pacientams nustatytas HLA-B\*3101 alelio buvimas, karbamazepino ar kitų panašios cheminės sudėties junginių vartojimo galimybę galima svarstyti, jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką.

## Hiponatremija

Pranešama apie tai, kad 1,5 % Zebinix gydytų pacientų pasireiškė hiponatremijos nepageidaujama reakcija. Hiponatremija daugumoje atveju nesukelia jokių simptomų, tačiau ją gali lydėti tokie klinikiniai simptomai, kaip traukulių pasunkėjimas, sumišimas, sutrikusi sąmonė. Hiponatremijos dažnis didėjo didinant eslikarbazepino acetato dozę. Pacientams, sergantiems inkstų liga, dėl kurios vystosi hiponatremija arba pacientams, kartu vartojantiems vaistinius preparatus, dėl kurių vystosi hiponatremija (pvz., diuretikus, desmopresiną, karbamazepiną), natrio koncentracija serume turi būti tiriama prieš gydymą eslikarbazepino acetatu ir gydymo metu. Be to, natrio koncentraciją serume reikia nustatyti, jei pasireiškė klinikinių hiponatremijos požymių. Taip pat natrio koncentracija kraujyje turi būti nustatoma rutininių laboratorinių tyrimų metu. Jeigu atsiranda kliniškai reikšminga hiponatremija, eslikarbazepino acetato vartojimą reikia nutraukti.

## PR intervalas

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad eslikarbazepino acetatas pailgina PR intervalą. Reikia skirti atsargiai tam tikrų būklių pacientams (pvz., kurių žema tiroksino koncentracija, yra širdies laidumo sutrikimų) arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, galinčių pailginti PR.

## Inkstų veiklos sutrikimas

Reikia skirti atsargiai pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, ir dozę reikia nustatyti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kurių  $K_K < 30$  ml/min., skirti nerekomenduojama, nes duomenų nepakanka.

## Kepenų veiklos sutrikimas

Kadangi duomenų nedaug tiriant pacientus, sergančius lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, o farmakokinetikos ir klinikinių duomenų sunkiu kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra, eslikarbazepino acetatą reikia skirti atsargiai pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, o skirti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu, nerekomenduojama.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Eslikarbazepino acetatas daugiausiai verčiamas eslikarbazepinu, kurio didžiausia dalis pasišalina susidarant gliukuronidams. *In vitro* eslikarbazepinas yra silpnas CYP3A4 ir UDP-gliukuroniltransferazių induktorius. Nustatyta, kad *in vivo* eslikarbazepinas turi indukuojantį poveikį vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami metabolizuojant CYP3A4, metabolizmui (pvz. simvastatinas). Todėl, vartojant kartu su eslikarbazepino acetatu, gali reikėti didinti vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami metabolizuojant CYP3A4, dozę. *In vivo* eslikarbazepinas gali turėti indukuojantį poveikį vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami konjuguojant UDP gliukuroniltransferazėms, metabolizmui. Pradedant arba nutraukiant Zebinix vartojimą arba keičiant dozę gali reikėti 2–3 savaičių naujam fermentų aktyvumo lygiui pasiekti. Į šį uždelsimą reikia atsižvelgti, jei Zebinix vartojamas prieš pradedant vartoti kitus vaistinius preparatus ar juos vartojant kartu su Zebinix, jei jų dozę dėl vartojimo kartu reikia koreguoti. Eslikarbazepinas slopinančiai veikia CYP2C19. Todėl gali pasireikšti sąveika, jei skiriamos didelės eslikarbazepino acetato dozės kartu su vaistiniais preparatais, kurie daugiausia metabolizuojami per CYP2C19 (pvz. fenitoinas).

## Sąveika su kitais anti epilepsiniais vaistiniais preparatais

### *Karbamazepinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, vartoję 800 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su 400 mg karbamazepino du kartus per parą, rezultatai parodė vidutinišką eslikarbazepino aktyvaus metabolito

ekspozicijos sumažėjimą 32%, greičiausiai sukeltą gliukuronizacijos aktyvinimo. Karbamazepino arba jo metabolito karbamazepino epoksido ekspozicijos pokyčių nenustatyta. Jei vartojama kartu su karbamazepinu, pagal individualų atsaką eslikarbazepino acetato dozę gali reikėti didinti. Pacientų tyrimų rezultatai parodė, kad skiriant kartu su karbamazepinu padidėjo šių nepageidaujamų reakcijų rizika: diplopija, sutrikusi koordinacija ir galvos svaigimas. Negalima atmesti kitų specifinių nepageidaujamų reakcijų, kurios atsiranda kartu skiriant karbamazepiną ir eslikarbazepino acetatą, rizikos.

#### *Fenitoinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su fenitoinu, rezultatai parodė vidutinišką eslikarbazepino aktyvaus metabolito ekspozicijos sumažėjimą 31–33%, greičiausiai sukeltą gliukuronizacijos aktyvinimo, bei vidutiniškai 31–35% fenitoino ekspozicijos padidėjimą, greičiausiai sukeltą CYP2C19 slopinimo. Pagal individualų atsaką eslikarbazepino acetato dozę gali reikėti didinti, o fenitoino dozę gali reikėti mažinti.

#### *Lamotriginas*

Tiek eslikarbazepino, tiek lamotrigino pagrindinis metabolizmo kelias yra gliukuronizacija, todėl galima tikėtis šių vaistų sąveikos. Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato dozę kartą per parą, rezultatai parodė mažesnę nei vidutinę farmakokinetinę sąveiką (lamotrigino ekspozicija sumažėjo 15%) tarp eslikarbazepino acetato ir lamotrigino, todėl dozės koreguoti nereikia. Tačiau dėl individualių skirtumų poveikis kai kuriems asmenims gali būti kliniškai reikšmingas.

#### *Topiramatas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su topiramatu, rezultatai neparodė reikšmingo eslikarbazepino ekspozicijos pasikeitimo, tačiau parodė topiramato ekspozicijos sumažėjimą 18 %, greičiausiai sukeltą sumažėjusio topiramato biologinio pasisavinimo. Dozės koreguoti nereikia.

#### *Valproatas ir levetiracetamas*

III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo epilepsija sergantys suaugę pacientai, populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatai parodė, kad kartu vartojamas valproatas arba levetiracetamas nepakeitė eslikarbazepino ekspozicijos, bet tai nebuvo patvirtinta įprastiniais sąveikos tyrimais.

#### *Okskarbazepinas*

Nerekomenduojama eslikarbazepino acetato vartoti kartu su okskarbazepinu, nes tai gali lemti per didelę aktyvių metabolitų ekspoziciją.

#### Kiti vaistiniai preparatai

##### *Geriamieji kontraceptikai*

Tiriamoms moterims, vartojančioms kombinuotus geriamuosius kontraceptikus, eslikarbazepino acetato 1 200 mg dozės kartą per parą paskyrimas parodė vidutinišką levonorgestrelio ir etinilestradiolio sisteminės ekspozicijos sumažėjimą atitinkamai 37 % ir 42 %, greičiausiai sukeltą dėl CYP3A4 slopinimo. Todėl Zebinix vartojančios vaisingo amžiaus moterys turi naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui iki to mėnesinių ciklo pabaigos (žr. 4.6 skyrių).

##### *Simvastatinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, vartoję simvastatiną kartu su 800 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą, rezultatai parodė vidutinišką simvastatino ekspozicijos sumažėjimą 50 %, greičiausiai sukeltą CYP3A4 aktyvinimo. Vartojant kartu su eslikarbazepino acetatu, gali reikėti didinti simvastatino dozę.

##### *Rozuvastatinas*

Sveikiems tiriamiesiems vartojus šio preparato kartu su 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą, nustatytas vidutinis rozuvastatino sisteminės ekspozicijos sumažėjimas 36–39 %. Šio sumažėjimo mechanizmas nežinomas, tačiau jį galėjo sukelti vien rozuvastatino nešiklių aktyvumo slopinimas arba kartu su jo metabolizmo indukcija. Kadangi santykis tarp ekspozicijos ir vaisto aktyvumo neaiškus, rekomenduojama stebėti atsaką į gydymą (pvz., cholesterolio kiekį).

### *Varfarinas*

Vartojant 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su varfarinu, nustatytas mažas (23 %), tačiau statistiškai reikšmingas S-varfarino ekspozicijos sumažėjimas. Poveikio R-varfarino farmakokinetikai arba krešėjimui nebuvo. Tačiau dėl sąveikos skirtumų tarp individų pirmas savaites pradėjus arba baigus gydymą varfarinu kartu su eslikarbazepino acetatu reikia ypač atidžiai stebėti TNS.

### *Digoksinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, rezultatai neparodė, kad 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą vartojimas veiktų digoksino farmakokinetiką; tai rodo, kad eslikarbazepino acetatas neveikia nešiklio P-glikoproteino.

### *Monoamino oksidazių inhibitoriai (MAO inhibitoriai)*

Remiantis eslikarbazepino acetato struktūriniu panašumu į triciklius antidepresantus, teoriškai galima eslikarbazepino acetato ir MAO inhibitorių sąveika.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

#### Rizika, bendrai susijusi su epilepsija ir antiepilepsiniais vaistiniais preparatais

Buvo įrodyta, kad moterų, sergančių epilepsija, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, palikuonių įgimtų formavimosi ydų rizika yra nuo dviejų iki trijų kartų didesnė už bendrosios populiacijos maždaug 3 % dažnį. Dažniausiai pranešama apie kiškio lūpos, širdies ir kraujagyslių įgimtas formavimosi ydas ir nervinio vamzdelio defektus. Medicinos specialistai turi informuoti apie galimą riziką vaisiui, kurią kelia traukuliai ir antiepilepsinis gydymas, visas vaisingas moteris, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, ir ypač moteris, planuojančias pastoti, bei nėščias moteris. Reikia vengti staigiai nuštraukti gydymą antiepilepsiniais vaistiniais preparatais (AEVP), nes tai gali išprovokuoti priepuolius, galinčius turėti sunkių pasekmių tiek moteriai, tiek vaisiui.

Pageidautina, kad kai tik įmanoma, būtų taikoma monoterapija gydant epilepsiją nėštumo metu, nes gydymas keliais AEVP gali būti susijęs su didesne įgimtų formavimosi ydų rizika nei taikant monoterapiją, priklausomai nuo susijusių AEVP.

Epilepsija sergančių moterų, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, vaikams nustatyta nervų sistemos vystymosi sutrikimų. Duomenų apie tokią eslikarbazepino acetato vartojimo riziką nėra.

### Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo eslikarbazepino acetatu metu. Tarp eslikarbazepino acetato ir geriamųjų kontraceptikų pasireiškia nepageidaujama sąveika, todėl gydymo metu ir paskui iki to mėnesinių ciklo pabaigos sustabdžius gydymą reikia naudoti kitą veiksmingą ir saugų kontracepcijos metodą. Vaisingoms moterims reikali patarti naudoti kitus veiksmingus kontracepcijos metodus. Būtina naudoti bent vieną veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., intrauterinę priemonę) arba dvi papildomas kontracepcijos formas, įskaitant barjerinį metodą. Parenkant kontracepcijos metodą, kiekvienu atveju reikia įvertinti individualias aplinkybes, susijusias su konkrečia paciente.

### Su eslikarbazepino acetatu susijusi rizika

Duomenų apie eslikarbazepino acetato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyriuje informaciją apie vaisingumą). Rizika žmonėms (įskaitant didžiąsias įgimtas formavimosi ydas, nervų sistemos vystymosi sutrikimus ir kitą toksinį poveikį reprodukcijai) nežinoma.

Eslikarbazepino acetato nėštumo metu vartoti negalima, nebent, atidžiai įvertinus kitus tinkamus gydymo variantus, padaroma išvada, kad nauda bus didesnė už riziką.

Jei eslikarbazepino acetatą vartojančios moterys pastoja arba planuoja pastoti, Zebinix vartojimą reikia atidžiai dar kartą įvertinti. Reikia skirti mažiausias veiksmingas dozes ir visada, kai tik įmanoma, reikia

rinktis monoterapiją bent pirmus tris nėštumo mėnesius. Pacientes reikia informuoti apie galimai padidėjusią apsigimimų riziką ir turi būti suteikta antenatalinio stebėjimo galimybė.

#### *Stebėjimas ir profilaktika*

Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai gali sukelti folio rūgšties trūkumą, galimą vaisiaus anomalijų priežastį. Prieš pastojant ir nėštumo metu rekomenduojama vartoti folio rūgšties papildą. Kadangi šio papildoma veiksmingumas neįrodytas, moterims, netgi papildomai vartojančioms folio rūgšties, galima pasiūlyti specialią antenatalinę diagnostiką.

#### *Naujagimiai*

Naujagimiams nustatyta kraujavimų, sukeltų antiepilepsinių vaistinių preparatų. Kaip atsargumo priemonė paskutines kelias nėštumo savaites nėščiajai ir naujagimiui profilaktiškai turi būti skirta vitamino K1.

#### Žindymas

Nežinoma, ar eslikarbazepino acetatas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad eslikarbazepino acetatas išsiskiria į gyvūnų pieną. Kadangi pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti, gydymo eslikarbazepino acetatu metu žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Duomenų apie eslikarbazepino acetato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė vaikingumo sutrikimą po eslikarbazepino acetato skyrimo (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Zebinix gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams, ypač gydymo pradžioje, gali pasireikšti galvos svaigimas, mieguistumas arba matymo sutrikimai. Todėl pacientus reikia informuoti, kad jų fiziniai ir (arba) psichiniai gebėjimai, reikalingi valdyti mechanizmus arba vairuoti, gali būti sutrikę, ir rekomenduoti to nedaryti tol, kol bus nustatyta, kad gebėjimai atlikti šiuos veiksmus nepaveikti.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Atliekant klinikinius tyrimus (papildomo gydymo ir monoterapijos), 2 434 pacientai, kuriems pasireiškė daliniai priepuoliai, buvo gydomi eslikarbazepino acetatu (1 983 suaugusieji ir 451 vaikas), ir 51 % šių pacientų pasireiškė nepageidujamų reakcijų.

Paprastai nepageidujamos reakcijos buvo silpnos arba vidutinio sunkumo ir daugiausia pasireiškė pirmomis gydymo eslikarbazepino acetatu savaitėmis.

Nustatyta Zebinix vartojimo rizika yra daugiausia klase pagrįstas, nuo dozės priklausomas nepageidujamas poveikis. Placebu kontroliuojamuose papildomo gydymo tyrimuose dalyvavusiems epilepsija sergantiems suaugusiesiems ir veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamame monoterapijos tyrime, lyginant eslikarbazepino acetatą su kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepinu, dažniausiai nustatytos šios nepageidujamos reakcijos: galvos svaigimas, mieguistumas, galvos skausmas ir pykinimas. Didžioji dalis nepageidujamų reakcijų nustatyta < 3 % tiriamųjų bet kurioje gydymo grupėje.

Gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias odos nepageidujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę (TEN) bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (žr. 4.4 skyrių).

#### Nepageidujamų reakcijų išvardinimas lentelėje



Su eslikarbazepino acetatu susijusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu, pateikiamos lentelėje toliau.

Nepageidajamų reakcijų pasireiškimo dažnis klasifikuojamas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnumo kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Su Zebinix susijusios gydymo metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			Anemija	Trombocitopenija, leukopenija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			Padidėjęs jautrumas	
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>			Hipotiroidizmas	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		Hiponatremija, sumažėjęs apetitas	Elektrolitų disbalansas, dehidracija, hipochloremija	Į sutrikusią antidiurezinio hormono (ADH) sekreciją panašus sindromas su letargijos, pykinimo, svaigulio, sumažėjusio serumo (kraujo) osmoliariškumo, vėmimo, galvos skausmo, sumišimo būsenos požymiais ir simptomais arba kitais neurologiniais požymiais ir simptomais.
<b>Psichikos sutrikimai</b>		Nemiga	Psichozinis sutrikimas, apatija, depresija, nervingumas, susijaudinimas, dirglumas, dėmesio stokos arba hiperaktyvumo sutrikimas, sumišimo būseną, nuotaikos svyravimai, verkimas, psichomotorinis atsilikimas, nerimas	

<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos svaigimas, somnolencija	Galvos skausmas, dėmesio sutrikimas, drebulys, ataksija, pusiausvyros sutrikimas	Koordinacijos sutrikimas, atminties sutrikimas, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, dizestezija, distonija, letargija, parosmija, smegenėlių sindromas, konvulsijos, periferinė neuropatija, nistagmas, kalbos sutrikimas, dizartrija, deginimo pojūtis, parestezija, migrena	
<b>Akių sutrikimai</b>		Diplopija, neryškus matymas	Regos sutrikimas, oscilopsija, binokulinio akies judesio sutrikimas, akies hiperemija	
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>		Galvos svaigimas (vertigo)	Hipoakuzija, spengimas ausyse	
<b>Širdies sutrikimai</b>			Palpitacijos, bradikardija	
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>			Hipertenzija (įskaitant hipertenzinę krizę), hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, paraudimas, periferinis šaltumas	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>			Kraujavimas iš nosies, krūtinės skausmas	

<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		Pykinimas, vėmimas, viduriavimas	Vidurių užkietėjimas, dispepsija, gastritas, pilvo skausmas, burnos sausmė, diskomforto jausmas pilve, pilvo pūtimas, gingivitas, melena, danties skausmas	Pankreatitas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>			Kepenų sutrikimai	
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		Bėrimas	Alopecija, odos sausmė, hiperhidrozė, eritema, odos sutrikimai, niežulys, alerginis dermatitas	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), angioneurozinė edema, dilgėlinė
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>			Mialgija, kaulų metabolizmo sutrikimas, raumenų silpnumas, galūnių skausmas	
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			Šlapimo takų infekcija	
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		Nuovargis, eisenos sutrikimas, astenija	Negalavimas, šaltkrėtis, periferinė edema	

<b>Tyrimai</b>		Padidėjęs kūno svoris	Sumažėjęs kraujospūdis, kūno svorio netekimas, padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs kraujo natrio kiekis, sumažėjęs kraujo chlorido kiekis, padidėjęs osteokalcino kiekis, sumažėjęs hematokrito kiekis, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje	
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>			Vaisto toksinis poveikis, nukritimas, terminis nudegimas	

#### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Akių ir nervų sistemos sutrikimai*

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, vartojusiems karbamazepiną kartu su eslikarbazepino acetatu, diplopija (11,4 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 2,4 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino), koordinacijos sutrikimas (6,7 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 2,7 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino) ir galvos svaigimas (30,0 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 11,5 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino), žr. 4.5 skyrių.

##### *PR intervalas*

Eslikarbazepino acetato vartojimas susijęs su PR intervalo pailgėjimu. Gali atsirasti nepageidaujamų reakcijų, susijusių su PR intervalo pailgėjimu (pvz., AV blokada, sinkopė, bradikardija).

##### *Su vaistinio preparato grupe susijusios nepageidaujamos reakcijos*

Retos šalutinės reakcijos, pvz., kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, anafilaksinės reakcijos, sisteminė raudonoji vilkligė ar sunkios širdies aritmijos nepasireiškė epilepsijos gydymo su eslikarbazepino acetatu placebu kontroliuojamų tyrimų metu. Tačiau jis buvo nustatytas vartojant okskarbazepiną. Todėl jų pasireiškimo po gydymo eslikarbazepino acetatu negalima atmesti.

Gauta pranešimų, kad pacientams, kurie ilgą laiką buvo gydyti struktūriškai panašiais vaistais nuo epilepsijos karbamazepinu ir okskarbazepinu, pasireiškė kaulų mineralinio tankio sumažėjimas, osteopenija, osteoporozė ir lūžiai. Mechanizmas, kuriuo veikiamas kaulų metabolizmas, nebuvo nustatytas.

#### Vaikų populiacija

Placebu kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai nuo 2 iki 18 metų, kuriems pasireiškė daliniai priepuoliai (238 pacientai gydyti eslikarbazepino acetatu ir 189 placebu), 35,7 % eslikarbazepino acetatu gydytų pacientų ir 19 % placebu gydytų pacientų pasireiškė nepageidaujamos reakcijos.

Eslikarbazepino acetatu gydytoje grupėje dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo diplopija (5,0 %), somnolencija (8,0 %) ir vėmimas (4,6 %).

Eslikarbazepino acetato sukiamų nepageidaujamų reakcijų pobūdis visose amžiaus grupėse iš esmės buvo panašus. Nuo 6 iki 11 metų amžiaus grupėje dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daugiau kaip dviems eslikarbazepino acetatu gydytiems pacientams, buvo diplopija (9,5 %), mieguistumas (7,4 %), galvos svaigimas (6,3 %), konvulsijos (6,3 %) ir pykinimas (3,2 %); nuo 12 iki 18 metų amžiaus grupėje – mieguistumas (7,4 %), vėmimas (4,2 %), diplopija (3,2 %) ir nuovargis (3,2 %). Zebinix saugumas 6 metų ir jaunesniems vaikams dar neištirtas.

Eslikarbazepino acetato saugumo savybių duomenys suaugusiems pacientams ir vaikams iš esmės buvo panašūs, išskyrus sujaudinimą (dažni, 1,3 %) ir pilvo skausmą (dažni, 2,1 %), kurie dažniau pasireiškė vaikams nei suaugusiems. Galvos svaigimas; somnolencija; galvos svaigulys (*vertigo*); astenija; eisenos sutrikimas; tremoras; ataksija; pusiausvyros sutrikimas; neryškus matymas; viduriavimas; bėrimas ir hiponatremija rečiau pasireiškė vaikams nei suaugusiems. Alerginis dermatitas (nedažni, 0,8 %) nustatytas tik vaikų populiacijai.

Vaikų populiacijoje ilgalaikio saugumo duomenys, gauti III fazės tyrimo atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiu metu, atitiko žinomus šio vaistinio preparato saugumo duomenis, o nauji duomenys abejonių dėl saugumo nekėlė.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Simptomai, pastebėti perdozavus eslikarbazepino acetato, daugiausiai yra susiję su centrinės nervų sistemos simptomais (pvz., visų tipų traukuliais, epilepsine būkle) ir širdies sutrikimais (pvz., širdies aritmija). Nėra žinomas specifinis antidotas. Turi būti skiriamas tinkamas simptominis ir palaikomasis gydymas. Jeigu reikia, eslikarbazepino acetato metabolitai gali būti sėkmingai pašalinti hemodialize (žr. 5.2 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiepilepsiniai vaistai, karboksamido dariniai, ATC kodas – N03AF04

#### Veikimo mechanizmas

Tikslus eslikarbazepino acetato veikimo mechanizmas nežinomas. Tačiau *in vitro* atlikti elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad tiek eslikarbazepino acetatas, tiek jo metabolitai stabilizuoja inaktyvintus įtampos reguliuojamus natrio kanalus, neleidžia jiems vėl aktyvintis ir taip užkerta kelią pasikartojančiam impulsų sklidimui neuronuose.

#### Farmakodinaminis poveikis

Eslikarbazepino acetatas ir jo aktyvūs metabolitai neklinikiniuose modeliuose neleido atsirasti traukuliams, tai rodytų prieštraukulinį poveikį žmonėms. Žmogaus organizme eslikarbazepino acetato farmakologinis aktyvumas daugiausiai pasireiškia per aktyvų metabolitą eslikarbazepiną.

## Klinikinis veiksmingumas

### *Suaugusiųjų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomo gydymo veiksmingumas buvo parodytas keturių III fazės dvigubai aklų placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1 703 atsitiktinių imčių būdu atrinkti suaugę pacientai, kuriems pasireiškė dalinai gydymui atspari epilepsija ir kuriems kartu buvo skirta nuo vieno iki trijų antiepilepsinių vaistinių preparatų. Šiuose tyrimuose nebuvo galima kartu skirti okskarbazepino ir felbamato. Eslikarbazepino acetatas buvo tirtas skiriant 400 mg (tik tyrimuose -301 ir -302), 800 mg ir 1 200 mg dozes kartą per parą. Eslikarbazepino acetato 800 mg kartą per parą ir 1 200 mg kartą per parą dozės buvo žymiai veiksmingesnės nei placebo ir sumažino traukulių dažnį per 12 palaikomojo gydymo periodo savaitių. Asmenų, kuriems traukulių dažnis sumažėjo  $\geq 50$  % (į analizę įtraukti 1 581 asmens duomenys) III fazės tyrimų metu procentinė dalis kartą per parą vartojant placebo buvo 19,3 %, 400 mg eslikarbazepino acetato – 20,8 %, 800 mg eslikarbazepino acetato – 30,5 % ir 1 200 mg eslikarbazepino acetato – 35,3 %.

Eslikarbazepino acetato, skiriamo monoterapija, veiksmingumas buvo tiriamas dvigubai aklame veikliuoju vaistiniu preparatu (kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepinu) kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 815 atsitiktinių imčių būdu atrinktų suaugusių pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuoti daliniai priepuoliai. Eslikarbazepino acetatas buvo tiriamas skiriant 800 mg, 1 200 mg ir 1 600 mg kartą per parą dozes. Veikliojo lyginamojo vaistinio preparato – kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino – dozės buvo po 200 mg, 400 mg ir 600 mg, vartojamos du kartus per parą. Visi tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti mažiausią dozę ir tik tuomet, jeigu pasireiškė priepuolis, dozė tiriamiesiems turėjo būti padidinta iki kito artimiausio stiprumo. 401 iš 815 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų buvo gydomas kartą per parą vartojama eslikarbazepino acetato doze [271 pacientas (67,6 %) toliau vartojo 800 mg dozę, 70 pacientų (17,5 %) toliau vartojo 1 200 mg dozę ir 60 pacientų (15,0 %) buvo gydomi 1 600 mg doze]. Atliekant pagrindinę veiksmingumo duomenų analizę, kurioje iškritę iš tyrimo tiriamieji buvo laikomi nereagavusiais į gydymą, priepuolių nepatyrusiųjų kategorijai buvo priskirti 71,1 % tiriamųjų eslikarbazepino acetato grupėje ir 75,6 % pacientų kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupėje 26 savaitių trukmės vertinimo laikotarpiu (vidutinis rizikos skirtumas -4,28 %, 95 % pasikliautinis intervalas: [-10,30; 1,74]). Gydymo poveikis, nustatytas 26 savaitių trukmės vertinimo laikotarpiu, išliko 1 gydymo metus, o 64,7 % eslikarbazepino acetato grupės tiriamųjų ir 70,3 % kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupės tiriamųjų buvo priskirti priepuolių nepatyrusiųjų kategorijai (vidutinis rizikos skirtumas -5,46 %, 95 % pasikliautinis intervalas: [-11,88; 0,97]). Atliekant nesėkmingo gydymo (priepuolių rizikos) analizę, remiantis laiko iki reiškinio pasireiškimo analize (Kaplano-Mejerio analize ir Kokso regresija), Kaplano-Mejerio metodu apskaičiuotos priepuolių pasikartojimo rizikos įverčiai vertinimo laikotarpio pabaigoje buvo 0,06 vartojant karbamazepino ir 0,12 vartojant eslikarbazepino acetato, o iki 1 metų pabaigos, esant papildomai padidėjusiai rizikai, – 0,11 vartojant karbamazepino ir 0,19 vartojant eslikarbazepino acetato ( $p = 0,0002$ ).

Po 1 metų tikimybė, kad tiriamieji nutrauks dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo arba dėl nepakankamo veiksmingumo buvo 0,26 eslikarbazepino acetato grupėje ir 0,21 kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupėje.

Eslikarbazepino acetato, pereinant prie monoterapijos, veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 2 dvigubai aklaus, atsitiktinių imčių, kontroliuojamus tyrimus, kuriuose dalyvavo 365 suaugę pacientai, kuriems pasireiškė dalinių priepuolių. Eslikarbazepino acetatas buvo tiriamas skiriant 1 200 mg ir 1 600 mg dozes kartą per parą. Priepuolių nebuvimo dažnis viso 10 savaitių trukmės monoterapijos laikotarpiu buvo atitinkamai 7,6 % (vartojusiesiems 1 600 mg doze) ir 8,3 % (vartojusiesiems 1 200 mg doze) viename tyrime bei 10,0 % (1 600 mg) ir 7,4 % (1 200 mg) kitame tyrime.

### *Senyvų pacientų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomos priemonės gydyti dalinius traukulius senyvo amžiaus pacientams saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami viename nekontroliuojamame 26 savaitių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 72 senyvo amžiaus tiriamieji (65 metų ir vyresni). Duomenys rodo, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis šioje populiacijoje (65,3 %) buvo panašus į dažnį bendrojoje populiacijoje, dalyvavusioje dvigubai koduotuose epilepsijos tyrimuose (66,8 %). Dažniausios atskiros nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (12,5 % tiriamųjų), mieguistumas (9,7 %), nuovargis, konvulsijos ir hiponatremija (visi po 8,3 %), nazofaringitas (6,9 %) bei viršutinių kvėpavimo takų infekcija (5,6 %). Iš viso 50 iš tyrimą

pradėjusių 72 tiriamųjų užbaigė 26 savaičių trukmės gydymo laikotarpį, o tai atitinka 69,4 % tyrimą baigusiuoju santykiu (informaciją apie vartojimą senyvo amžiaus žmonėms žr. 4.2 skyriuje). Duomenų apie monoterapijos režimo skyrimą senyvų pacientų populiacijai nepakanka. Monoterapijos tyrimo metu eslikarbazepino acetatu buvo gydomi tik nedaugelis vyresnių kaip 65 metų tiriamųjų (N = 27).

### *Vaikų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomos priemonės vaikų daliniams traukuliams gydyti veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami viename II fazės tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 6 iki 16 metų (N = 123), ir viename III fazės tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 2 iki 18 metų (N = 304). Abu tyrimai buvo dvigubai koduoti ir placebo kontroliuojami, palaikomasis gydymas buvo skiriamas atitinkamai 8 savaites (tyrimas 208) ir 12 savaičių (tyrimas 305). Tyrimą 208 sudarė 2 papildomi tolesni ilgalaikio atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiai (1 metų trukmės laikotarpis – II dalyje ir 2 metų – III dalyje), o tyrimą 305 sudarė 4 tolesni ilgalaikio atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiai (1 metų trukmės laikotarpiai – II, III ir IV dalyse bei 2 metų – V dalyje). Eslikarbazepino acetatas buvo tirtas skiriant 20 mg/kg ir 30 mg/kg per parą dozes, iki didžiausios 1 200 mg dozės. Tikslinė dozė buvo 30 mg/kg per parą tyrimo 208 metu ir 20 mg/kg per parą tyrimo 305 metu. Dozes buvo galima koreguoti atsižvelgiant į toleravimą ir atsaką į gydymą.

II fazės tyrimo dvigubai koduotu laikotarpiu veiksmingumo įvertinimas buvo antrinis tikslas. Mažiausių kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo iki palaikomojo gydymo periodo buvo reikšmingai ( $p < 0,001$ ) didesnis vartojant eslikarbazepino acetatą (-34,8 %) nei vartojant placebo (-13,8 %). Keturiasdešimt du pacientai (50,6 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 10 pacientų (25,0 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą (standartizuoto traukulių dažnio sumažėjimas  $\geq 50$  %), ir šis skirtumas yra reikšmingas ( $p = 0,009$ ).

III fazės tyrimo dvigubai koduotu laikotarpiu mažiausių kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas vartojant eslikarbazepino acetatą (-18,1 %, plg. su pradine verte) skyrėsi nuo nustatyto vartojant placebo (-8,6 %, plg. su pradine verte), tačiau nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,2490$ ). Keturiasdešimt vienas pacientas (30,6 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 40 pacientų (31,0 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą (standartizuoto traukulių dažnio sumažėjimas  $\geq 50$  %), ir šis skirtumas nėra reikšmingas ( $p = 0,9017$ ). Buvo atliktos III fazės tyrimo *post-hoc* pogrupių analizės pagal amžiaus sluoksnius ir vyresniems kaip 6 metų pacientams, taip pat pagal dozę. Vyresnių kaip 6 metų vaikų amžiaus pogrupyje 36 pacientai (35,0 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 29 pacientais (30,2 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą ( $p = 0,4759$ ), ir mažiausių kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas buvo didesnis eslikarbazepino acetato grupėje nei placebo grupėje (-24,4 %, plg. su -10,5 %), tačiau 13,9 % skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,1040$ ). Tyrimo 305 metu iš viso 39 % pacientų dozė buvo didinama iki didžiausios galimos dozės (30 mg/kg per parą). Iš jų, neįtraukiant 6 metų ir jaunesnių pacientų, į gydymą reagavo, atitinkamai, 14 (48,3 %) ir 11 (30,6 %) pacientų eslikarbazepino acetato ir placebo grupėje ( $p = 0,1514$ ). Nors šių *post-hoc* pogrupių analizės nėra pakankamai patikimos, duomenys rodo nuo amžiaus ir dozės priklausomą poveikio dydžio didėjimą.

III fazės tyrimo tolesnio 1 metų trukmės atvirojo tęstinio gydymo laikotarpio (II dalies) metu (ITT grupė N = 225) bendras teigiamo atsako į gydymą dažnis buvo nuo 46,7 % (tolygiai didėjo nuo 44,9 % (1-4 savaitėmis) iki 57,5 % (> 40 savaitę)). Bendra standartizuoto priepuolių dažnio mediana buvo 6,1 (sumažėjo nuo 7,0 (1-4 savaitėmis) iki 4,0 (> 40 savaitę), tai sąlygojo santykinį pokytį, kurio mediana, palyginti su pradiniu laikotarpiu, buvo -46,7 %). Santykinio pokyčio mediana buvo didesnė anksčiau placebo vartojusių grupėje (-51,4 %) nei anksčiau ESL vartojusių grupėje (-40,4 %). Pacientų, kurių būklė pasunkėjo (rodmenys padidėjo  $\geq 25$  %), palyginti su pradiniu laikotarpiu, dalis buvo 14,2 %.

Tolesnių 3 atvirojo tęstinio gydymo laikotarpių metu (ITT grupė N = 148) bendras teigiamo atsako į gydymą dažnis buvo 26,6 %, palyginti su pradiniu laikotarpio III–V dalimis (t. y., II dalies 4 paskutines savaites). Bendra standartizuoto priepuolių dažnio mediana buvo 2,4 (tai sąlygojo santykinį pokytį, kurio mediana, palyginti su pradiniu laikotarpio III–V dalimis, buvo -22,9 %). Bendro santykinio sumažėjimo mediana I dalyje buvo didesnė pacientams, gydytiems ESL (-25,8 %) nei placebo vartojusiems pacientams (-16,4 %). Pacientų, kurių būklė pasunkėjo (rodmenys padidėjo  $\geq 25$  %), palyginti su pradiniu laikotarpio III–V dalimis, bendroji dalis buvo 25,7 %.

152 iš 183 pacientų, kurie dalyvavo tyrimo I ir II dalyse iki pabaigos, buvo įtraukti į III dalį. Iš jų 65 pacientams buvo paskirta vartoti ESL ir 87 pacientams buvo paskirta vartoti placebo tyrimo dvigubai koduotos dalies metu. 14 pacientų (9,2 %) buvo taikomas atvirasis gydymas ESL iki V dalies pabaigos. Dažniausia pasitraukimo iš bet kurios tyrimo dalies priežastis buvo užsakovo nurodymas (30 pacientų – III dalyje [19,7 %, pacientų, įtrauktų į III dalį], 9 pacientai – IV dalyje [9,6 %, pacientų, įtrauktų į IV dalį] ir 43 pacientai – V dalyje [64,2 % pacientų, įtrauktų į V dalį]).

Atsižvelgiant į atvirųjų nekontroliuojamųjų duomenų trūkumus, ilgalaikis atsakas į eslikarbazepino acetatą tyrimo atvirosiose dalyse apskritai išliko.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zebinix tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant epilepsiją su daliniais priepuoliais (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

Eslikarbazepino acetatas yra daugiausiai verčiamas eslikarbazepinu. Išgerto eslikarbazepino acetato lygis plazmoje paprastai išlieka žemiau kiekybinės aptikimo ribos. Eslikarbazepino  $C_{max}$  pasiekama praėjus nuo 2 iki 3 val. po dozės vartojimo ( $t_{max}$ ). Eslikarbazepino acetato biologinis prieinamumas gali būti laikomas dideliu, nes į šlapimą patenka atitinkamai daugiau nei 90 % dozės metabolitų.

Eslikarbazepino biologinis įsisavinamumas (AUC ir  $C_{max}$ ) išgėrus susmulkintą tabletę, sumaišytą su obuolių tyre užsigeriant vandeniu, palyginti su sveika tablete, yra panašus.

### Pasiskirstymas

Eslikarbazepinas gana silpnai (< 40 %) jungiasi prie plazmos baltymų ir tai nepriklauso nuo jo koncentracijos. *In vitro* tyrimų duomenys parodė, kad jungimasis prie plazmos baltymų nebuvo reikšmingai veikiamas vartojamo varfarino, diazepamo, digoksino, fenitoino ir tolbutamido. Varfarino, diazepamo, fenitoino ir tolbutamido jungimasis nebuvo reikšmingai veikiamas vartojamo eslikarbazepino.

### Biotransformacija

Eslikarbazepino acetatas greitai ir ekstensyviai biotransformuojamas į svarbiausią aktyvų metabolitą eslikarbazepiną per hidrolizinį pirmojo prasiskverbimo per kepenis (*first-pass*) metabolizmą. Nuolatinė koncentracija plazmoje pasiekama po 4 ar 5 parų vartojant dozę kartą per parą, atitinkamai veiksmingas pusinės eliminacijos laikas yra 20–24 val. Tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki asmenys ir epilepsija sergantys suaugę pacientai, duomenimis, nustatytas eslikarbazepino pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai 10–20 val. ir 13–20 val. Plazmoje yra nedaug aktyvių metabolitų – R-likarbazepino ir okskarbazepino, taip pat eslikarbazepino acetato gliukorono rūgšties konjugatų, eslikarbazepino, R-likarbazepino ir okskarbazepino.

Eslikarbazepino acetatas neveikia savo metabolizmo arba klirensa.

Eslikarbazepinas yra silpnas CYP3A4 induktorius ir turi slopinančių savybių CYP2C19 atžvilgiu (kaip nurodyta 4.5 skyriuje).

Tyrimų su eslikarbazepinu ir šviežiais žmogaus hepatocitais metu stebėta nedidelis indukcinis poveikis UGT1A1, kuris veikiamas gliukuronizacijos.

### Eliminacija

Daugiausiai eslikarbazepino acetato metabolitai iš sisteminės apykaitos išsiskiria per inkstus nepakitusiomis ir gliukuronidu konjuguotomis formomis. Bendrai eslikarbazepinas ir jo gliukuronidai atitinka daugiau nei 90 % visų su šlapimu šalinamų metabolitų, apytiksliai du trečdaliai iš jų yra nepakitusios formos ir vienas trečdalis kaip gliukuronidų konjugatas.



### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika yra tiesinė ir priklausoma nuo dozės skiriant 400–1 200 mg tiek sveikiems tiriamiesiems, tiek pacientams.

### Senyvo amžiaus (vyresni nei 65 metų) pacientai

Eslikarbazepino acetato farmakokinetinis pobūdis yra toks pat senyvo amžiaus pacientams, kurių kreatinino klirensas yra > 60 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

### Inkstų nepakankamumas

Daugiausia eslikarbazepino acetato metabolitai iš sisteminės apykaitos išsiskiria per inkstus. Tyrimų, kuriuose dalyvavo vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų nepakankamu sergantys suaugę pacientai, duomenys parodė, kad klirensas priklauso nuo inkstų funkcijos. Gydam Zebinix rekomenduojama koreguoti dozę tiems suaugusiems pacientams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams, kurių kreatinino klirensas yra < 60 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

Vaikams nuo 2 iki 6 metų eslikarbazepino acetato vartoti nerekomenduojama. Šiame amžiuje dar nebūna galutinai susiformavęs tikrasis eliminacijos proceso aktyvumas.

Hemodializė pašalina iš plazmos eslikarbazepino acetato metabolitus.

### Kepenų nepakankamumas

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika ir metabolizmas buvo įvertinti paskyrus kartotines dozes per burną sveikiems tiriamiesiems ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams. Vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas neturėjo poveikio eslikarbazepino acetato farmakokinetikai. Dozės nereikia koreguoti pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu (žr. 4.2 skyrių).

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika nevertinta pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu.

### Lytis

Tyrimai, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji ir pacientai, parodė, kad eslikarbazepino acetato farmakokinetika nepriklauso nuo lyties.

### ***Vaikų populiacija***

Panašiai kaip ir suaugusiesiems, eslikarbazepino acetatas yra ekstensyviai verčiamas eslikarbazepinu. Išgerto eslikarbazepino acetato koncentracija plazmoje paprastai išlieka žemiau kiekybinės aptikimo ribos. Eslikarbazepino  $C_{max}$  pasiekiamas praėjus nuo 2 iki 3 val. po dozės vartojimo ( $t_{max}$ ). Nustatyta, kad kūno svoris turi įtakos pasiskirstymo tūriui ir klirensui. Be to, negalima atmesti amžiaus, nepriklausomai nuo svorio, įtakos eslikarbazepino acetato klirensui, ypač jauniausio (2-6 metų) amžiaus pogrupyje.

### 6 metų ir jaunesni vaikai

Populiacijos farmakokinetika rodo, kad vaikų nuo 2 iki 6 metų pogrupiui reikia skirti 27,5 mg/kg per parą ir 40 mg/kg per parą dozes, kad būtų pasiekta ekspozicija, atitinkanti gydomąsias 20 mg/kg ir 30 mg/kg per parą dozes vyresniems kaip 6 metų vaikams.

## Vyresni kaip 6 metų vaikai

Populiacijos farmakokinetika rodo, kad panaši eslikarbazepino ekspozicija nustatoma, atitinkamai vyresniems kaip 6 metų vaikams vartojant nuo 20 mg/kg iki 30 mg/kg per parą ir suaugusiems vartojant 800 mg bei 1 200 mg eslikarbazepino acetato dozes kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tyrimų, atliktų su gyvūnais, metu nepageidaujamos reakcijos pasireiškė esant ekspozicijai, kuri buvo reikšmingai mažesnė už klinikinę eslikarbazepino (pagrindinio ir farmakologiškai aktyvaus eslikarbazepino acetato metabolito) ekspoziciją. Todėl saugios ribos nebuvo nustatytos remiantis ekspozicijos lygio palyginimais.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis stebėtas toksinis poveikis inkstams siejamas su šiais rūšiai būdingos spontaniškos lėtinės progresuojančios nefropatijos paūmėjimu, tačiau tyrimuose su pelėmis arba šunimis toks poveikis nestebėtas.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis stebėta kepenų centrinių skilčių hipertrofija, o kancerogeniškumo tyrimuose su pelėmis stebėtas didesnis kepenų auglių dažnis; šie radiniai siejami su kepenų mikrosomų fermentų indukcija, tačiau šis poveikis nestebėtas pacientams, vartojusiems eslikarbazepino acetatą.

#### Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Kartotinių dozių tyrimuose su šunų jaunikliais toksiškumo duomenys buvo panašūs į gautuosius tyrimų su suaugusiais gyvūnais metu. 10 mėnesių trukmės tyrime jaunoms gyvūnų patelėms, kurioms buvo duodamos didelės dozės, esant mažesnei už klinikinę eslikarbazepino ekspozicijai vaikams, nustatyti sumažėję kaulų mineralinis tankis, kaulų srities ir (arba) kaulų mineralinis tankis juosmeninėje stuburo ir (arba) šlaunikaulio srityse.

Genotoksiškumo tyrimų su eslikarbazepino acetatu duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkių patelėms nustatytas vaikingumo sutrikimas; poveikio pelių vaikingumui tyrimo metu nustatytas sumažėjęs implantacijų dažnis ir gyvų embrionų skaičius taip pat gali rodyti poveikį patelių vaikingumui, tačiau gentonkūnių kiekis neištirtas. Eslikarbazepino acetatas neturėjo teratogeninio poveikio žiurkėms ar triušiams, tačiau sukėlė skeleto apsigimimų pelėms. Toksinio poveikio embrionams tyrimų su pelėmis, žiurkėmis ir triušiais metu duodant patelėms toksiškas dozes, nustatytas uždelstas kaulėjimas, sumažėjęs vaisiaus svoris, padidėjęs nedidelių skeleto ir vidaus organų apsigimimų dažnis. Pelių ir žiurkių perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimų metu nustatytas uždelstas F1 kartos lytinis vystymasis.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Povidonas K 29/32  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Magnio stearatas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC/aliuminio lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 20 arba 60 tablečių.

DTPE buteliukai su polipropileniniu vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, sudėti į kartono dėžutes po 60 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, SA  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugalija  
Tel. +351 22 986 61 00  
Faksas +351 22 986 61 99  
El. paštas info@bial.com

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/021-023

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. balandžio 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. sausio 22 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zebinix 400 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 400 mg eslikarbazepino acetato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Baltos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės, vienoje pusėje yra įspaustas užrašas „ESL 400“, kitoje pusėje – vagelė, tablečių skersmuo – 11 mm. Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Zebinix skirtas kaip:

- monoterapija gydant dalinius traukulius su antrine generalizacija arba be jos suaugusiesiems, kuriems naujai diagnozuota epilepsija;
- papildoma priemonė gydyti dalinius traukulius su antrine generalizacija arba be jos suaugusiesiems, paaugliams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

##### *Suaugusieji*

Zebinix gali būti skiriamas monoterapija arba pridedamas prie esamo traukulių gydymo. Rekomenduojama pradinė dozė yra 400 mg kartą per parą, kurią po vienos ar dviejų savaičių reikia didinti iki 800 mg kartą per parą. Atsižvelgiant į individualų atsaką, dozė galima didinti iki 1 200 mg kartą per parą. Kai kuriems pacientams, kuriems taikomas monoterapijos režimas, gali būti naudinga 1 600 mg kartą per parą dozė (žr. 5.1 skyrių).

##### ***Tam tikros populiacijos***

##### *Senyvo amžiaus (vyresni nei 65 metų) pacientai*

Senyvo amžiaus populiacijai, jei inkstų veikla nėra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Kadangi duomenų apie monoterapijos 1 600 mg režimo skyrimą senyvo amžiaus pacientams yra labai nedaug, šios dozės šiai populiacijai vartoti nerekomenduojama.

##### *Inkstų nepakankamumas*

Suaugusiuosius ir vyresnius kaip 6 metų vaikus, sergančius inkstų nepakankamumu, reikia gydyti atsargiai, ir dozė turi būti koreguojama pagal kreatinino klirensą ( $K_K$ ) taip:

- $K_K > 60$  ml/min.: dozės koreguoti nereikia.
- $K_K 30-60$  ml/min.: pradinė dozė 200 mg (arba 5 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) kartą per parą arba 400 mg (arba 10 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) kas antrą parą

2 savaites, vėliau 400 mg (arba 10 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) dozė kartą per parą. Tačiau, atsižvelgiant į individualų atsaką, dozė gali būti didinama.

- $K_K < 30$  ml/min.: skirti nerekomenduojama sunkiu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams dėl duomenų trūkumo.

#### *Kepenų nepakankamumas*

Dozės nereikia koreguoti pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu.

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika nevertinta pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius), todėl šiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama.

#### *Vaikų populiacija*

##### *Vyresni kaip 6 metų vaikai*

Rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg/kg kūno svorio per parą, vartojama kartą per parą. Dozė reikia kas savaitę arba kas 2 savaites didinti po 10 mg/kg per parą iki 30 mg/kg per parą dozės, remiantis individualiu atsaku. Didžiausia dozė yra 1 200 mg kartą per parą (žr. 5.1 skyrių).

##### *Vaikai, kurių kūno svoris $\geq 60$ kg*

Vaikams, kurių kūno svoris yra 60 kg arba daugiau, reikia skirti tokią pat dozę kaip suaugusiesiems. Zebinix saugumas ir veiksmingumas 6 metų ir jaunesniems vaikams dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Zebinix galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Pacientams, kurie negali nuryti sveikos tabletės, prieš pat vartojant tabletę galima susmulkinti, sumaišyti su vandeniu arba minkštu maistu, pvz., obuolių tyrė, ir išgerti.

#### *Vaistinių preparatų keitimas*

Remiantis lyginamaisiais tabletės ir suspensijos farmacinių formų biologinio prieinamumo duomenimis, pacientams keisti vieną farmacinę formą kita galima.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems karboksamido dariniams (pvz., karbamazepinui, okskarbazepinui) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Antro ar trečio laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Mintys apie savižudybę

Buvo pranešimų apie pacientų, kurie gydyti antiepilepsinėmis veikliosiomis medžiagomis dėl kelių indikacijų, mintis apie savižudybę ir savižudišką elgesį. Atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų su antiepilepsiniais vaistinėmis preparatais metaanalizės rezultatai taip pat parodė mažą minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio rizikos padidėjimą. Šios rizikos mechanizmas nežinomas, o pagal turimus duomenis neatmetama galimybė, kad padidėjusi rizika yra susijusi su eslikarbazepino acetatu. Todėl pacientai turi būti stebimi, ar neatsirado minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio požymių, ir turi būti skiriamas tinkamas gydymas. Jeigu atsiranda minčių apie savižudybę arba savižudiško elgesio požymių, pacientams (ir paciento globėjams) būtina patarti kreiptis medicininės pagalbos.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Eslikarbazepino acetatas siejamas su kai kuriomis centrinės nervų sistemos nepageidaujamomis reakcijomis, tokiomis kaip galvos svaigimas ir mieguistumas, kurios padidina atsitiktinių susižalojimų riziką.

## Kiti įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu gydymą Zebinix reikia nutraukti, rekomenduojama jį nutraukti palaipsniui, taip sumažinant padažnėjusių traukulių atsiradimo galimybę.

## Odos reakcijos

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo epilepsija sergantys pacientai, duomenimis iš visos Zebinix gydytos populiacijos 1,2 % pasireiškė bėrimo nepageidaujama reakcija. Zebinix vartojantiems pacientams nustatyti dilgėlinės ir angioneurozinės edemos atvejai. Angioneurozinė edema, pasireiškianti kaip padidėjusio jautrumo arba anafilaksinė reakcija, ir dėl jos prasidedanti gerklų edema gali būti mirtina. Jeigu atsiranda padidėjusio jautrumo požymių arba simptomų, reikia nedelsiant nutraukti eslikarbazepino acetato vartojimą ir pradėti kitą alternatyvų gydymą.

Gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę (TEN) bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba baigtis mirtimi. Išrašant vaistinį preparatą, pacientus reikia informuoti apie galimus požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar pasireiškia odos reakcijų. Jeigu pasireiškė šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti Zebinix vartojimą ir pradėti kitą alternatyvų gydymą (pagal poreikį). Jeigu pacientams pasireiškė tokių reakcijų, šiems pacientams niekada negalima vėl pradėti gydymo Zebinix.

## HLA-B\*1502 alelis - kinų hanių ir tajų bei kitose Azijos populiacijose

Nustatyta, kad HLA-B\*1502 buvimas kinų hanių ir tajų kilmės individų organizme yra stipriai susijęs su Stivenso-Džonsono sindromu (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) vadinamos sunkios odos reakcijos išsivystymo rizika, kai jie buvo gydomi karbamazepinu. Eslikarbazepino acetato cheminės struktūra yra panaši į karbamazepino; todėl gali būti, kad pacientams, kuriems nustatytas HLA-B\*1502 buvimas, taip pat yra SJS pasireiškimo rizika po gydymo eslikarbazepino acetatu. HLA-B\*1502 nešiotojų dalis kinų hanių ir tajų populiacijose sudaro apie 10 %. Jeigu įmanoma, prieš pradėdant gydyti karbamazepinu ar kitomis panašios cheminės sudėties veikliosiomis medžiagomis, šiuos individus reikia patikrinti dėl šio alelio buvimo. Jei šios etninės kilmės pacientams nustatytas HLA-B\*1502 alelio buvimas, eslikarbazepino acetato vartojimo galimybę galima svarstyti, jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką.

Dėl šio alelio vyravimo kitose Azijos populiacijose (pvz., Filipinuose ir Malaizijoje – daugiau kaip 15 %) galima svarstyti galimybę atlikti rizikos populiacijos genetinius tyrimus, siekiant nustatyti HLA-B\*1502 buvimą.

## HLA-A\*3101 alelis - europiečių kilmės ir japonų populiacijos

Yra duomenų, rodančių, kad europiečių kilmės asmenims ir japonams HLA-A\*3101 yra susijęs su padidėjusia karbamazepino sukeltų odos nepageidaujamų reakcijų į vaistą, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), vaistų sukeltą bėrimą su eozinofilija (angl. *drug rash with eosinophilia*, DRESS) arba lengvesnę ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) ir makulopapulinį bėrimą, pasireiškimo rizika.

HLA-A\*3101 alelio dažnis įvairiose etninėse populiacijose labai skiriasi. Europiečių populiacijose HLA-A\*3101 alelis nustatomas 2-5 % gyventojų, japonų populiacijoje – apie 10 %.

HLA-A\*3101 alelio buvimas gali padidinti karbamazepino sukeltų odos nepageidaujamų reakcijų (dažniausiai lengvesnių) pasireiškimo riziką nuo 5,0 % bendroje populiacijoje iki 26,0 % europiečių kilmės tiriamųjų tarpe, tuo tarpu šio alelio nebuvimas gali sumažinti šią riziką nuo 5,0 % iki 3,8 %.

Nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti tikrinti pacientus dėl HLA-A\*3101 buvimo prieš pradėdant gydyti karbamazepinu ar kitais panašios cheminės sudėties junginiais.

Jei europiečių ar japonų kilmės pacientams nustatytas HLA-B\*3101 alelio buvimas, karbamazepino ar kitų panašios cheminės sudėties junginių vartojimo galimybę galima svarstyti, jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką.

## Hiponatremija

Pranešama apie tai, kad 1,5 % Zebinix gydytų pacientų pasireiškė hiponatremijos nepageidaujama reakcija. Hiponatremija daugumoje atveju nesukelia jokių simptomų, tačiau ją gali lydėti tokie klinikiniai simptomai, kaip traukulių pasunkėjimas, sumišimas, sutrikusi sąmonė. Hiponatremijos dažnis didėjo didinant eslikarbazepino acetato dozę. Pacientams, sergantiems inkstų liga, dėl kurios vystosi hiponatremija arba pacientams, kartu vartojantiems vaistinius preparatus, dėl kurių vystosi hiponatremija (pvz., diuretikus, desmopresiną, karbamazepiną), natrio koncentracija serume turi būti tiriama prieš gydymą eslikarbazepino acetatu ir gydymo metu. Be to, natrio koncentraciją serume reikia nustatyti, jei pasireiškė klinikinių hiponatremijos požymių. Taip pat natrio koncentracija kraujyje turi būti nustatoma rutininių laboratorinių tyrimų metu. Jeigu atsiranda kliniškai reikšminga hiponatremija, eslikarbazepino acetato vartojimą reikia nutraukti.

## PR intervalas

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad eslikarbazepino acetatas pailgina PR intervalą. Reikia skirti atsargiai tam tikrų būklių pacientams (pvz., kurių žema tiroksino koncentracija, yra širdies laidumo sutrikimų) arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, galinčių pailginti PR.

## Inkstų veiklos sutrikimas

Reikia skirti atsargiai pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, ir dozę reikia nustatyti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kurių  $K_K < 30$  ml/min., skirti nerekomenduojama, nes duomenų nepakanka.

## Kepenų veiklos sutrikimas

Kadangi duomenų nedaug tiriant pacientus, sergančius lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, o farmakokinetikos ir klinikinių duomenų sunkiu kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra, eslikarbazepino acetatą reikia skirti atsargiai pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, o skirti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu, nerekomenduojama.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Eslikarbazepino acetatas daugiausiai verčiamas eslikarbazepinu, kurio didžiausia dalis pasišalina susidarant gliukuronidams. *In vitro* eslikarbazepinas yra silpnas CYP3A4 ir UDP-gliukuroniltransferazių induktorius. Nustatyta, kad *in vivo* eslikarbazepinas turi indukuojantį poveikį vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami metabolizuojant CYP3A4, metabolizmui (pvz. simvastatinas). Todėl, vartojant kartu su eslikarbazepino acetatu, gali reikėti didinti vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami metabolizuojant CYP3A4, dozę. *In vivo* eslikarbazepinas gali turėti indukuojantį poveikį vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami konjuguojant UDP gliukuroniltransferazėms, metabolizmui. Pradedant arba nutraukiant Zebinix vartojimą arba keičiant dozę gali reikėti 2–3 savaičių naujam fermentų aktyvumo lygiui pasiekti. Į šį uždelsimą reikia atsižvelgti, jei Zebinix vartojamas prieš pradedant vartoti kitus vaistinius preparatus ar juos vartojant kartu su Zebinix, jei jų dozę dėl vartojimo kartu reikia koreguoti. Eslikarbazepinas slopinančiai veikia CYP2C19. Todėl gali pasireikšti sąveika, jei skiriamos didelės eslikarbazepino acetato dozės kartu su vaistiniais preparatais, kurie daugiausia metabolizuojami per CYP2C19 (pvz. fenitoinas).

## Sąveika su kitais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais

### *Karbamazepinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, vartoję 800 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su 400 mg karbamazepino du kartus per parą, rezultatai parodė vidutinišką eslikarbazepino aktyvaus metabolito

ekspozicijos sumažėjimą 32%, greičiausiai sukeltą gliukuronizacijos aktyvinimo. Karbamazepino arba jo metabolito karbamazepino epoksido ekspozicijos pokyčių nenustatyta. Jei vartojama kartu su karbamazepinu, pagal individualų atsaką eslikarbazepino acetato dozę gali reikėti didinti. Pacientų tyrimų rezultatai parodė, kad skiriant kartu su karbamazepinu padidėjo šių nepageidaujamų reakcijų rizika: diplopija, sutrikusi koordinacija ir galvos svaigimas. Negalima atmesti kitų specifinių nepageidaujamų reakcijų, kurios atsiranda kartu skiriant karbamazepiną ir eslikarbazepino acetatą, rizikos.

#### *Fenitoinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su fenitoinu, rezultatai parodė vidutinišką eslikarbazepino aktyvaus metabolito ekspozicijos sumažėjimą 31–33%, greičiausiai sukeltą gliukuronizacijos aktyvinimo, bei vidutiniškai 31–35% fenitoino ekspozicijos padidėjimą, greičiausiai sukeltą CYP2C19 slopinimo. Pagal individualų atsaką eslikarbazepino acetato dozę gali reikėti didinti, o fenitoino dozę gali reikėti mažinti.

#### *Lamotriginas*

Tiek eslikarbazepino, tiek lamotrigino pagrindinis metabolizmo kelias yra gliukuronizacija, todėl galima tikėtis šių vaistų sąveikos. Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato dozę kartą per parą, rezultatai parodė mažesnę nei vidutinę farmakokinetinę sąveiką (lamotrigino ekspozicija sumažėjo 15%) tarp eslikarbazepino acetato ir lamotrigino, todėl dozės koreguoti nereikia. Tačiau dėl individualių skirtumų poveikis kai kuriems asmenims gali būti kliniškai reikšmingas.

#### *Topiramatas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su topiramatu, rezultatai neparodė reikšmingo eslikarbazepino ekspozicijos pasikeitimo, tačiau parodė topiramato ekspozicijos sumažėjimą 18 %, greičiausiai sukeltą sumažėjusio topiramato biologinio pasisavinimo. Dozės koreguoti nereikia.

#### *Valproatas ir levetiracetamas*

III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo epilepsija sergantys suaugę pacientai, populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatai parodė, kad kartu vartojamas valproatas arba levetiracetamas nepakeitė eslikarbazepino ekspozicijos, bet tai nebuvo patvirtinta įprastiniais sąveikos tyrimais.

#### *Okskarbazepinas*

Nerekomenduojama eslikarbazepino acetato vartoti kartu su okskarbazepinu, nes tai gali lemti per didelę aktyvių metabolitų ekspoziciją.

#### Kiti vaistiniai preparatai

##### *Geriamieji kontraceptikai*

Tiriamoms moterims, vartojančioms kombinuotus geriamuosius kontraceptikus, eslikarbazepino acetato 1 200 mg dozės kartą per parą paskyrimas parodė vidutinišką levonorgestrelio ir etinilestradiolio sisteminės ekspozicijos sumažėjimą atitinkamai 37 % ir 42 %, greičiausiai sukeltą dėl CYP3A4 slopinimo. Todėl Zebinix vartojančios vaisingo amžiaus moterys turi naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui iki to mėnesinių ciklo pabaigos (žr. 4.6 skyrių).

##### *Simvastatinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, vartoję simvastatiną kartu su 800 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą, rezultatai parodė vidutinišką simvastatino ekspozicijos sumažėjimą 50 %, greičiausiai sukeltą CYP3A4 aktyvinimo. Vartojant kartu su eslikarbazepino acetatu, gali reikėti didinti simvastatino dozę.

##### *Rozuvastatinas*

Sveikiems tiriamiesiems vartojus šio preparato kartu su 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą, nustatytas vidutinis rozuvastatino sisteminės ekspozicijos sumažėjimas 36–39 %. Šio sumažėjimo mechanizmas nežinomas, tačiau jį galėjo sukelti vien rozuvastatino nešiklių aktyvumo slopinimas arba kartu su jo metabolizmo indukcija. Kadangi santykis tarp ekspozicijos ir vaisto aktyvumo neaiškus, rekomenduojama stebėti atsaką į gydymą (pvz., cholesterolio kiekį).



### *Varfarinas*

Vartojant 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su varfarinu, nustatytas mažas (23 %), tačiau statistiškai reikšmingas S-varfarino ekspozicijos sumažėjimas. Poveikio R-varfarino farmakokinetikai arba krešėjimui nebuvo. Tačiau dėl sąveikos skirtumų tarp individų pirmas savaites pradėjus arba baigus gydymą varfarinu kartu su eslikarbazepino acetatu reikia ypač atidžiai stebėti TNS.

### *Digoksinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, rezultatai neparodė, kad 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą vartojimas veiktų digoksino farmakokinetiką; tai rodo, kad eslikarbazepino acetatas neveikia nešiklio P-glikoproteino.

### *Monoamino oksidazių inhibitoriai (MAO inhibitoriai)*

Remiantis eslikarbazepino acetato struktūriniu panašumu į triciklius antidepresantus, teoriškai galima eslikarbazepino acetato ir MAO inhibitorių sąveika.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

#### Rizika, bendrai susijusi su epilepsija ir antiepilepsiniais vaistiniais preparatais

Buvo įrodyta, kad moterų, sergančių epilepsija, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, palikuonių įgimtų formavimosi ydų rizika yra nuo dviejų iki trijų kartų didesnė už bendrosios populiacijos maždaug 3 % dažnį. Dažniausiai pranešama apie kiškio lūpos, širdies ir kraujagyslių įgimtas formavimosi ydas ir nervinio vamzdelio defektus. Medicinos specialistai turi informuoti apie galimą riziką vaisiui, kurią kelia traukuliai ir antiepilepsinis gydymas, visas vaisingas moteris, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, ir ypač moteris, planuojančias pastoti, bei nėščias moteris. Reikia vengti staigiai nuštraukti gydymą antiepilepsiniais vaistiniais preparatais (AEVP), nes tai gali išprovokuoti priepuolius, galinčius turėti sunkių pasekmių tiek moteriai, tiek vaisiui.

Pageidautina, kad kai tik įmanoma, būtų taikoma monoterapija gydant epilepsiją nėštumo metu, nes gydymas keliais AEVP gali būti susijęs su didesne įgimtų formavimosi ydų rizika nei taikant monoterapiją, priklausomai nuo susijusių AEVP.

Epilepsija sergančių moterų, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, vaikams nustatyta nervų sistemos vystymosi sutrikimų. Duomenų apie tokią eslikarbazepino acetato vartojimo riziką nėra.

### Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo eslikarbazepino acetatu metu. Tarp eslikarbazepino acetato ir geriamųjų kontraceptikų pasireiškia nepageidaujama sąveika, todėl gydymo metu ir paskui iki to mėnesinių ciklo pabaigos sustabdžius gydymą reikia naudoti kitą veiksmingą ir saugų kontracepcijos metodą. Vaisingoms moterims reikali patarti naudoti kitus veiksmingus kontracepcijos metodus. Būtina naudoti bent vieną veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., intrauterinę priemonę) arba dvi papildomas kontracepcijos formas, įskaitant barjerinį metodą. Parenkant kontracepcijos metodą, kiekvienu atveju reikia įvertinti individualias aplinkybes, susijusias su konkrečia paciente.

### Su eslikarbazepino acetatu susijusi rizika

Duomenų apie eslikarbazepino acetato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyriuje informaciją apie vaisingumą). Rizika žmonėms (įskaitant didžiąsias įgimtas formavimosi ydas, nervų sistemos vystymosi sutrikimus ir kitą toksinį poveikį reprodukcijai) nežinoma.

Eslikarbazepino acetato nėštumo metu vartoti negalima, nebent, atidžiai įvertinus kitus tinkamus gydymo variantus, padaroma išvada, kad nauda bus didesnė už riziką.

Jei eslikarbazepino acetatą vartojančios moterys pastoja arba planuoja pastoti, Zebinix vartojimą reikia atidžiai dar kartą įvertinti. Reikia skirti mažiausias veiksmingas dozes ir visada, kai tik įmanoma, reikia

rinktis monoterapiją bent pirmus tris nėštumo mėnesius. Pacientes reikia informuoti apie galimai padidėjusią apsigimimų riziką ir turi būti suteikta antenatalinio stebėjimo galimybė.

#### *Stebėjimas ir profilaktika*

Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai gali sukelti folio rūgšties trūkumą, galimą vaisiaus anomalijų priežastį. Prieš pastojant ir nėštumo metu rekomenduojama vartoti folio rūgšties papildą. Kadangi šio papildoma veiksmingumas neįrodytas, moterims, netgi papildomai vartojančioms folio rūgšties, galima pasiūlyti specialią antenatalinę diagnostiką.

#### *Naujagimiai*

Naujagimiams nustatyta kraujavimų, sukeltų antiepilepsinių vaistinių preparatų. Kaip atsargumo priemonė paskutines kelias nėštumo savaites nėščiajai ir naujagimiui profilaktiškai turi būti skirta vitamino K1.

#### Žindymas

Nežinoma, ar eslikarbazepino acetatas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad eslikarbazepino acetatas išsiskiria į gyvūnų pieną. Kadangi pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti, gydymo eslikarbazepino acetatu metu žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Duomenų apie eslikarbazepino acetato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė vaikingumo sutrikimą po eslikarbazepino acetato skyrimo (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Zebinix gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams, ypač gydymo pradžioje, gali pasireikšti galvos svaigimas, mieguistumas arba matymo sutrikimai. Todėl pacientus reikia informuoti, kad jų fiziniai ir (arba) psichiniai gebėjimai, reikalingi valdyti mechanizmus arba vairuoti, gali būti sutrikę, ir rekomenduoti to nedaryti tol, kol bus nustatyta, kad gebėjimai atlikti šiuos veiksmus nepaveikti.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Atliekant klinikinius tyrimus (papildomo gydymo ir monoterapijos), 2 434 pacientai, kuriems pasireiškė daliniai priepuoliai, buvo gydomi eslikarbazepino acetatu (1 983 suaugusieji ir 451 vaikas), ir 51 % šių pacientų pasireiškė nepageidujamų reakcijų.

Paprastai nepageidujamos reakcijos buvo silpnos arba vidutinio sunkumo ir daugiausia pasireiškė pirmomis gydymo eslikarbazepino acetatu savaitėmis.

Nustatyta Zebinix vartojimo rizika yra daugiausia klase pagrįstas, nuo dozės priklausomas nepageidujamas poveikis. Placebu kontroliuojamuose papildomo gydymo tyrimuose dalyvavusiems epilepsija sergantiems suaugusiesiems ir veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamame monoterapijos tyrime, lyginant eslikarbazepino acetatą su kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepinu, dažniausiai nustatytos šios nepageidujamos reakcijos: galvos svaigimas, mieguistumas, galvos skausmas ir pykinimas. Didžioji dalis nepageidujamų reakcijų nustatyta < 3 % tiriamųjų bet kurioje gydymo grupėje.

Gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias odos nepageidujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę (TEN) bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (žr. 4.4 skyrių).

#### Nepageidujamų reakcijų išvardinimas lentelėje

Su eslikarbazepino acetatu susijusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu, pateikiamos lentelėje toliau.

Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis klasifikuojamas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnumo kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Su Zebinix susijusios gydymo metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu

<b>Organų sistemos klasė</b>	<b>Labai dažnas</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			Anemija	Trombocitopenija, leukopenija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			Padidėjęs jautrumas	
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>			Hipotiroidizmas	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		Hiponatremija, sumažėjęs apetitas	Elektrolitų disbalansas, dehidracija, hipochloremija	Į sutrikusią antidiurezinio hormono (ADH) sekreciją panašus sindromas su letargijos, pykinimo, svaigulio, sumažėjusio serumo (kraujo) osmoliariškumo, vėmimo, galvos skausmo, sumišimo būsenos požymiais ir simptomais arba kitais neurologiniais požymiais ir simptomais.
<b>Psichikos sutrikimai</b>		Nemiga	Psichozinis sutrikimas, apatija, depresija, nervingumas, susijaudinimas, dirglumas, dėmesio stokos arba hiperaktyvumo sutrikimas, sumišimo būseną, nuotaikos svyravimai, verkimas, psichomotorinis atsilikimas, nerimas	

<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos svaigimas, somnolencija	Galvos skausmas, dėmesio sutrikimas, drebulys, ataksija, pusiausvyros sutrikimas	Koordinacijos sutrikimas, atminties sutrikimas, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, dizestezija, distonija, letargija, parosmija, smegenėlių sindromas, konvulsijos, periferinė neuropatija, nistagmas, kalbos sutrikimas, dizartrija, deginimo pojūtis, parestezija, migrena	
<b>Akių sutrikimai</b>		Diplopija, neryškus matymas	Regos sutrikimas, oscilopsija, binokulinio akies judesio sutrikimas, akies hiperemija	
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>		Galvos svaigimas (vertigo)	Hipoakuzija, spengimas ausyse	
<b>Širdies sutrikimai</b>			Palpitacijos, bradikardija	
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>			Hipertenzija (įskaitant hipertenzinę krizę), hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, paraudimas, periferinis šaltumas	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>			Kraujavimas iš nosies, krūtinės skausmas	

<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		Pykinimas, vėmimas, viduriavimas	Vidurių užkietėjimas, dispepsija, gastritas, pilvo skausmas, burnos sausmė, diskomforto jausmas pilve, pilvo pūtimas, gingivitas, melena, danties skausmas	Pankreatitas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>			Kepenų sutrikimai	
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		Bėrimas	Alopecija, odos sausmė, hiperhidrozė, eritema, odos sutrikimai, niežulys, alerginis dermatitas	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), angioneurozinė edema, dilgėlinė
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>			Mialgija, kaulų metabolizmo sutrikimas, raumenų silpnumas, galūnių skausmas	
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			Šlapimo takų infekcija	
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		Nuovargis, eisenos sutrikimas, astenija	Negalavimas, šaltkrėtis, periferinė edema	

<b>Tyrimai</b>		Padidėjęs kūno svoris	Sumažėjęs kraujospūdis, kūno svorio netekimas, padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs kraujo natrio kiekis, sumažėjęs kraujo chlorido kiekis, padidėjęs osteokalcino kiekis, sumažėjęs hematokrito kiekis, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje	
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>			Vaisto toksinis poveikis, nukritimas, terminis nudegimas	

#### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Akių ir nervų sistemos sutrikimai*

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, vartojusiems karbamazepiną kartu su eslikarbazepino acetatu, diplopija (11,4 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 2,4 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino), koordinacijos sutrikimas (6,7 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 2,7 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino) ir galvos svaigimas (30,0 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 11,5 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino), žr. 4.5 skyrių.

##### *PR intervalas*

Eslikarbazepino acetato vartojimas susijęs su PR intervalo pailgėjimu. Gali atsirasti nepageidaujamų reakcijų, susijusių su PR intervalo pailgėjimu (pvz., AV blokada, sinkopė, bradikardija).

##### *Su vaistinio preparato grupe susijusios nepageidaujamos reakcijos*

Retos šalutinės reakcijos, pvz., kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, anafilaksinės reakcijos, sisteminė raudonoji vilkligė ar sunkios širdies aritmijos nepasireiškė epilepsijos gydymo su eslikarbazepino acetatu placebu kontroliuojamų tyrimų metu. Tačiau jis buvo nustatytas vartojant okskarbazepiną. Todėl jų pasireiškimo po gydymo eslikarbazepino acetatu negalima atmesti.

Gauta pranešimų, kad pacientams, kurie ilgą laiką buvo gydyti struktūriškai panašiais vaistais nuo epilepsijos karbamazepinu ir okskarbazepinu, pasireiškė kaulų mineralinio tankio sumažėjimas, osteopenija, osteoporozė ir lūžiai. Mechanizmas, kuriuo veikiamas kaulų metabolizmas, nebuvo nustatytas.

#### Vaikų populiacija

Placebu kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai nuo 2 iki 18 metų, kuriems pasireiškė daliniai priepuoliai (238 pacientai gydyti eslikarbazepino acetatu ir 189 placebu), 35,7 % eslikarbazepino acetatu gydytų pacientų ir 19 % placebu gydytų pacientų pasireiškė nepageidaujamos reakcijos.

Eslikarbazepino acetatu gydytoje grupėje dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo diplopija (5,0 %), somnolencija (8,0 %) ir vėmimas (4,6 %).

Eslikarbazepino acetato sukeliamų nepageidaujamų reakcijų pobūdis visose amžiaus grupėse iš esmės buvo panašus. Nuo 6 iki 11 metų amžiaus grupėje dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daugiau kaip dviems eslikarbazepino acetatu gydytiems pacientams, buvo diplopija (9,5 %), mieguistumas (7,4 %), galvos svaigimas (6,3 %), konvulsijos (6,3 %) ir pykinimas (3,2 %); nuo 12 iki 18 metų amžiaus grupėje – mieguistumas (7,4 %), vėmimas (4,2 %), diplopija (3,2 %) ir nuovargis (3,2 %). Zebinix saugumas 6 metų ir jaunesniems vaikams dar neiširtas.

Eslikarbazepino acetato saugumo savybių duomenys suaugusiems pacientams ir vaikams iš esmės buvo panašūs, išskyrus sujaudinimą (dažni, 1,3 %) ir pilvo skausmą (dažni, 2,1 %), kurie dažniau pasireiškė vaikams nei suaugusiems. Galvos svaigimas; somnolencija; galvos svaigulys (*vertigo*); astenija; eisenos sutrikimas; tremoras; ataksija; pusiausvyros sutrikimas; neryškus matymas; viduriavimas; bėrimas ir hiponatremija rečiau pasireiškė vaikams nei suaugusiems. Alerginis dermatitas (nedažni, 0,8 %) nustatytas tik vaikų populiacijai.

Vaikų populiacijoje ilgalaikio saugumo duomenys, gauti III fazės tyrimo atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiu metu, atitiko žinomus šio vaistinio preparato saugumo duomenis, o nauji duomenys abejonių dėl saugumo nekėlė.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Simptomai, pastebėti perdozavus eslikarbazepino acetato, daugiausiai yra susiję su centrinės nervų sistemos simptomais (pvz., visų tipų traukuliais, epilepsine būkle) ir širdies sutrikimais (pvz., širdies aritmija). Nėra žinomas specifinis antidotas. Turi būti skiriamas tinkamas simptominis ir palaikomasis gydymas. Jeigu reikia, eslikarbazepino acetato metabolitai gali būti sėkmingai pašalinti hemodialize (žr. 5.2 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiepilepsiniai vaistai, karboksamido dariniai, ATC kodas – N03AF04

#### Veikimo mechanizmas

Tikslus eslikarbazepino acetato veikimo mechanizmas nežinomas. Tačiau *in vitro* atlikti elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad tiek eslikarbazepino acetatas, tiek jo metabolitai stabilizuoja inaktyvintus įtampos reguliuojamus natrio kanalus, neleidžia jiems vėl aktyvintis ir taip užkerta kelią pasikartojančiam impulsų sklidimui neuronuose.

#### Farmakodinaminis poveikis

Eslikarbazepino acetatas ir jo aktyvūs metabolitai neklinikinuose modeliuose neleido atsirasti traukuliams, tai rodytų prieštraukulinį poveikį žmonėms. Žmogaus organizme eslikarbazepino acetato farmakologinis aktyvumas daugiausiai pasireiškia per aktyvų metabolitą eslikarbazepiną.

## Klinikinis veiksmingumas

### *Suaugusiųjų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomo gydymo veiksmingumas buvo parodytas keturių III fazės dvigubai aklų placebo kontroliuojamuose tyimuose, kuriuose dalyvavo 1 703 atsitiktinių imčių būdu atrinkti suaugę pacientai, kuriems pasireiškė dalinai gydymui atspari epilepsija ir kuriems kartu buvo skirta nuo vieno iki trijų antiepilepsinių vaistinių preparatų. Šiuose tyimuose nebuvo galima kartu skirti okskarbazepino ir felbamato. Eslikarbazepino acetatas buvo tirtas skiriant 400 mg (tik tyimuose -301 ir -302), 800 mg ir 1 200 mg dozes kartą per parą. Eslikarbazepino acetato 800 mg kartą per parą ir 1 200 mg kartą per parą dozės buvo žymiai veiksmingesnės nei placebo ir sumažino traukulių dažnį per 12 palaikomojo gydymo periodo savaitių. Asmenų, kuriems traukulių dažnis sumažėjo  $\geq 50$  % (į analizę įtraukti 1 581 asmens duomenys) III fazės tyimų metu procentinė dalis kartą per parą vartojant placebo buvo 19,3 %, 400 mg eslikarbazepino acetato – 20,8 %, 800 mg eslikarbazepino acetato – 30,5 % ir 1 200 mg eslikarbazepino acetato – 35,3 %.

Eslikarbazepino acetato, skiriamo monoterapija, veiksmingumas buvo tiriamas dvigubai aklame veikliuoju vaistiniu preparatu (kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepinu) kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 815 atsitiktinių imčių būdu atrinktų suaugusių pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuoti daliniai priepuoliai. Eslikarbazepino acetatas buvo tiriamas skiriant 800 mg, 1 200 mg ir 1 600 mg kartą per parą dozes. Veikliojo lyginamojo vaistinio preparato – kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino – dozės buvo po 200 mg, 400 mg ir 600 mg, vartojamos du kartus per parą. Visi tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti mažiausią dozę ir tik tuomet, jeigu pasireiškė priepuolis, dozė tiriamiesiems turėjo būti padidinta iki kito artimiausio stiprumo. 401 iš 815 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų buvo gydomas kartą per parą vartojama eslikarbazepino acetato doze [271 pacientas (67,6 %) toliau vartojo 800 mg dozę, 70 pacientų (17,5 %) toliau vartojo 1 200 mg dozę ir 60 pacientų (15,0 %) buvo gydomi 1 600 mg doze]. Atliekant pagrindinę veiksmingumo duomenų analizę, kurioje iškritę iš tyrimo tiriamieji buvo laikomi nereagavusiais į gydymą, priepuolių nepatyrusių kategorijai buvo priskirti 71,1 % tiriamųjų eslikarbazepino acetato grupėje ir 75,6 % pacientų kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupėje 26 savaitių trukmės vertinimo laikotarpiu (vidutinis rizikos skirtumas -4,28 %, 95 % pasikliautinis intervalas: [-10,30; 1,74]). Gydymo poveikis, nustatytas 26 savaitių trukmės vertinimo laikotarpiu, išliko 1 gydymo metus, o 64,7 % eslikarbazepino acetato grupės tiriamųjų ir 70,3 % kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupės tiriamųjų buvo priskirti priepuolių nepatyrusių kategorijai (vidutinis rizikos skirtumas -5,46 %, 95 % pasikliautinis intervalas: [-11,88; 0,97]). Atliekant nesėkmingo gydymo (priepuolių rizikos) analizę, remiantis laiko iki reiškinio pasireiškimo analize (Kaplando-Mejerio analize ir Kokso regresija), Kaplando-Mejerio metodu apskaičiuotos priepuolių pasikartojimo rizikos įverčiai vertinimo laikotarpio pabaigoje buvo 0,06 vartojant karbamazepino ir 0,12 vartojant eslikarbazepino acetato, o iki 1 metų pabaigos, esant papildomai padidėjusiai rizikai, – 0,11 vartojant karbamazepino ir 0,19 vartojant eslikarbazepino acetato ( $p = 0,0002$ ).

Po 1 metų tikimybė, kad tiriamieji nutrauks dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo arba dėl nepakankamo veiksmingumo buvo 0,26 eslikarbazepino acetato grupėje ir 0,21 kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupėje.

Eslikarbazepino acetato, pereinant prie monoterapijos, veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 2 dvigubai aklaus, atsitiktinių imčių, kontroliuojamus tyrimus, kuriuose dalyvavo 365 suaugę pacientai, kuriems pasireiškė dalinių priepuolių. Eslikarbazepino acetatas buvo tiriamas skiriant 1 200 mg ir 1 600 mg dozes kartą per parą. Priepuolių nebuvimo dažnis viso 10 savaitių trukmės monoterapijos laikotarpiu buvo atitinkamai 7,6 % (vartojusiesiems 1 600 mg doze) ir 8,3 % (vartojusiesiems 1 200 mg doze) viename tyrime bei 10,0 % (1 600 mg) ir 7,4 % (1 200 mg) kitame tyrime.

### *Senyvų pacientų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomos priemonės gydyti dalinius traukulius senyvo amžiaus pacientams saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami viename nekontroliuojamame 26 savaitių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 72 senyvo amžiaus tiriamieji (65 metų ir vyresni). Duomenys rodo, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis šioje populiacijoje (65,3 %) buvo panašus į dažnį bendrojoje populiacijoje, dalyvavusioje dvigubai koduotuose epilepsijos tyimuose (66,8 %). Dažniausios atskiros nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (12,5 % tiriamųjų), mieguistumas (9,7 %), nuovargis, konvulsijos ir hiponatremija (visi po 8,3 %), nazofaringitas (6,9 %) bei viršutinių kvėpavimo takų infekcija (5,6 %). Iš viso 50 iš tyrimą



pradėjusių 72 tiriamųjų užbaigė 26 savaičių trukmės gydymo laikotarpį, o tai atitinka 69,4 % tyrimą baigusiuoju santykiu (informaciją apie vartojimą senyvo amžiaus žmonėms žr. 4.2 skyriuje). Duomenų apie monoterapijos režimo skyrimą senyvų pacientų populiacijai nepakanka. Monoterapijos tyrimo metu eslikarbazepino acetatu buvo gydomi tik nedaugelis vyresnių kaip 65 metų tiriamųjų (N = 27).

#### *Vaikų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomos priemonės vaikų daliniams traukuliams gydyti veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami viename II fazės tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 6 iki 16 metų (N = 123), ir viename III fazės tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 2 iki 18 metų (N = 304). Abu tyrimai buvo dvigubai koduoti ir placebo kontroliuojami, palaikomasis gydymas buvo skiriamas atitinkamai 8 savaites (tyrimas 208) ir 12 savaičių (tyrimas 305). Tyrimą 208 sudarė 2 papildomi tolesni ilgalaikio atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiai (1 metų trukmės laikotarpis – II dalyje ir 2 metų – III dalyje), o tyrimą 305 sudarė 4 tolesni ilgalaikio atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiai (1 metų trukmės laikotarpiai – II, III ir IV dalyse bei 2 metų – V dalyje). Eslikarbazepino acetatas buvo tirtas skiriant 20 mg/kg ir 30 mg/kg per parą dozes, iki didžiausios 1 200 mg dozės. Tikslinė dozė buvo 30 mg/kg per parą tyrimo 208 metu ir 20 mg/kg per parą tyrimo 305 metu. Dozes buvo galima koreguoti atsižvelgiant į toleravimą ir atsaką į gydymą.

II fazės tyrimo dvigubai koduotu laikotarpiu veiksmingumo įvertinimas buvo antrinis tikslas. Mažiausių kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo iki palaikomojo gydymo periodo buvo reikšmingai ( $p < 0,001$ ) didesnis vartojant eslikarbazepino acetatą (-34,8 %) nei vartojant placebo (-13,8 %). Keturiasdešimt du pacientai (50,6 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 10 pacientų (25,0 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą (standartizuoto traukulių dažnio sumažėjimas  $\geq 50$  %), ir šis skirtumas yra reikšmingas ( $p = 0,009$ ).

III fazės tyrimo dvigubai koduotu laikotarpiu mažiausių kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas vartojant eslikarbazepino acetatą (-18,1 %, plg. su pradine verte) skyrėsi nuo nustatyto vartojant placebo (-8,6 %, plg. su pradine verte), tačiau nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,2490$ ). Keturiasdešimt vienas pacientas (30,6 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 40 pacientų (31,0 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą (standartizuoto traukulių dažnio sumažėjimas  $\geq 50$  %), ir šis skirtumas nėra reikšmingas ( $p = 0,9017$ ). Buvo atliktos III fazės tyrimo *post-hoc* pogrupių analizės pagal amžiaus sluoksnius ir vyresniems kaip 6 metų pacientams, taip pat pagal dozę. Vyresnių kaip 6 metų vaikų amžiaus pogrupyje 36 pacientai (35,0 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 29 pacientais (30,2 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą ( $p = 0,4759$ ), ir mažiausių kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas buvo didesnis eslikarbazepino acetato grupėje nei placebo grupėje (-24,4 %, plg. su -10,5 %), tačiau 13,9 % skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,1040$ ). Tyrimo 305 metu iš viso 39 % pacientų dozė buvo didinama iki didžiausios galimos dozės (30 mg/kg per parą). Iš jų, neištraukiant 6 metų ir jaunesnių pacientų, į gydymą reagavo, atitinkamai, 14 (48,3 %) ir 11 (30,6 %) pacientų eslikarbazepino acetato ir placebo grupėje ( $p = 0,1514$ ). Nors šių *post-hoc* pogrupių analizės nėra pakankamai patikimos, duomenys rodo nuo amžiaus ir dozės priklausomą poveikio dydžio didėjimą.

III fazės tyrimo tolesnio 1 metų trukmės atvirojo tęstinio gydymo laikotarpio (II dalies) metu (ITT grupė N = 225) bendras teigiamo atsako į gydymą dažnis buvo nuo 46,7 % (tolygiai didėjo nuo 44,9 % (1-4 savaitėmis) iki 57,5 % (> 40 savaitę)). Bendra standartizuoto priepuolių dažnio mediana buvo 6,1 (sumažėjo nuo 7,0 (1-4 savaitėmis) iki 4,0 (> 40 savaitę), tai sąlygojo santykinį pokytį, kurio mediana, palyginti su pradiniu laikotarpiu, buvo -46,7 %). Santykinio pokyčio mediana buvo didesnė anksčiau placebo vartojusiųjų grupėje (-51,4 %) nei anksčiau ESL vartojusiųjų grupėje (-40,4 %). Pacientų, kurių būklė pasunkėjo (rodmenys padidėjo  $\geq 25$  %), palyginti su pradiniu laikotarpiu, dalis buvo 14,2 %.

Tolesnių 3 atvirojo tęstinio gydymo laikotarpių metu (ITT grupė N = 148) bendras teigiamo atsako į gydymą dažnis buvo 26,6 %, palyginti su pradiniu laikotarpio III–V dalimis (t. y., II dalies 4 paskutines savaites). Bendra standartizuoto priepuolių dažnio mediana buvo 2,4 (tai sąlygojo santykinį pokytį, kurio mediana, palyginti su pradiniu laikotarpio III–V dalimis, buvo -22,9 %). Bendro santykinio sumažėjimo mediana I dalyje buvo didesnė pacientams, gydytiems ESL (-25,8 %) nei placebo vartojusiems pacientams (-16,4 %). Pacientų, kurių būklė pasunkėjo (rodmenys padidėjo  $\geq 25$  %), palyginti su pradiniu laikotarpio III–V dalimis, bendroji dalis buvo 25,7 %.

152 iš 183 pacientų, kurie dalyvavo tyrimo I ir II dalyse iki pabaigos, buvo įtraukti į III dalį. Iš jų 65 pacientams buvo paskirta vartoti ESL ir 87 pacientams buvo paskirta vartoti placebo tyrimo dvigubai koduotos dalies metu. 14 pacientų (9,2 %) buvo taikomas atvirasis gydymas ESL iki V dalies pabaigos. Dažniausia pasitraukimo iš bet kurios tyrimo dalies priežastis buvo užsakovo nurodymas (30 pacientų – III dalyje [19,7 %, pacientų, įtrauktų į III dalį], 9 pacientai – IV dalyje [9,6 %, pacientų, įtrauktų į IV dalį] ir 43 pacientai – V dalyje [64,2 % pacientų, įtrauktų į V dalį]).

Atsižvelgiant į atvirųjų nekontroliuojamųjų duomenų trūkumus, ilgalaikis atsakas į eslikarbazepino acetatą tyrimo atvirosiose dalyse apskritai išliko.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zebinix tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant epilepsiją su daliniais priepuoliais (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

Eslikarbazepino acetatas yra daugiausiai verčiamas eslikarbazepinu. Išgerto eslikarbazepino acetato lygis plazmoje paprastai išlieka žemiau kiekybinės aptikimo ribos. Eslikarbazepino  $C_{max}$  pasiekama praėjus nuo 2 iki 3 val. po dozės vartojimo ( $t_{max}$ ). Eslikarbazepino acetato biologinis prieinamumas gali būti laikomas dideliu, nes į šlapimą patenka atitinkamai daugiau nei 90 % dozės metabolitų.

Eslikarbazepino biologinis įsisavinamumas (AUC ir  $C_{max}$ ) išgėrus susmulkintą tabletę, sumaišytą su obuolių tyre užsigeriant vandeniu, palyginti su sveika tablete, yra panašus.

### Pasiskirstymas

Eslikarbazepinas gana silpnai (< 40 %) jungiasi prie plazmos baltymų ir tai nepriklauso nuo jo koncentracijos. *In vitro* tyrimų duomenys parodė, kad jungimasis prie plazmos baltymų nebuvo reikšmingai veikiamas vartojamo varfarino, diazepamo, digoksino, fenitoino ir tolbutamido. Varfarino, diazepamo, fenitoino ir tolbutamido jungimasis nebuvo reikšmingai veikiamas vartojamo eslikarbazepino.

### Biotransformacija

Eslikarbazepino acetatas greitai ir ekstensyviai biotransformuojamas į svarbiausią aktyvų metabolitą eslikarbazepiną per hidrolizinį pirmojo prasiskverbimo per kepenis (*first-pass*) metabolizmą. Nuolatinė koncentracija plazmoje pasiekama po 4 ar 5 parų vartojant dozę kartą per parą, atitinkamai veiksmingas pusinės eliminacijos laikas yra 20–24 val. Tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki asmenys ir epilepsija sergantys suaugę pacientai, duomenimis, nustatytas eslikarbazepino pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai 10–20 val. ir 13–20 val. Plazmoje yra nedaug aktyvių metabolitų – R-likarbazepino ir okskarbazepino, taip pat eslikarbazepino acetato gliukorono rūgšties konjugatų, eslikarbazepino, R-likarbazepino ir okskarbazepino.

Eslikarbazepino acetatas neveikia savo metabolizmo arba klirenso.

Eslikarbazepinas yra silpnas CYP3A4 induktorius ir turi slopinančių savybių CYP2C19 atžvilgiu (kaip nurodyta 4.5 skyriuje).

Tyrimų su eslikarbazepinu ir šviežiais žmogaus hepatocitais metu stebėta nedidelis indukcinis poveikis UGT1A1, kuris veikiamas gliukurizacijos.

### Eliminacija

Daugiausiai eslikarbazepino acetato metabolitai iš sisteminės apykaitos išsiskiria per inkstus nepakitusiomis ir gliukuronidu konjuguotomis formomis. Bendrai eslikarbazepinas ir jo gliukuronidai atitinka daugiau nei 90 % visų su šlapimu šalinamų metabolitų, apytiksliai du trečdaliai iš jų yra nepakitusios formos ir vienas trečdalis kaip gliukuronidų konjugatas.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika yra tiesinė ir priklausoma nuo dozės skiriant 400–1 200 mg tiek sveikiems tiriamiesiems, tiek pacientams.

### Senyvo amžiaus (vyresni nei 65 metų) pacientai

Eslikarbazepino acetato farmakokinetinis pobūdis yra toks pat senyvo amžiaus pacientams, kurių kreatinino klirensas yra > 60 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

### Inkstų nepakankamumas

Daugiausia eslikarbazepino acetato metabolitai iš sisteminės apykaitos išsiskiria per inkstus. Tyrimų, kuriuose dalyvavo vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų nepakankamu sergantys suaugę pacientai, duomenys parodė, kad klirensas priklauso nuo inkstų funkcijos. Gydant Zebinix rekomenduojama koreguoti dozę tiems suaugusiems pacientams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams, kurių kreatinino klirensas yra < 60 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

Vaikams nuo 2 iki 6 metų eslikarbazepino acetato vartoti nerekomenduojama. Šiame amžiuje dar nebūna galutinai susiformavęs tikrasis eliminacijos proceso aktyvumas.

Hemodializė pašalina iš plazmos eslikarbazepino acetato metabolitus.

### Kepenų nepakankamumas

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika ir metabolizmas buvo įvertinti paskyrus kartotines dozes per burną sveikiems tiriamiesiems ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams. Vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas neturėjo poveikio eslikarbazepino acetato farmakokinetikai. Dozės nereikia koreguoti pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu (žr. 4.2 skyrių).

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika nevertinta pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu.

### Lytis

Tyrimai, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji ir pacientai, parodė, kad eslikarbazepino acetato farmakokinetika nepriklauso nuo lyties.

### ***Vaikų populiacija***

Panašiai kaip ir suaugusiesiems, eslikarbazepino acetatas yra ekstensyviai verčiamas eslikarbazepinu. Išgerto eslikarbazepino acetato koncentracija plazmoje paprastai išlieka žemiau kiekybinės aptikimo ribos. Eslikarbazepino  $C_{max}$  pasiekiamas praėjus nuo 2 iki 3 val. po dozės vartojimo ( $t_{max}$ ). Nustatyta, kad kūno svoris turi įtakos pasiskirstymo tūriui ir klirensui. Be to, negalima atmesti amžiaus, nepriklausomai nuo svorio, įtakos eslikarbazepino acetato klirensui, ypač jauniausio (2-6 metų) amžiaus pogrupyje.

### 6 metų ir jaunesni vaikai

Populiacijos farmakokinetika rodo, kad vaikų nuo 2 iki 6 metų pogrupiui reikia skirti 27,5 mg/kg per parą ir 40 mg/kg per parą dozes, kad būtų pasiekta ekspozicija, atitinkanti gydomąsias 20 mg/kg ir 30 mg/kg per parą dozes vyresniems kaip 6 metų vaikams.

## Vyresni kaip 6 metų vaikai

Populiacijos farmakokinetika rodo, kad panaši eslikarbazepino ekspozicija nustatoma, atitinkamai vyresniems kaip 6 metų vaikams vartojant nuo 20 mg/kg iki 30 mg/kg per parą ir suaugusiesiems vartojant 800 mg bei 1 200 mg eslikarbazepino acetato dozes kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tyrimų, atliktų su gyvūnais, metu nepageidaujamos reakcijos pasireiškė esant ekspozicijai, kuri buvo reikšmingai mažesnė už klinikinę eslikarbazepino (pagrindinio ir farmakologiškai aktyvaus eslikarbazepino acetato metabolito) ekspoziciją. Todėl saugios ribos nebuvo nustatytos remiantis ekspozicijos lygio palyginimais.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis stebėtas toksinis poveikis inkstams siejamas su šiais rūšiai būdingos spontaniškos lėtinės progresuojančios nefropatijos paūmėjimu, tačiau tyrimuose su pelėmis arba šunimis toks poveikis nestebėtas.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis stebėta kepenų centrinių skilčių hipertrofija, o kancerogeniškumo tyrimuose su pelėmis stebėtas didesnis kepenų auglių dažnis; šie radiniai siejami su kepenų mikrosomų fermentų indukcija, tačiau šis poveikis nestebėtas pacientams, vartojusiems eslikarbazepino acetatą.

#### Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Kartotinių dozių tyrimuose su šunų jaunikliais toksiškumo duomenys buvo panašūs į gautuosius tyrimų su suaugusiais gyvūnais metu. 10 mėnesių trukmės tyrime jaunoms gyvūnų patelėms, kurioms buvo duodamos didelės dozės, esant mažesnei už klinikinę eslikarbazepino ekspozicijai vaikams, nustatyti sumažėję kaulų mineralinis tankis, kaulų srities ir (arba) kaulų mineralinis tankis juosmeninėje stuburo ir (arba) šlaunikaulio srityse.

Genotoksiškumo tyrimų su eslikarbazepino acetatu duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkių patelėms nustatytas vaikingumo sutrikimas; poveikio pelių vaikingumui tyrimo metu nustatytas sumažėjęs implantacijų dažnis ir gyvų embrionų skaičius taip pat gali rodyti poveikį patelių vaikingumui, tačiau gentonkūnių kiekis neištirtas. Eslikarbazepino acetatas neturėjo teratogeninio poveikio žiurkėms ar triušiams, tačiau sukėlė skeleto apsigimimų pelėms. Toksinio poveikio embrionams tyrimų su pelėmis, žiurkėmis ir triušiais metu duodant patelėms toksiškas dozes, nustatytas uždelstas kaulėjimas, sumažėjęs vaisiaus svoris, padidėjęs nedidelių skeleto ir vidaus organų apsigimimų dažnis. Pelių ir žiurkių perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimų metu nustatytas uždelstas F1 kartos lytinis vystymasis.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Povidonas K 29/32  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Magnio stearatas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Aliuminio/aliuminio arba PVC/aliuminio lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 7, 14 arba 28 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, SA  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugalija  
Tel. +351 22 986 61 00  
Faksas +351 22 986 61 99  
El. paštas info@bial.com

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/001-006

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. balandžio 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. sausio 22 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zebinix 600 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 600 mg eslikarbazepino acetato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Baltos pailgos, 17,3 mm ilgio tabletės, vienoje pusėje įspaustas užrašas „ESL 600“, kitoje pusėje vagelė. Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Zebinix skirtas kaip:

- monoterapija gydant dalinius traukulius su antrine generalizacija arba be jos suaugusiesiems, kuriems naujai diagnozuota epilepsija;
- papildoma priemonė gydyti dalinius traukulius su antrine generalizacija arba be jos suaugusiesiems, paaugliams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

##### *Suaugusieji*

Zebinix gali būti skiriamas monoterapija arba pridėdamas prie esamo traukulių gydymo. Rekomenduojama pradinė dozė yra 400 mg kartą per parą, kurią po vienos ar dviejų savaitių reikia didinti iki 800 mg kartą per parą. Atsižvelgiant į individualų atsaką, dozę galima didinti iki 1 200 mg kartą per parą. Kai kuriems pacientams, kuriems taikomas monoterapijos režimas, gali būti naudinga 1 600 mg kartą per parą dozė (žr. 5.1 skyrių).

##### ***Tam tikros populiacijos***

##### *Senyvo amžiaus (vyresni nei 65 metų) pacientai*

Senyvo amžiaus populiacijai, jei inkstų veikla nėra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Kadangi duomenų apie monoterapijos 1 600 mg režimo skyrimą senyvo amžiaus pacientams yra labai nedaug, šios dozės šiai populiacijai vartoti nerekomenduojama.

##### *Inkstų nepakankamumas*

Suaugusiuosius ir vyresnius kaip 6 metų vaikus, sergančius inkstų nepakankamumu, reikia gydyti atsargiai, ir dozė turi būti koreguojama pagal kreatinino klirenšą ( $K_K$ ) taip:

- $K_K > 60$  ml/min.: dozės koreguoti nereikia.
- $K_K 30-60$  ml/min.: pradinė dozė 200 mg (arba 5 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) kartą per parą arba 400 mg (arba 10 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) kas antrą parą

2 savaites, vėliau 400 mg (arba 10 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) dozė kartą per parą. Tačiau, atsižvelgiant į individualų atsaką, dozė gali būti didinama.

- $K_K < 30$  ml/min.: skirti nerekomenduojama sunkiu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams dėl duomenų trūkumo.

#### *Kepenų nepakankamumas*

Dozės nereikia koreguoti pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu.

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika nevertinta pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius), todėl šiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama.

#### *Vaikų populiacija*

##### *Vyresni kaip 6 metų vaikai*

Rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg/kg kūno svorio per parą, vartojama kartą per parą. Dozė reikia kas savaitę arba kas 2 savaites didinti po 10 mg/kg per parą iki 30 mg/kg per parą dozės, remiantis individualiu atsaku. Didžiausia dozė yra 1 200 mg kartą per parą (žr. 5.1 skyrių).

##### *Vaikai, kurių kūno svoris $\geq 60$ kg*

Vaikams, kurių kūno svoris yra 60 kg arba daugiau, reikia skirti tokią pat dozę kaip suaugusiesiems. Zebinix saugumas ir veiksmingumas 6 metų ir jaunesniems vaikams dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Zebinix galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Pacientams, kurie negali nuryti sveikos tabletės, prieš pat vartojant tabletę galima susmulkinti, sumaišyti su vandeniu arba minkštu maistu, pvz., obuolių tyrė, ir išgerti.

#### *Vaistinių preparatų keitimas*

Remiantis lyginamaisiais tabletės ir suspensijos farmacinių formų biologinio prieinamumo duomenimis, pacientams keisti vieną farmacinę formą kita galima.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems karboksamido dariniams (pvz., karbamazepinui, okskarbazepinui) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Antro ar trečio laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Mintys apie savižudybę

Buvo pranešimų apie pacientų, kurie gydyti antiepilepsinėmis veikliosiomis medžiagomis dėl kelių indikacijų, mintis apie savižudybę ir savižudišką elgesį. Atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų su antiepilepsiniais vaistinėmis preparatais metaanalizės rezultatai taip pat parodė mažą minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio rizikos padidėjimą. Šios rizikos mechanizmas nežinomas, o pagal turimus duomenis neatmetama galimybė, kad padidėjusi rizika yra susijusi su eslikarbazepino acetatu. Todėl pacientai turi būti stebimi, ar neatsirado minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio požymių, ir turi būti skiriamas tinkamas gydymas. Jeigu atsiranda minčių apie savižudybę arba savižudiško elgesio požymių, pacientams (ir paciento globėjams) būtina patarti kreiptis medicininės pagalbos.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Eslikarbazepino acetatas siejamas su kai kuriomis centrinės nervų sistemos nepageidaujamomis reakcijomis, tokiomis kaip galvos svaigimas ir mieguistumas, kurios padidina atsitiktinių susižalojimų riziką.

## Kiti įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu gydymą Zebinix reikia nutraukti, rekomenduojama jį nutraukti palaipsniui, taip sumažinant padažnėjusių traukulių atsiradimo galimybę.

## Odos reakcijos

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo epilepsija sergantys pacientai, duomenimis iš visos Zebinix gydytos populiacijos 1,2 % pasireiškė bėrimo nepageidaujama reakcija. Zebinix vartojantiems pacientams nustatyti dilgėlinės ir angioneurozinės edemos atvejai. Angioneurozinė edema, pasireiškianti kaip padidėjusio jautrumo arba anafilaksinė reakcija, ir dėl jos prasidedanti gerklų edema gali būti mirtina. Jeigu atsiranda padidėjusio jautrumo požymių arba simptomų, reikia nedelsiant nutraukti eslikarbazepino acetato vartojimą ir pradėti kitą alternatyvų gydymą.

Gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę (TEN) bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba baigtis mirtimi. Išrašant vaistinį preparatą, pacientus reikia informuoti apie galimus požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar pasireiškia odos reakcijų. Jeigu pasireiškė šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti Zebinix vartojimą ir pradėti kitą alternatyvų gydymą (pagal poreikį). Jeigu pacientams pasireiškė tokių reakcijų, šiems pacientams niekada negalima vėl pradėti gydymo Zebinix.

## HLA-B\*1502 alelis - kinų hanių ir tajų bei kitose Azijos populiacijose

Nustatyta, kad HLA-B\*1502 buvimas kinų hanių ir tajų kilmės individų organizme yra stipriai susijęs su Stivenso-Džonsono sindromu (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) vadinamos sunkios odos reakcijos išsivystymo rizika, kai jie buvo gydomi karbamazepinu. Eslikarbazepino acetato cheminės struktūra yra panaši į karbamazepino; todėl gali būti, kad pacientams, kuriems nustatytas HLA-B\*1502 buvimas, taip pat yra SJS pasireiškimo rizika po gydymo eslikarbazepino acetatu. HLA-B\*1502 nešiotojų dalis kinų hanių ir tajų populiacijose sudaro apie 10 %. Jeigu įmanoma, prieš pradėdant gydyti karbamazepinu ar kitomis panašios cheminės sudėties veikliosiomis medžiagomis, šiuos individus reikia patikrinti dėl šio alelio buvimo. Jei šios etninės kilmės pacientams nustatytas HLA-B\*1502 alelio buvimas, eslikarbazepino acetato vartojimo galimybę galima svarstyti, jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką.

Dėl šio alelio vyravimo kitose Azijos populiacijose (pvz., Filipinuose ir Malaizijoje – daugiau kaip 15 %) galima svarstyti galimybę atlikti rizikos populiacijos genetinius tyrimus, siekiant nustatyti HLA-B\*1502 buvimą.

## HLA-A\*3101 alelis - europiečių kilmės ir japonų populiacijos

Yra duomenų, rodančių, kad europiečių kilmės asmenims ir japonams HLA-A\*3101 yra susijęs su padidėjusia karbamazepino sukeltų odos nepageidaujamų reakcijų į vaistą, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), vaistų sukeltą bėrimą su eozinofilija (angl. *drug rash with eosinophilia*, DRESS) arba lengvesnę ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) ir makulopapulinį bėrimą, pasireiškimo rizika.

HLA-A\*3101 alelio dažnis įvairiose etninėse populiacijose labai skiriasi. Europiečių populiacijose HLA-A\*3101 alelis nustatomas 2-5 % gyventojų, japonų populiacijoje – apie 10 %.

HLA-A\*3101 alelio buvimas gali padidinti karbamazepino sukeltų odos nepageidaujamų reakcijų (dažniausiai lengvesnių) pasireiškimo riziką nuo 5,0 % bendroje populiacijoje iki 26,0 % europiečių kilmės tiriamųjų tarpe, tuo tarpu šio alelio nebuvimas gali sumažinti šią riziką nuo 5,0 % iki 3,8 %.

Nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti tikrinti pacientus dėl HLA-A\*3101 buvimo prieš pradėdant gydyti karbamazepinu ar kitais panašios cheminės sudėties junginiais.

Jei europiečių ar japonų kilmės pacientams nustatytas HLA-B\*3101 alelio buvimas, karbamazepino ar kitų panašios cheminės sudėties junginių vartojimo galimybę galima svarstyti, jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką.



## Hiponatremija

Pranešama apie tai, kad 1,5 % Zebinix gydytų pacientų pasireiškė hiponatremijos nepageidaujama reakcija. Hiponatremija daugumoje atveju nesukelia jokių simptomų, tačiau ją gali lydėti tokie klinikiniai simptomai, kaip traukulių pasunkėjimas, sumišimas, sutrikusi sąmonė. Hiponatremijos dažnis didėjo didinant eslikarbazepino acetato dozę. Pacientams, sergantiems inkstų liga, dėl kurios vystosi hiponatremija arba pacientams, kartu vartojantiems vaistinius preparatus, dėl kurių vystosi hiponatremija (pvz., diuretikus, desmopresiną, karbamazepiną), natrio koncentracija serume turi būti tiriama prieš gydymą eslikarbazepino acetatu ir gydymo metu. Be to, natrio koncentraciją serume reikia nustatyti, jei pasireiškė klinikinių hiponatremijos požymių. Taip pat natrio koncentracija kraujyje turi būti nustatoma rutininių laboratorinių tyrimų metu. Jeigu atsiranda kliniškai reikšminga hiponatremija, eslikarbazepino acetato vartojimą reikia nutraukti.

## PR intervalas

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad eslikarbazepino acetatas pailgina PR intervalą. Reikia skirti atsargiai tam tikrų būklių pacientams (pvz., kurių žema tiroksino koncentracija, yra širdies laidumo sutrikimų) arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, galinčių pailginti PR.

## Inkstų veiklos sutrikimas

Reikia skirti atsargiai pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, ir dozę reikia nustatyti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kurių  $K_K < 30$  ml/min., skirti nerekomenduojama, nes duomenų nepakanka.

## Kepenų veiklos sutrikimas

Kadangi duomenų nedaug tiriant pacientus, sergančius lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, o farmakokinetikos ir klinikinių duomenų sunkiu kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra, eslikarbazepino acetatą reikia skirti atsargiai pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, o skirti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu, nerekomenduojama.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Eslikarbazepino acetatas daugiausiai verčiamas eslikarbazepinu, kurio didžiausia dalis pasišalina susidarant gliukuronidams. *In vitro* eslikarbazepinas yra silpnas CYP3A4 ir UDP-gliukuroniltransferazių induktorius. Nustatyta, kad *in vivo* eslikarbazepinas turi indukuojantį poveikį vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami metabolizuojant CYP3A4, metabolizmui (pvz. simvastatinas). Todėl, vartojant kartu su eslikarbazepino acetatu, gali reikėti didinti vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami metabolizuojant CYP3A4, dozę. *In vivo* eslikarbazepinas gali turėti indukuojantį poveikį vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami konjuguojant UDP gliukuroniltransferazėms, metabolizmui. Pradedant arba nutraukiant Zebinix vartojimą arba keičiant dozę gali reikėti 2–3 savaičių naujam fermentų aktyvumo lygiui pasiekti. Į šį uždelsimą reikia atsižvelgti, jei Zebinix vartojamas prieš pradedant vartoti kitus vaistinius preparatus ar juos vartojant kartu su Zebinix, jei jų dozę dėl vartojimo kartu reikia koreguoti. Eslikarbazepinas slopinančiai veikia CYP2C19. Todėl gali pasireikšti sąveika, jei skiriamos didelės eslikarbazepino acetato dozės kartu su vaistiniais preparatais, kurie daugiausia metabolizuojami per CYP2C19 (pvz. fenitoinas).

## Sąveika su kitais antiepilepsiniais vaistiniais preparatais

### *Karbamazepinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, vartoję 800 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su 400 mg karbamazepino du kartus per parą, rezultatai parodė vidutinišką eslikarbazepino aktyvaus metabolito

ekspozicijos sumažėjimą 32%, greičiausiai sukeltą gliukuronizacijos aktyvinimo. Karbamazepino arba jo metabolito karbamazepino epoksido ekspozicijos pokyčių nenustatyta. Jei vartojama kartu su karbamazepinu, pagal individualų atsaką eslikarbazepino acetato dozę gali reikėti didinti. Pacientų tyrimų rezultatai parodė, kad skiriant kartu su karbamazepinu padidėjo šių nepageidaujamų reakcijų rizika: diplopija, sutrikusi koordinacija ir galvos svaigimas. Negalima atmesti kitų specifinių nepageidaujamų reakcijų, kurios atsiranda kartu skiriant karbamazepiną ir eslikarbazepino acetatą, rizikos.

#### *Fenitoinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su fenitoinu, rezultatai parodė vidutinišką eslikarbazepino aktyvaus metabolito ekspozicijos sumažėjimą 31–33%, greičiausiai sukeltą gliukuronizacijos aktyvinimo, bei vidutiniškai 31–35% fenitoino ekspozicijos padidėjimą, greičiausiai sukeltą CYP2C19 slopinimo. Pagal individualų atsaką eslikarbazepino acetato dozę gali reikėti didinti, o fenitoino dozę gali reikėti mažinti.

#### *Lamotriginas*

Tiek eslikarbazepino, tiek lamotrigino pagrindinis metabolizmo kelias yra gliukuronizacija, todėl galima tikėtis šių vaistų sąveikos. Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato dozę kartą per parą, rezultatai parodė mažesnę nei vidutinę farmakokinetinę sąveiką (lamotrigino ekspozicija sumažėjo 15%) tarp eslikarbazepino acetato ir lamotrigino, todėl dozės koreguoti nereikia. Tačiau dėl individualių skirtumų poveikis kai kuriems asmenims gali būti kliniškai reikšmingas.

#### *Topiramatas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su topiramatu, rezultatai neparodė reikšmingo eslikarbazepino ekspozicijos pasikeitimo, tačiau parodė topiramato ekspozicijos sumažėjimą 18 %, greičiausiai sukeltą sumažėjusio topiramato biologinio pasisavinimo. Dozės koreguoti nereikia.

#### *Valproatas ir levetiracetamas*

III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo epilepsija sergantys suaugę pacientai, populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatai parodė, kad kartu vartojamas valproatas arba levetiracetamas nepakeitė eslikarbazepino ekspozicijos, bet tai nebuvo patvirtinta įprastiniais sąveikos tyrimais.

#### *Okskarbazepinas*

Nerekomenduojama eslikarbazepino acetato vartoti kartu su okskarbazepinu, nes tai gali lemti per didelę aktyvių metabolitų ekspoziciją.

#### Kiti vaistiniai preparatai

##### *Geriamieji kontraceptikai*

Tiriamoms moterims, vartojančioms kombinuotus geriamuosius kontraceptikus, eslikarbazepino acetato 1 200 mg dozės kartą per parą paskyrimas parodė vidutinišką levonorgestrelio ir etinilestradiolio sisteminės ekspozicijos sumažėjimą atitinkamai 37 % ir 42 %, greičiausiai sukeltą dėl CYP3A4 slopinimo. Todėl Zebinix vartojančios vaisingo amžiaus moterys turi naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui iki to mėnesinių ciklo pabaigos (žr. 4.6 skyrių).

##### *Simvastatinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, vartoję simvastatiną kartu su 800 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą, rezultatai parodė vidutinišką simvastatino ekspozicijos sumažėjimą 50 %, greičiausiai sukeltą CYP3A4 aktyvinimo. Vartojant kartu su eslikarbazepino acetatu, gali reikėti didinti simvastatino dozę.

##### *Rozuvastatinas*

Sveikiems tiriamiesiems vartojus šio preparato kartu su 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą, nustatytas vidutinis rozuvastatino sisteminės ekspozicijos sumažėjimas 36–39 %. Šio sumažėjimo mechanizmas nežinomas, tačiau jį galėjo sukelti vien rozuvastatino nešiklių aktyvumo slopinimas arba kartu su jo metabolizmo indukcija. Kadangi santykis tarp ekspozicijos ir vaisto aktyvumo neaiškus, rekomenduojama stebėti atsaką į gydymą (pvz., cholesterolio kiekį).

### *Varfarinas*

Vartojant 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su varfarinu, nustatytas mažas (23 %), tačiau statistiškai reikšmingas S-varfarino ekspozicijos sumažėjimas. Poveikio R-varfarino farmakokinetikai arba krešėjimui nebuvo. Tačiau dėl sąveikos skirtumų tarp individų pirmas savaites pradėjus arba baigus gydymą varfarinu kartu su eslikarbazepino acetatu reikia ypač atidžiai stebėti TNS.

### *Digoksinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, rezultatai neparodė, kad 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą vartojimas veiktų digoksino farmakokinetiką; tai rodo, kad eslikarbazepino acetatas neveikia nešiklio P-glikoproteino.

### *Monoamino oksidazių inhibitoriai (MAO inhibitoriai)*

Remiantis eslikarbazepino acetato struktūriniu panašumu į triciklius antidepresantus, teoriškai galima eslikarbazepino acetato ir MAO inhibitorių sąveika.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

#### Rizika, bendrai susijusi su epilepsija ir antiepilepsiniais vaistiniais preparatais

Buvo įrodyta, kad moterų, sergančių epilepsija, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, palikuonių įgimtų formavimosi ydų rizika yra nuo dviejų iki trijų kartų didesnė už bendrosios populiacijos maždaug 3 % dažnį. Dažniausiai pranešama apie kiškio lūpos, širdies ir kraujagyslių įgimtas formavimosi ydas ir nervinio vamzdelio defektus. Medicinos specialistai turi informuoti apie galimą riziką vaisiui, kurią kelia traukuliai ir antiepilepsinis gydymas, visas vaisingas moteris, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, ir ypač moteris, planuojančias pastoti, bei nėščias moteris. Reikia vengti staigiai nustraukti gydymą antiepilepsiniais vaistiniais preparatais (AEVP), nes tai gali išprovokuoti priepuolius, galinčius turėti sunkių pasekmių tiek moteriai, tiek vaisiui.

Pageidautina, kad kai tik įmanoma, būtų taikoma monoterapija gydant epilepsiją nėštumo metu, nes gydymas keliais AEVP gali būti susijęs su didesne įgimtų formavimosi ydų rizika nei taikant monoterapiją, priklausomai nuo susijusių AEVP.

Epilepsija sergančių moterų, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, vaikams nustatyta nervų sistemos vystymosi sutrikimų. Duomenų apie tokią eslikarbazepino acetato vartojimo riziką nėra.

#### Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo eslikarbazepino acetatu metu. Tarp eslikarbazepino acetato ir geriamųjų kontraceptikų pasireiškia nepageidaujama sąveika, todėl gydymo metu ir paskui iki to mėnesinių ciklo pabaigos sustabdžius gydymą reikia naudoti kitą veiksmingą ir saugų kontracepcijos metodą. Vaisingoms moterims reikali patarti naudoti kitus veiksmingus kontracepcijos metodus. Būtina naudoti bent vieną veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., intrauterinę priemonę) arba dvi papildomas kontracepcijos formas, įskaitant barjerinį metodą. Parenkant kontracepcijos metodą, kiekvienu atveju reikia įvertinti individualias aplinkybes, susijusias su konkrečia paciente.

#### Su eslikarbazepino acetatu susijusi rizika

Duomenų apie eslikarbazepino acetato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyriuje informaciją apie vaisingumą). Rizika žmonėms (įskaitant didžiąsias įgimtas formavimosi ydas, nervų sistemos vystymosi sutrikimus ir kitą toksinį poveikį reprodukcijai) nežinoma.

Eslikarbazepino acetato nėštumo metu vartoti negalima, nebent, atidžiai įvertinus kitus tinkamus gydymo variantus, padaroma išvada, kad nauda bus didesnė už riziką.

Jei eslikarbazepino acetatą vartojančios moterys pastoja arba planuoja pastoti, Zebinix vartojimą reikia atidžiai dar kartą įvertinti. Reikia skirti mažiausias veiksmingas dozes ir visada, kai tik įmanoma, reikia

rinktis monoterapiją bent pirmus tris nėštumo mėnesius. Pacientes reikia informuoti apie galimai padidėjusią apsigimimų riziką ir turi būti suteikta antenatalinio stebėjimo galimybė.

#### Stebėjimas ir profilaktika

Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai gali sukelti folio rūgšties trūkumą, galimą vaisiaus anomalijų priežastį. Prieš pastojant ir nėštumo metu rekomenduojama vartoti folio rūgšties papildą. Kadangi šio papildoma veiksmingumas neįrodytas, moterims, netgi papildomai vartojančioms folio rūgšties, galima pasiūlyti specialią antenatalinę diagnostiką.

#### Naujagimiai

Naujagimiams nustatyta kraujavimų, sukeltų antiepilepsinių vaistinių preparatų. Kaip atsargumo priemonė paskutines kelias nėštumo savaites nėščiajai ir naujagimiui profilaktiškai turi būti skirta vitamino K1.

#### Žindymas

Nežinoma, ar eslikarbazepino acetatas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad eslikarbazepino acetatas išsiskiria į gyvūnų pieną. Kadangi pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti, gydymo eslikarbazepino acetatu metu žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Duomenų apie eslikarbazepino acetato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė vaikingumo sutrikimą po eslikarbazepino acetato skyrimo (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Zebinix gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams, ypač gydymo pradžioje, gali pasireikšti galvos svaigimas, mieguistumas arba matymo sutrikimai. Todėl pacientus reikia informuoti, kad jų fiziniai ir (arba) psichiniai gebėjimai, reikalingi valdyti mechanizmus arba vairuoti, gali būti sutrikę, ir rekomenduoti to nedaryti tol, kol bus nustatyta, kad gebėjimai atlikti šiuos veiksmus nepaveikti.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Atliekant klinikinius tyrimus (papildomo gydymo ir monoterapijos), 2 434 pacientai, kuriems pasireiškė daliniai priepuoliai, buvo gydomi eslikarbazepino acetatu (1 983 suaugusieji ir 451 vaikas), ir 51 % šių pacientų pasireiškė nepageidaujamų reakcijų.

Paprastai nepageidaujamos reakcijos buvo silpnos arba vidutinio sunkumo ir daugiausia pasireiškė pirmomis gydymo eslikarbazepino acetatu savaitėmis.

Nustatyta Zebinix vartojimo rizika yra daugiausia klase pagrįstas, nuo dozės priklausomas nepageidaujamas poveikis. Placebu kontroliuojamuose papildomo gydymo tyrimuose dalyvavusiems epilepsija sergantiems suaugusiesiems ir veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamame monoterapijos tyrime, lyginant eslikarbazepino acetatą su kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepinu, dažniausiai nustatytos šios nepageidaujamos reakcijos: galvos svaigimas, mieguistumas, galvos skausmas ir pykinimas. Didžioji dalis nepageidaujamų reakcijų nustatyta < 3 % tiriamųjų bet kurioje gydymo grupėje.

Gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę (TEN) bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (žr. 4.4 skyrių).

#### Nepageidaujamų reakcijų išvardinimas lentelėje

Su eslikarbazepino acetatu susijusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu, pateikiamos lentelėje toliau.

Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis klasifikuojamas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnumo kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Su Zebinix susijusios gydymo metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			Anemija	Trombocitopenija, leukopenija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			Padidėjęs jautrumas	
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>			Hipotiroidizmas	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		Hiponatremija, sumažėjęs apetitas	Elektrolitų disbalansas, dehidracija, hipochloremija	Į sutrikusią antidiurezinio hormono (ADH) sekreciją panašus sindromas su letargijos, pykinimo, svaigulio, sumažėjusio serumo (kraujo) osmoliariškumo, vėmimo, galvos skausmo, sumišimo būsenos požymiais ir simptomais arba kitais neurologiniais požymiais ir simptomais.
<b>Psichikos sutrikimai</b>		Nemiga	Psichozinis sutrikimas, apatija, depresija, nervingumas, susijaudinimas, dirglumas, dėmesio stokos arba hiperaktyvumo sutrikimas, sumišimo būseną, nuotaikos svyravimai, verkimas, psichomotorinis atsilikimas, nerimas	

<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos svaigimas, somnolencija	Galvos skausmas, dėmesio sutrikimas, drebulys, ataksija, pusiausvyros sutrikimas	Koordinacijos sutrikimas, atminties sutrikimas, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, dizestezija, distonija, letargija, parosmija, smegenėlių sindromas, konvulsijos, periferinė neuropatija, nistagmas, kalbos sutrikimas, dizartrija, deginimo pojūtis, parestezija, migrena	
<b>Akių sutrikimai</b>		Diplopija, neryškus matymas	Regos sutrikimas, oscilopsija, binokulinio akies judesio sutrikimas, akies hiperemija	
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>		Galvos svaigimas (vertigo)	Hipoakuzija, spengimas ausyse	
<b>Širdies sutrikimai</b>			Palpitacijos, bradikardija	
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>			Hipertenzija (įskaitant hipertenzinę krizę), hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, paraudimas, periferinis šaltumas	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>			Kraujavimas iš nosies, krūtinės skausmas	

<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		Pykinimas, vėmimas, viduriavimas	Vidurių užkietėjimas, dispepsija, gastritas, pilvo skausmas, burnos sausmė, diskomforto jausmas pilve, pilvo pūtimas, gingivitas, melena, danties skausmas	Pankreatitas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>			Kepenų sutrikimai	
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		Bėrimas	Alopecija, odos sausmė, hiperhidrozė, eritema, odos sutrikimai, niežulys, alerginis dermatitas	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), angioneurozinė edema, dilgėlinė
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>			Mialgija, kaulų metabolizmo sutrikimas, raumenų silpnumas, galūnių skausmas	
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			Šlapimo takų infekcija	
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		Nuovargis, eisenos sutrikimas, astenija	Negalavimas, šaltkrėtis, periferinė edema	

<b>Tyrimai</b>		Padidėjęs kūno svoris	Sumažėjęs kraujospūdis, kūno svorio netekimas, padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs kraujo natrio kiekis, sumažėjęs kraujo chlorido kiekis, padidėjęs osteokalcino kiekis, sumažėjęs hematokrito kiekis, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje	
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>			Vaisto toksinis poveikis, nukritimas, terminis nudegimas	

#### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Akių ir nervų sistemos sutrikimai*

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, vartojusiems karbamazepiną kartu su eslikarbazepino acetatu, diplopija (11,4 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 2,4 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino), koordinacijos sutrikimas (6,7 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 2,7 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino) ir galvos svaigimas (30,0 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 11,5 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino), žr. 4.5 skyrių.

##### *PR intervalas*

Eslikarbazepino acetato vartojimas susijęs su PR intervalo pailgėjimu. Gali atsirasti nepageidaujamų reakcijų, susijusių su PR intervalo pailgėjimu (pvz., AV blokada, sinkopė, bradikardija).

##### *Su vaistinio preparato grupe susijusios nepageidaujamos reakcijos*

Retos šalutinės reakcijos, pvz., kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, anafilaksinės reakcijos, sisteminė raudonoji vilkligė ar sunkios širdies aritmijos nepasireiškė epilepsijos gydymo su eslikarbazepino acetatu placebu kontroliuojamų tyrimų metu. Tačiau jis buvo nustatytas vartojant okskarbazepiną. Todėl jų pasireiškimo po gydymo eslikarbazepino acetatu negalima atmesti.

Gauta pranešimų, kad pacientams, kurie ilgą laiką buvo gydyti struktūriškai panašiais vaistais nuo epilepsijos karbamazepinu ir okskarbazepinu, pasireiškė kaulų mineralinio tankio sumažėjimas, osteopenija, osteoporozė ir lūžiai. Mechanizmas, kuriuo veikiamas kaulų metabolizmas, nebuvo nustatytas.

#### Vaikų populiacija

Placebu kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai nuo 2 iki 18 metų, kuriems pasireiškė daliniai priepuoliai (238 pacientai gydyti eslikarbazepino acetatu ir 189 placebu), 35,7 % eslikarbazepino acetatu gydytų pacientų ir 19 % placebu gydytų pacientų pasireiškė nepageidaujamos reakcijos.



Eslikarbazepino acetatu gydytoje grupėje dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo diplopija (5,0 %), somnolencija (8,0 %) ir vėmimas (4,6 %).

Eslikarbazepino acetato sukiamų nepageidaujamų reakcijų pobūdis visose amžiaus grupėse iš esmės buvo panašus. Nuo 6 iki 11 metų amžiaus grupėje dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daugiau kaip dviems eslikarbazepino acetatu gydytiems pacientams, buvo diplopija (9,5 %), mieguistumas (7,4 %), galvos svaigimas (6,3 %), konvulsijos (6,3 %) ir pykinimas (3,2 %); nuo 12 iki 18 metų amžiaus grupėje – mieguistumas (7,4 %), vėmimas (4,2 %), diplopija (3,2 %) ir nuovargis (3,2 %). Zebinix saugumas 6 metų ir jaunesniems vaikams dar neištirtas.

Eslikarbazepino acetato saugumo savybių duomenys suaugusiems pacientams ir vaikams iš esmės buvo panašūs, išskyrus sujaudinimą (dažni, 1,3 %) ir pilvo skausmą (dažni, 2,1 %), kurie dažniau pasireiškė vaikams nei suaugusiems. Galvos svaigimas; somnolencija; galvos svaigulys (*vertigo*); astenija; eisenos sutrikimas; tremoras; ataksija; pusiausvyros sutrikimas; neryškus matymas; viduriavimas; bėrimas ir hiponatremija rečiau pasireiškė vaikams nei suaugusiems. Alerginis dermatitas (nedažni, 0,8 %) nustatytas tik vaikų populiacijai.

Vaikų populiacijoje ilgalaikio saugumo duomenys, gauti III fazės tyrimo atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiu metu, atitiko žinomus šio vaistinio preparato saugumo duomenis, o nauji duomenys abejonių dėl saugumo nekėlė.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Simptomai, pastebėti perdozavus eslikarbazepino acetato, daugiausiai yra susiję su centrinės nervų sistemos simptomais (pvz., visų tipų traukuliais, epilepsine būkle) ir širdies sutrikimais (pvz., širdies aritmija). Nėra žinomas specifinis antidotas. Turi būti skiriamas tinkamas simptominis ir palaikomasis gydymas. Jeigu reikia, eslikarbazepino acetato metabolitai gali būti sėkmingai pašalinti hemodialize (žr. 5.2 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiepilepsiniai vaistai, karboksamido dariniai, ATC kodas – N03AF04

#### Veikimo mechanizmas

Tikslus eslikarbazepino acetato veikimo mechanizmas nežinomas. Tačiau *in vitro* atlikti elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad tiek eslikarbazepino acetatas, tiek jo metabolitai stabilizuoja inaktyvintus įtampos reguliuojamus natrio kanalus, neleidžia jiems vėl aktyvintis ir taip užkerta kelią pasikartojančiam impulsų sklidimui neuronuose.

#### Farmakodinaminis poveikis

Eslikarbazepino acetatas ir jo aktyvūs metabolitai neklinikinuose modeliuose neleido atsirasti traukuliams, tai rodytų prieštraukulinį poveikį žmonėms. Žmogaus organizme eslikarbazepino acetato farmakologinis aktyvumas daugiausiai pasireiškia per aktyvų metabolitą eslikarbazepiną.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### *Suaugusiųjų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomo gydymo veiksmingumas buvo parodytas keturių III fazės dvigubai aklų placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1 703 atsitiktinių imčių būdu atrinkti suaugę pacientai, kuriems pasireiškė dalinai gydymui atspari epilepsija ir kuriems kartu buvo skirta nuo vieno iki trijų antiepilepsinių vaistinių preparatų. Šiuose tyrimuose nebuvo galima kartu skirti okskarbazepino ir felbamato. Eslikarbazepino acetatas buvo tirtas skiriant 400 mg (tik tyrimuose -301 ir -302), 800 mg ir 1 200 mg dozes kartą per parą. Eslikarbazepino acetato 800 mg kartą per parą ir 1 200 mg kartą per parą dozės buvo žymiai veiksmingesnės nei placebo ir sumažino traukulių dažnį per 12 palaikomojo gydymo periodo savaitių. Asmenų, kuriems traukulių dažnis sumažėjo  $\geq 50\%$  (į analizę įtraukti 1 581 asmens duomenys) III fazės tyrimų metu procentinė dalis kartą per parą vartojant placebo buvo 19,3 %, 400 mg eslikarbazepino acetato – 20,8 %, 800 mg eslikarbazepino acetato – 30,5 % ir 1 200 mg eslikarbazepino acetato – 35,3 %.

Eslikarbazepino acetato, skiriamo monoterapija, veiksmingumas buvo tiriamas dvigubai aklame veikliuoju vaistiniu preparatu (kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepinu) kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 815 atsitiktinių imčių būdu atrinktų suaugusių pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuoti daliniai priepuoliai. Eslikarbazepino acetatas buvo tiriamas skiriant 800 mg, 1 200 mg ir 1 600 mg kartą per parą dozes. Veikliojo lyginamojo vaistinio preparato – kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino – dozės buvo po 200 mg, 400 mg ir 600 mg, vartojamos du kartus per parą. Visi tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti mažiausią dozę ir tik tuomet, jeigu pasireiškė priepuolis, dozė tiriamiesiems turėjo būti padidinta iki kito artimiausio stiprumo. 401 iš 815 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų buvo gydomas kartą per parą vartojama eslikarbazepino acetato doze [271 pacientas (67,6 %) toliau vartojo 800 mg dozę, 70 pacientų (17,5 %) toliau vartojo 1 200 mg dozę ir 60 pacientų (15,0 %) buvo gydomi 1 600 mg doze]. Atliekant pagrindinę veiksmingumo duomenų analizę, kurioje iškritę iš tyrimo tiriamieji buvo laikomi nereagavusiais į gydymą, priepuolių nepatyrusiųjų kategorijai buvo priskirti 71,1 % tiriamųjų eslikarbazepino acetato grupėje ir 75,6 % pacientų kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupėje 26 savaičių trukmės vertinimo laikotarpiu (vidutinis rizikos skirtumas -4,28 %, 95 % pasikliautinis intervalas: [-10,30; 1,74]). Gydymo poveikis, nustatytas 26 savaičių trukmės vertinimo laikotarpiu, išliko 1 gydymo metus, o 64,7 % eslikarbazepino acetato grupės tiriamųjų ir 70,3 % kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupės tiriamųjų buvo priskirti priepuolių nepatyrusiųjų kategorijai (vidutinis rizikos skirtumas -5,46 %, 95 % pasikliautinis intervalas: [-11,88; 0,97]). Atliekant nesėkmingo gydymo (priepuolių rizikos) analizę, remiantis laiko iki reiškinio pasireiškimo analize (Kaplando-Mejerio analize ir Kokso regresija), Kaplando-Mejerio metodu apskaičiuotos priepuolių pasikartojimo rizikos įverčiai vertinimo laikotarpio pabaigoje buvo 0,06 vartojant karbamazepino ir 0,12 vartojant eslikarbazepino acetato, o iki 1 metų pabaigos, esant papildomai padidėjusiai rizikai, – 0,11 vartojant karbamazepino ir 0,19 vartojant eslikarbazepino acetato ( $p = 0,0002$ ).

Po 1 metų tikimybė, kad tiriamieji nutrauks dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo arba dėl nepakankamo veiksmingumo buvo 0,26 eslikarbazepino acetato grupėje ir 0,21 kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupėje.

Eslikarbazepino acetato, pereinant prie monoterapijos, veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 2 dvigubai aklius, atsitiktinių imčių, kontroliuojamus tyrimus, kuriuose dalyvavo 365 suaugę pacientai, kuriems pasireiškė dalinių priepuolių. Eslikarbazepino acetatas buvo tiriamas skiriant 1 200 mg ir 1 600 mg dozes kartą per parą. Priepuolių nebuvimo dažnis viso 10 savaičių trukmės monoterapijos laikotarpiu buvo atitinkamai 7,6 % (vartojusiesiems 1 600 mg doze) ir 8,3 % (vartojusiesiems 1 200 mg doze) viename tyrime bei 10,0 % (1 600 mg) ir 7,4 % (1 200 mg) kitame tyrime.

#### *Senyvų pacientų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomos priemonės gydyti dalinius traukulius senyvo amžiaus pacientams saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami viename nekontroliuojamame 26 savaičių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 72 senyvo amžiaus tiriamieji (65 metų ir vyresni). Duomenys rodo, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis šioje populiacijoje (65,3 %) buvo panašus į dažnį bendrojoje populiacijoje, dalyvavusioje dvigubai koduotuose epilepsijos tyrimuose (66,8 %). Dažniausios atskiros nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (12,5 % tiriamųjų), mieguistumas (9,7 %), nuovargis, konvulsijos ir hiponatremija (visi po 8,3 %), nazofaringitas (6,9 %) bei viršutinių kvėpavimo takų infekcija (5,6 %). Iš viso 50 iš tyrimą pradėjusių 72 tiriamųjų užbaigė 26 savaičių trukmės gydymo laikotarpį, o tai atitinka 69,4 % tyrimą baigusiuoju santykį (informaciją apie vartojimą senyvo amžiaus žmonėms žr. 4.2 skyriuje). Duomenų apie

monoterapijos režimo skyrimą senyvų pacientų populiacijai nepakanka. Monoterapijos tyrimo metu eslikarbazepino acetatu buvo gydomi tik nedaugelis vyresnių kaip 65 metų tiriamųjų (N = 27).

### *Vaikų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomos priemonės vaikų daliniams traukuliams gydyti veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami viename II fazės tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 6 iki 16 metų (N = 123), ir viename III fazės tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 2 iki 18 metų (N = 304). Abu tyrimai buvo dvigubai koduoti ir placebo kontroliuojami, palaikomasis gydymas buvo skiriamas atitinkamai 8 savaites (tyrimas 208) ir 12 savaičių (tyrimas 305). Tyrimą 208 sudarė 2 papildomi tolesni ilgalaikio atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiai (1 metų trukmės laikotarpis – II dalyje ir 2 metų – III dalyje), o tyrimą 305 sudarė 4 tolesni ilgalaikio atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiai (1 metų trukmės laikotarpiai – II, III ir IV dalyse bei 2 metų – V dalyje). Eslikarbazepino acetatas buvo tirtas skiriant 20 mg/kg ir 30 mg/kg per parą dozes, iki didžiausios 1 200 mg dozės. Tikslinė dozė buvo 30 mg/kg per parą tyrimo 208 metu ir 20 mg/kg per parą tyrimo 305 metu. Dozes buvo galima koreguoti atsižvelgiant į toleravimą ir atsaką į gydymą.

II fazės tyrimo dvigubai koduotu laikotarpiu veiksmingumo įvertinimas buvo antrinis tikslas. Mažiausiųjų kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo iki palaikomojo gydymo periodo buvo reikšmingai ( $p < 0,001$ ) didesnis vartojant eslikarbazepino acetatą (-34,8 %) nei vartojant placebo (-13,8 %). Keturiasdešimt du pacientai (50,6 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 10 pacientų (25,0 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą (standartizuoto traukulių dažnio sumažėjimas  $\geq 50$  %), ir šis skirtumas yra reikšmingas ( $p = 0,009$ ).

III fazės tyrimo dvigubai koduotu laikotarpiu mažiausiųjų kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas vartojant eslikarbazepino acetatą (-18,1 %, plg. su pradine verte) skyrėsi nuo nustatyto vartojant placebo (-8,6 %, plg. su pradine verte), tačiau nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,2490$ ). Keturiasdešimt vienas pacientas (30,6 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 40 pacientų (31,0 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą (standartizuoto traukulių dažnio sumažėjimas  $\geq 50$  %), ir šis skirtumas nėra reikšmingas ( $p = 0,9017$ ). Buvo atliktos III fazės tyrimo *post-hoc* pogrūpių analizės pagal amžiaus sluoksnius ir vyresniems kaip 6 metų pacientams, taip pat pagal dozę. Vyresnių kaip 6 metų vaikų amžiaus pogrūpyje 36 pacientai (35,0 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 29 pacientais (30,2 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą ( $p = 0,4759$ ), ir mažiausiųjų kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas buvo didesnis eslikarbazepino acetato grupėje nei placebo grupėje (-24,4 %, plg. su -10,5 %), tačiau 13,9 % skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,1040$ ). Tyrimo 305 metu iš viso 39 % pacientų dozė buvo didinama iki didžiausios galimos dozės (30 mg/kg per parą). Iš jų, neįtraukiant 6 metų ir jaunesnių pacientų, į gydymą reagavo, atitinkamai, 14 (48,3 %) ir 11 (30,6 %) pacientų eslikarbazepino acetato ir placebo grupėje ( $p = 0,1514$ ). Nors šių *post-hoc* pogrūpių analizės nėra pakankamai patikimos, duomenys rodo nuo amžiaus ir dozės priklausomą poveikio dydžio didėjimą.

III fazės tyrimo tolesnio 1 metų trukmės atvirojo tęstinio gydymo laikotarpio (II dalies) metu (ITT grupė N = 225) bendras teigiamo atsako į gydymą dažnis buvo nuo 46,7 % (tolygiai didėjo nuo 44,9 % (1-4 savaitėmis) iki 57,5 % (> 40 savaitę)). Bendra standartizuoto priepuolių dažnio mediana buvo 6,1 (sumažėjo nuo 7,0 (1-4 savaitėmis) iki 4,0 (> 40 savaitę), tai sąlygojo santykinį pokytį, kurio mediana, palyginti su pradiniu laikotarpiu, buvo -46,7 %). Santykinio pokyčio mediana buvo didesnė anksčiau placebo vartojusiųjų grupėje (-51,4 %) nei anksčiau ESL vartojusiųjų grupėje (-40,4 %). Pacientų, kurių būklė pasunkėjo, dalis (rodmenys padidėjo  $\geq 25$  %), palyginti su pradiniu laikotarpiu, buvo 14,2 %.

Tolesnių 3 atvirojo tęstinio gydymo laikotarpių metu (ITT grupė N = 148) bendras teigiamo atsako į gydymą dažnis buvo 26,6 %, palyginti su pradinio laikotarpio III–V dalimis (t. y., II dalies 4 paskutines savaites). Bendra standartizuoto priepuolių dažnio mediana buvo 2,4 (tai sąlygojo santykinį pokytį, kurio mediana, palyginti su pradinio laikotarpio III–V dalimis, buvo -22,9 %). Bendro santykinio sumažėjimo mediana I dalyje buvo didesnė pacientams, gydytiems ESL (-25,8 %) nei placebo vartojusiems pacientams (-16,4 %). Pacientų, kurių būklė pasunkėjo (rodmenys padidėjo  $\geq 25$  %), palyginti su pradinio laikotarpio III–V dalimis, bendroji dalis buvo 25,7 %.

152 iš 183 pacientų, kurie dalyvavo tyrimo I ir II dalyse iki pabaigos, buvo įtraukti į III dalį. Iš jų 65 pacientams buvo paskirta vartoti ESL ir 87 pacientams buvo paskirta vartoti placebo tyrimo dvigubai

koduotos dalies metu. 14 pacientų (9,2 %) buvo taikomas atvirasis gydymas ESL iki V dalies pabaigos. Dažniausia pasitraukimo iš bet kurios tyrimo dalies priežastis buvo užsakovo nurodymas (30 pacientų – III dalyje [19,7 %, pacientų, įtrauktų į III dalį], 9 pacientai – IV dalyje [9,6 %, pacientų, įtrauktų į IV dalį] ir 43 pacientai – V dalyje [64,2 % pacientų, įtrauktų į V dalį]).

Atsižvelgiant į atvirųjų nekontroliuojamųjų duomenų trūkumus, ilgalaikis atsakas į eslikarbazepino acetatą tyrimo atvirosiose dalyse apskritai išliko.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zebinix tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant epilepsiją su daliniais priepuoliais (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Eslikarbazepino acetatas yra daugiausiai verčiamas eslikarbazepinu. Išgerto eslikarbazepino acetato lygis plazmoje paprastai išlieka žemiau kiekybinės aptikimo ribos. Eslikarbazepino  $C_{max}$  pasiekama praėjus nuo 2 iki 3 val. po dozės vartojimo ( $t_{max}$ ). Eslikarbazepino acetato biologinis prieinamumas gali būti laikomas dideliu, nes į šlapimą patenka atitinkamai daugiau nei 90 % dozės metabolitų.

Eslikarbazepino biologinis įsisavinamumas ( $AUC$  ir  $C_{max}$ ) išgėrus susmulkintą tabletę, sumaišytą su obuolių tyre užsigeriant vandeniu, palyginti su sveika tablete, yra panašus.

### Pasiskirstymas

Eslikarbazepinas gana silpnai (< 40 %) jungiasi prie plazmos baltymų ir tai nepriklauso nuo jo koncentracijos. *In vitro* tyrimų duomenys parodė, kad jungimasis prie plazmos baltymų nebuvo reikšmingai veikiamas vartojamo varfarino, diazepamo, digoksino, fenitoino ir tolbutamido. Varfarino, diazepamo, fenitoino ir tolbutamido jungimasis nebuvo reikšmingai veikiamas vartojamo eslikarbazepino.

### Biotransformacija

Eslikarbazepino acetatas greitai ir ekstensyviai biotransformuojamas į svarbiausią aktyvų metabolitą eslikarbazepiną per hidrolizinį pirmojo prasiskverbimo per kepenis (*first-pass*) metabolizmą. Nuolatinė koncentracija plazmoje pasiekama po 4 ar 5 parų vartojant dozę kartą per parą, atitinkamai veiksmingas pusinės eliminacijos laikas yra 20–24 val. Tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki asmenys ir epilepsija sergantys suaugę pacientai, duomenimis, nustatytas eslikarbazepino pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai 10–20 val. ir 13–20 val. Plazmoje yra nedaug aktyvių metabolitų – R-likarbazepino ir okskarbazepino, taip pat eslikarbazepino acetato gliukorono rūgšties konjugatų, eslikarbazepino, R-likarbazepino ir okskarbazepino.

Eslikarbazepino acetatas neveikia savo metabolizmo arba klirenso.

Eslikarbazepinas yra silpnas CYP3A4 induktorius ir turi slopinančių savybių CYP2C19 atžvilgiu (kaip nurodyta 4.5 skyriuje).

Tyrimų su eslikarbazepinu ir šviežiais žmogaus hepatocitais metu stebėta nedidelis indukcinis poveikis UGT1A1, kuris veikiamas gliukurizacijos.

### Eliminacija

Daugiausiai eslikarbazepino acetato metabolitai iš sisteminės apykaitos išsiskiria per inkstus nepakitusiomis ir gliukuronidu konjuguotomis formomis. Bendrai eslikarbazepinas ir jo gliukuronidai atitinka daugiau nei 90 % visų su šlapimu šalinamų metabolitų, apytiksliai du trečdaliai iš jų yra nepakitusios formos ir vienas trečdalis kaip gliukuronidų konjugatas.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika yra tiesinė ir priklausoma nuo dozės skiriant 400–1 200 mg tiek sveikiems tiriamiesiems, tiek pacientams.

#### Senyvo amžiaus (vyresni nei 65 metų) pacientai

Eslikarbazepino acetato farmakokinetinis pobūdis yra toks pat senyvo amžiaus pacientams, kurių kreatinino klirensas yra > 60 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

#### Inkstų nepakankamumas

Daugiausia eslikarbazepino acetato metabolitai iš sisteminės apykaitos išsiskiria per inkstus. Tyrimų, kuriuose dalyvavo vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų nepakankamu sergantys suaugę pacientai, duomenys parodė, kad klirensas priklauso nuo inkstų funkcijos. Gydant Zebinix rekomenduojama koreguoti dozę tiems suaugusiems pacientams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams, kurių kreatinino klirensas yra < 60 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

Vaikams nuo 2 iki 6 metų eslikarbazepino acetato vartoti nerekomenduojama. Šiame amžiuje dar nebūna galutinai susiformavęs tikrasis eliminacijos proceso aktyvumas.

Hemodializė pašalina iš plazmos eslikarbazepino acetato metabolitus.

#### Kepenų nepakankamumas

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika ir metabolizmas buvo įvertinti paskyrus kartotines dozes per burną sveikiems tiriamiesiems ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams. Vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas neturėjo poveikio eslikarbazepino acetato farmakokinetikai. Dozės nereikia koreguoti pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu (žr. 4.2 skyrių).

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika nevertinta pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu.

#### Lytis

Tyrimai, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji ir pacientai, parodė, kad eslikarbazepino acetato farmakokinetika nepriklauso nuo lyties.

#### ***Vaikų populiacija***

Panašiai kaip ir suaugusiesiems, eslikarbazepino acetatas yra ekstensyviai verčiamas eslikarbazepinu. Išgerto eslikarbazepino acetato koncentracija plazmoje paprastai išlieka žemiau kiekybinės aptikimo ribos. Eslikarbazepino  $C_{max}$  pasiekiamas praėjus nuo 2 iki 3 val. po dozės vartojimo ( $t_{max}$ ). Nustatyta, kad kūno svoris turi įtakos pasiskirstymo tūriui ir klirensui. Be to, negalima atmesti amžiaus, nepriklausomai nuo svorio, įtakos eslikarbazepino acetato klirensui, ypač jauniausio (2-6 metų) amžiaus pogrupyje.

#### 6 metų ir jaunesni vaikai

Populiacijos farmakokinetika rodo, kad vaikų nuo 2 iki 6 metų pogrupiui reikia skirti 27,5 mg/kg per parą ir 40 mg/kg per parą dozes, kad būtų pasiekta ekspozicija, atitinkanti gydomąsias 20 mg/kg ir 30 mg/kg per parą dozes vyresniems kaip 6 metų vaikams.

#### Vyresni kaip 6 metų vaikai

Populiacijos farmakokinetika rodo, kad panaši eslikarbazepino ekspozicija nustatoma, atitinkamai vyresniems kaip 6 metų vaikams vartojant nuo 20 mg/kg iki 30 mg/kg per parą ir suaugusiesiems vartojant 800 mg bei 1 200 mg eslikarbazepino acetato dozes kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tyrimų, atliktų su gyvūnais, metu nepageidaujamos reakcijos pasireiškė esant ekspozicijai, kuri buvo reikšmingai mažesnė už klinikinę eslikarbazepino (pagrindinio ir farmakologiškai aktyvaus eslikarbazepino acetato metabolito) ekspoziciją. Todėl saugios ribos nebuvo nustatytos remiantis ekspozicijos lygio palyginimais.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis stebėtas toksinis poveikis inkstams siejamas su šiais rūšiai būdingos spontaniškos lėtinės progresuojančios nefropatijos paūmėjimu, tačiau tyrimuose su pelėmis arba šunimis toks poveikis nestebėtas.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis stebėta kepenų centrinių skilčių hipertrofija, o kancerogeniškumo tyrimuose su pelėmis stebėtas didesnis kepenų auglių dažnis; šie radiniai siejami su kepenų mikrosomų fermentų indukcija, tačiau šis poveikis nestebėtas pacientams, vartojusiems eslikarbazepino acetatą.

#### Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Kartotinių dozių tyrimuose su šunų jaunikliais toksiškumo duomenys buvo panašūs į gautuosius tyrimų su suaugusiais gyvūnais metu. 10 mėnesių trukmės tyrime jaunoms gyvūnų patelėms, kurioms buvo duodamos didelės dozės, esant mažesnei už klinikinę eslikarbazepino ekspozicijai vaikams, nustatyti sumažėję kaulų mineralinis tankis, kaulų srities ir (arba) kaulų mineralinis tankis juosmeninėje stuburo ir (arba) šlaunikaulio srityse.

Genotoksiškumo tyrimų su eslikarbazepino acetatu duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkių patelėms nustatytas vaikingumo sutrikimas; poveikio pelių vaikingumui tyrimo metu nustatytas sumažėjęs implantacijų dažnis ir gyvų embrionų skaičius taip pat gali rodyti poveikį patelių vaikingumui, tačiau gentonkūnių kiekis neištirtas. Eslikarbazepino acetatas neturėjo teratogeninio poveikio žiurkėms ar triušiams, tačiau sukėlė skeleto apsigimimų pelėms. Toksinio poveikio embrionams tyrimų su pelėmis, žiurkėmis ir triušiais metu duodant patelėms toksiškas dozes, nustatytas uždelstas kaulėjimas, sumažėjęs vaisiaus svoris, padidėjęs nedidelių skeleto ir vidaus organų apsigimimų dažnis. Pelių ir žiurkių perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimų metu nustatytas uždelstas F1 kartos lytinis vystymasis.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Povidonas K 29/32  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Magnio stearatas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Aluminio/aluminio arba PVC/aluminio lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po30 arba 60 tablečių.

DTPE buteliukai su polipropileniniu vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, sudėti į kartono dėžutes po 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, SA  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugalija  
Tel. +351 22 986 61 00  
Faksas +351 22 986 61 99  
El. paštas info@bial.com

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/007-011

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. balandžio 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. sausio 22 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zebinix 800 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 800 mg eslikarbazepino acetato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Baltos pailgos, 19 mm ilgio tabletės, vienoje pusėje įspaustas užrašas „ESL 800“, kitoje pusėje vagelė. Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Zebinix skirtas kaip:

- monoterapija gydant dalinius traukulius su antrine generalizacija arba be jos suaugusiesiems, kuriems naujai diagnozuota epilepsija;
- papildoma priemonė gydyti dalinius traukulius su antrine generalizacija arba be jos suaugusiesiems, paaugliams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

##### *Suaugusieji*

Zebinix gali būti skiriamas monoterapija arba pridėdamas prie esamo traukulių gydymo. Rekomenduojama pradinė dozė yra 400 mg kartą per parą, kurią po vienos ar dviejų savaičių reikia didinti iki 800 mg kartą per parą. Atsižvelgiant į individualų atsaką, dozę galima didinti iki 1 200 mg kartą per parą. Kai kuriems pacientams, kuriems taikomas monoterapijos režimas, gali būti naudinga 1 600 mg kartą per parą dozė (žr. 5.1 skyrių).

##### ***Tam tikros populiacijos***

##### *Senyvo amžiaus (vyresni nei 65 metų) pacientai*

Senyvo amžiaus populiacijai, jei inkstų veikla nėra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Kadangi duomenų apie monoterapijos 1 600 mg režimo skyrimą senyvo amžiaus pacientams yra labai nedaug, šios dozės šiai populiacijai vartoti nerekomenduojama.

##### *Inkstų nepakankamumas*

Suaugusiuosius ir vyresnius kaip 6 metų vaikus, sergančius inkstų nepakankamumu, reikia gydyti atsargiai, ir dozė turi būti koreguojama pagal kreatinino klirenšą ( $K_K$ ) taip:

- $K_K > 60$  ml/min.: dozės koreguoti nereikia.
- $K_K 30-60$  ml/min.: pradinė dozė 200 mg (arba 5 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) kartą per parą arba 400 mg (arba 10 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) kas antrą parą



2 savaites, vėliau 400 mg (arba 10 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) dozė kartą per parą. Tačiau, atsižvelgiant į individualų atsaką, dozė gali būti didinama.

- $K_K < 30$  ml/min.: skirti nerekomenduojama sunkiu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams dėl duomenų trūkumo.

#### *Kepenų nepakankamumas*

Dozės nereikia koreguoti pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu.

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika nevertinta pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius), todėl šiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama.

#### *Vaikų populiacija*

##### *Vyresni kaip 6 metų vaikai*

Rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg/kg kūno svorio per parą, vartojama kartą per parą. Dozė reikia kas savaitę arba kas 2 savaites didinti po 10 mg/kg per parą iki 30 mg/kg per parą dozės, remiantis individualiu atsaku. Didžiausia dozė yra 1 200 mg kartą per parą (žr. 5.1 skyrių).

##### *Vaikai, kurių kūno svoris $\geq 60$ kg*

Vaikams, kurių kūno svoris yra 60 kg arba daugiau, reikia skirti tokią pat dozę kaip suaugusiesiems. Zebinix saugumas ir veiksmingumas 6 metų ir jaunesniems vaikams dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Zebinix galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Pacientams, kurie negali nuryti sveikos tabletės, prieš pat vartojant tabletę galima susmulkinti, sumaišyti su vandeniu arba minkštu maistu, pvz., obuolių tyrė, ir išgerti.

#### *Vaistinių preparatų keitimas*

Remiantis lyginamaisiais tabletės ir suspensijos farmacinių formų biologinio prieinamumo duomenimis, pacientams keisti vieną farmacinę formą kita galima.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems karboksamido dariniams (pvz., karbamazepinui, okskarbazepinui) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Antro ar trečio laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Mintys apie savižudybę

Buvo pranešimų apie pacientų, kurie gydyti antiepilepsinėmis veikliosiomis medžiagomis dėl kelių indikacijų, mintis apie savižudybę ir savižudišką elgesį. Atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų su antiepilepsiniais vaistinėmis preparatais metaanalizės rezultatai taip pat parodė mažą minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio rizikos padidėjimą. Šios rizikos mechanizmas nežinomas, o pagal turimus duomenis neatmetama galimybė, kad padidėjusi rizika yra susijusi su eslikarbazepino acetatu. Todėl pacientai turi būti stebimi, ar neatsirado minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio požymių, ir turi būti skiriamas tinkamas gydymas. Jeigu atsiranda minčių apie savižudybę arba savižudiško elgesio požymių, pacientams (ir paciento globėjams) būtina patarti kreiptis medicininės pagalbos.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Eslikarbazepino acetatas siejamas su kai kuriomis centrinės nervų sistemos nepageidaujamosiomis reakcijomis, tokiomis kaip galvos svaigimas ir mieguistumas, kurios padidina atsitiktinių susižalojimų riziką.

## Kiti įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu gydymą Zebinix reikia nutraukti, rekomenduojama jį nutraukti palaipsniui, taip sumažinant padažnėjusių traukulių atsiradimo galimybę.

## Odos reakcijos

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo epilepsija sergantys pacientai, duomenimis iš visos Zebinix gydytos populiacijos 1,2 % pasireiškė bėrimo nepageidaujama reakcija. Zebinix vartojantiems pacientams nustatyti dilgėlinės ir angioneurozinės edemos atvejai. Angioneurozinė edema, pasireiškianti kaip padidėjusio jautrumo arba anafilaksinė reakcija, ir dėl jos prasidedanti gerklų edema gali būti mirtina. Jeigu atsiranda padidėjusio jautrumo požymių arba simptomų, reikia nedelsiant nutraukti eslikarbazepino acetato vartojimą ir pradėti kitą alternatyvų gydymą.

Gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę (TEN) bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba baigtis mirtimi. Išrašant vaistinį preparatą, pacientus reikia informuoti apie galimus požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar pasireiškia odos reakcijų. Jeigu pasireiškė šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti Zebinix vartojimą ir pradėti kitą alternatyvų gydymą (pagal poreikį). Jeigu pacientams pasireiškė tokių reakcijų, šiems pacientams niekada negalima vėl pradėti gydymo Zebinix.

## HLA-B\*1502 alelis - kinų hanių ir tajų bei kitose Azijos populiacijose

Nustatyta, kad HLA-B\*1502 buvimas kinų hanių ir tajų kilmės individų organizme yra stipriai susijęs su Stivenso-Džonsono sindromu (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) vadinamos sunkios odos reakcijos išsivystymo rizika, kai jie buvo gydomi karbamazepinu. Eslikarbazepino acetato cheminės struktūra yra panaši į karbamazepino; todėl gali būti, kad pacientams, kuriems nustatytas HLA-B\*1502 buvimas, taip pat yra SJS pasireiškimo rizika po gydymo eslikarbazepino acetatu. HLA-B\*1502 nešiotojų dalis kinų hanių ir tajų populiacijose sudaro apie 10 %. Jeigu įmanoma, prieš pradėdant gydyti karbamazepinu ar kitomis panašios cheminės sudėties veikliosiomis medžiagomis, šiuos individus reikia patikrinti dėl šio alelio buvimo. Jei šios etninės kilmės pacientams nustatytas HLA-B\*1502 alelio buvimas, eslikarbazepino acetato vartojimo galimybę galima svarstyti, jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką.

Dėl šio alelio vyravimo kitose Azijos populiacijose (pvz., Filipinuose ir Malaizijoje – daugiau kaip 15 %) galima svarstyti galimybę atlikti rizikos populiacijos genetinius tyrimus, siekiant nustatyti HLA-B\*1502 buvimą.

## HLA-A\*3101 alelis - europiečių kilmės ir japonų populiacijos

Yra duomenų, rodančių, kad europiečių kilmės asmenims ir japonams HLA-A\*3101 yra susijęs su padidėjusia karbamazepino sukeltų odos nepageidaujamų reakcijų į vaistą, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), vaistų sukeltą bėrimą su eozinofilija (angl. *drug rash with eosinophilia*, DRESS) arba lengvesnę ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) ir makulopapulinį bėrimą, pasireiškimo rizika.

HLA-A\*3101 alelio dažnis įvairiose etninėse populiacijose labai skiriasi. Europiečių populiacijose HLA-A\*3101 alelis nustatomas 2-5 % gyventojų, japonų populiacijoje – apie 10 %.

HLA-A\*3101 alelio buvimas gali padidinti karbamazepino sukeltų odos nepageidaujamų reakcijų (dažniausiai lengvesnių) pasireiškimo riziką nuo 5,0 % bendroje populiacijoje iki 26,0 % europiečių kilmės tiriamųjų tarpe, tuo tarpu šio alelio nebuvimas gali sumažinti šią riziką nuo 5,0 % iki 3,8 %.

Nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti tikrinti pacientus dėl HLA-A\*3101 buvimo prieš pradėdant gydyti karbamazepinu ar kitais panašios cheminės sudėties junginiais.

Jei europiečių ar japonų kilmės pacientams nustatytas HLA-B\*3101 alelio buvimas, karbamazepino ar kitų panašios cheminės sudėties junginių vartojimo galimybę galima svarstyti, jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką.

## Hiponatremija

Pranešama apie tai, kad 1,5 % Zebinix gydytų pacientų pasireiškė hiponatremijos nepageidaujama reakcija. Hiponatremija daugumoje atveju nesukelia jokių simptomų, tačiau ją gali lydėti tokie klinikiniai simptomai, kaip traukulių pasunkėjimas, sumišimas, sutrikusi sąmonė. Hiponatremijos dažnis didėjo didinant eslikarbazepino acetato dozę. Pacientams, sergantiems inkstų liga, dėl kurios vystosi hiponatremija arba pacientams, kartu vartojantiems vaistinius preparatus, dėl kurių vystosi hiponatremija (pvz., diuretikus, desmopresiną, karbamazepiną), natrio koncentracija serume turi būti tiriama prieš gydymą eslikarbazepino acetatu ir gydymo metu. Be to, natrio koncentraciją serume reikia nustatyti, jei pasireiškė klinikinių hiponatremijos požymių. Taip pat natrio koncentracija kraujyje turi būti nustatoma rutininių laboratorinių tyrimų metu. Jeigu atsiranda kliniškai reikšminga hiponatremija, eslikarbazepino acetato vartojimą reikia nutraukti.

## PR intervalas

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad eslikarbazepino acetatas pailgina PR intervalą. Reikia skirti atsargiai tam tikrų būklių pacientams (pvz., kurių žema tiroksino koncentracija, yra širdies laidumo sutrikimų) arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, galinčių pailginti PR.

## Inkstų veiklos sutrikimas

Reikia skirti atsargiai pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, ir dozę reikia nustatyti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kurių  $K_K < 30$  ml/min., skirti nerekomenduojama, nes duomenų nepakanka.

## Kepenų veiklos sutrikimas

Kadangi duomenų nedaug tiriant pacientus, sergančius lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, o farmakokinetikos ir klinikinių duomenų sunkiu kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra, eslikarbazepino acetatą reikia skirti atsargiai pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, o skirti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu, nerekomenduojama.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Eslikarbazepino acetatas daugiausiai verčiamas eslikarbazepinu, kurio didžiausia dalis pasišalina susidarant gliukuronidams. *In vitro* eslikarbazepinas yra silpnas CYP3A4 ir UDP-gliukuroniltransferazių induktorius. Nustatyta, kad *in vivo* eslikarbazepinas turi indukuojantį poveikį vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami metabolizuojant CYP3A4, metabolizmui (pvz. simvastatinas). Todėl, vartojant kartu su eslikarbazepino acetatu, gali reikėti didinti vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami metabolizuojant CYP3A4, dozę. *In vivo* eslikarbazepinas gali turėti indukuojantį poveikį vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami konjuguojant UDP gliukuroniltransferazėms, metabolizmui. Pradedant arba nutraukiant Zebinix vartojimą arba keičiant dozę gali reikėti 2–3 savaičių naujam fermentų aktyvumo lygiui pasiekti. Į šį uždelsimą reikia atsižvelgti, jei Zebinix vartojamas prieš pradedant vartoti kitus vaistinius preparatus ar juos vartojant kartu su Zebinix, jei jų dozę dėl vartojimo kartu reikia koreguoti. Eslikarbazepinas slopinančiai veikia CYP2C19. Todėl gali pasireikšti sąveika, jei skiriamos didelės eslikarbazepino acetato dozės kartu su vaistiniais preparatais, kurie daugiausia metabolizuojami per CYP2C19 (pvz. fenitoinas).

## Sąveika su kitais anti epilepsiniais vaistiniais preparatais

### *Karbamazepinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, vartoję 800 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su 400 mg karbamazepino du kartus per parą, rezultatai parodė vidutinišką eslikarbazepino aktyvaus metabolito

ekspozicijos sumažėjimą 32%, greičiausiai sukeltą gliukuronizacijos aktyvinimo. Karbamazepino arba jo metabolito karbamazepino epoksido ekspozicijos pokyčių nenustatyta. Jei vartojama kartu su karbamazepinu, pagal individualų atsaką eslikarbazepino acetato dozę gali reikėti didinti. Pacientų tyrimų rezultatai parodė, kad skiriant kartu su karbamazepinu padidėjo šių nepageidaujamų reakcijų rizika: diplopija, sutrikusi koordinacija ir galvos svaigimas. Negalima atmesti kitų specifinių nepageidaujamų reakcijų, kurios atsiranda kartu skiriant karbamazepiną ir eslikarbazepino acetatą, rizikos.

#### *Fenitoinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su fenitoinu, rezultatai parodė vidutinišką eslikarbazepino aktyvaus metabolito ekspozicijos sumažėjimą 31–33%, greičiausiai sukeltą gliukuronizacijos aktyvinimo, bei vidutiniškai 31–35% fenitoino ekspozicijos padidėjimą, greičiausiai sukeltą CYP2C19 slopinimo. Pagal individualų atsaką eslikarbazepino acetato dozę gali reikėti didinti, o fenitoino dozę gali reikėti mažinti.

#### *Lamotriginas*

Tiek eslikarbazepino, tiek lamotrigino pagrindinis metabolizmo kelias yra gliukuronizacija, todėl galima tikėtis šių vaistų sąveikos. Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato dozę kartą per parą, rezultatai parodė mažesnę nei vidutinę farmakokinetinę sąveiką (lamotrigino ekspozicija sumažėjo 15%) tarp eslikarbazepino acetato ir lamotrigino, todėl dozės koreguoti nereikia. Tačiau dėl individualių skirtumų poveikis kai kuriems asmenims gali būti kliniškai reikšmingas.

#### *Topiramatas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su topiramatu, rezultatai neparodė reikšmingo eslikarbazepino ekspozicijos pasikeitimo, tačiau parodė topiramato ekspozicijos sumažėjimą 18 %, greičiausiai sukeltą sumažėjusio topiramato biologinio pasisavinimo. Dozės koreguoti nereikia.

#### *Valproatas ir levetiracetamas*

III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo epilepsija sergantys suaugę pacientai, populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatai parodė, kad kartu vartojamas valproatas arba levetiracetamas nepakeitė eslikarbazepino ekspozicijos, bet tai nebuvo patvirtinta įprastiniais sąveikos tyrimais.

#### *Okskarbazepinas*

Nerekomenduojama eslikarbazepino acetato vartoti kartu su okskarbazepinu, nes tai gali lemti per didelę aktyvių metabolitų ekspoziciją.

#### Kiti vaistiniai preparatai

##### *Geriamieji kontraceptikai*

Tiriamoms moterims, vartojančioms kombinuotus geriamuosius kontraceptikus, eslikarbazepino acetato 1 200 mg dozės kartą per parą paskyrimas parodė vidutinišką levonorgestrelio ir etinilestradiolio sisteminės ekspozicijos sumažėjimą atitinkamai 37 % ir 42 %, greičiausiai sukeltą dėl CYP3A4 slopinimo. Todėl Zebinix vartojančios vaisingo amžiaus moterys turi naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui iki to mėnesinių ciklo pabaigos (žr. 4.6 skyrių).

##### *Simvastatinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, vartoję simvastatiną kartu su 800 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą, rezultatai parodė vidutinišką simvastatino ekspozicijos sumažėjimą 50 %, greičiausiai sukeltą CYP3A4 aktyvinimo. Vartojant kartu su eslikarbazepino acetatu, gali reikėti didinti simvastatino dozę.

##### *Rozuvastatinas*

Sveikiems tiriamiesiems vartojus šio preparato kartu su 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą, nustatytas vidutinis rozuvastatino sisteminės ekspozicijos sumažėjimas 36–39 %. Šio sumažėjimo mechanizmas nežinomas, tačiau jį galėjo sukelti vien rozuvastatino nešiklių aktyvumo slopinimas arba kartu su jo metabolizmo indukcija. Kadangi santykis tarp ekspozicijos ir vaisto aktyvumo neaiškus, rekomenduojama stebėti atsaką į gydymą (pvz., cholesterolio kiekį).

### *Varfarinas*

Vartojant 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su varfarinu, nustatytas mažas (23 %), tačiau statistiškai reikšmingas S-varfarino ekspozicijos sumažėjimas. Poveikio R-varfarino farmakokinetikai arba krešėjimui nebuvo. Tačiau dėl sąveikos skirtumų tarp individų pirmas savaites pradėjus arba baigus gydymą varfarinu kartu su eslikarbazepino acetatu reikia ypač atidžiai stebėti TNS.

### *Digoksinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, rezultatai neparodė, kad 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą vartojimas veiktų digoksino farmakokinetiką; tai rodo, kad eslikarbazepino acetatas neveikia nešiklio P-glikoproteino.

### *Monoamino oksidazių inhibitoriai (MAO inhibitoriai)*

Remiantis eslikarbazepino acetato struktūriniu panašumu į triciklius antidepresantus, teoriškai galima eslikarbazepino acetato ir MAO inhibitorių sąveika.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

#### Rizika, bendrai susijusi su epilepsija ir antiepilepsiniais vaistiniais preparatais

Buvo įrodyta, kad moterų, sergančių epilepsija, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, palikuonių įgimtų formavimosi ydų rizika yra nuo dviejų iki trijų kartų didesnė už bendrosios populiacijos maždaug 3 % dažnį. Dažniausiai pranešama apie kiškio lūpos, širdies ir kraujagyslių įgimtas formavimosi ydas ir nervinio vamzdelio defektus. Medicinos specialistai turi informuoti apie galimą riziką vaisiui, kurią kelia traukuliai ir antiepilepsinis gydymas, visas vaisingas moteris, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, ir ypač moteris, planuojančias pastoti, bei nėščias moteris. Reikia vengti staigiai nuštraukti gydymą antiepilepsiniais vaistiniais preparatais (AEVP), nes tai gali išprovokuoti priepuolius, galinčius turėti sunkių pasekmių tiek moteriai, tiek vaisiui.

Pageidautina, kad kai tik įmanoma, būtų taikoma monoterapija gydant epilepsiją nėštumo metu, nes gydymas keliais AEVP gali būti susijęs su didesne įgimtų formavimosi ydų rizika nei taikant monoterapiją, priklausomai nuo susijusių AEVP.

Epilepsija sergančių moterų, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, vaikams nustatyta nervų sistemos vystymosi sutrikimų. Duomenų apie tokią eslikarbazepino acetato vartojimo riziką nėra.

#### Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo eslikarbazepino acetatu metu. Tarp eslikarbazepino acetato ir geriamųjų kontraceptikų pasireiškia nepageidaujama sąveika, todėl gydymo metu ir paskui iki to mėnesinių ciklo pabaigos sustabdžius gydymą reikia naudoti kitą veiksmingą ir saugų kontracepcijos metodą. Vaisingoms moterims reikali patarti naudoti kitus veiksmingus kontracepcijos metodus. Būtina naudoti bent vieną veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., intrauterinę priemonę) arba dvi papildomas kontracepcijos formas, įskaitant barjerinį metodą. Parenkant kontracepcijos metodą, kiekvienu atveju reikia įvertinti individualias aplinkybes, susijusias su konkrečia paciente.

#### Su eslikarbazepino acetatu susijusi rizika

Duomenų apie eslikarbazepino acetato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyriuje informaciją apie vaisingumą). Rizika žmonėms (įskaitant didžiąsias įgimtas formavimosi ydas, nervų sistemos vystymosi sutrikimus ir kitą toksinį poveikį reprodukcijai) nežinoma.

Eslikarbazepino acetato nėštumo metu vartoti negalima, nebent, atidžiai įvertinus kitus tinkamus gydymo variantus, padaroma išvada, kad nauda bus didesnė už riziką.

Jei eslikarbazepino acetatą vartojančios moterys pastoja arba planuoja pastoti, Zebinix vartojimą reikia atidžiai dar kartą įvertinti. Reikia skirti mažiausias veiksmingas dozes ir visada, kai tik įmanoma, reikia

rinktės monoterapiją bent pirmus tris nėštumo mėnesius. Pacientes reikia informuoti apie galimai padidėjusią apsigimimų riziką ir turi būti suteikta antenatalinio stebėjimo galimybė.

#### *Stebėjimas ir profilaktika*

Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai gali sukelti folio rūgšties trūkumą, galimą vaisiaus anomalijų priežastį. Prieš pastojant ir nėštumo metu rekomenduojama vartoti folio rūgšties papildą. Kadangi šio papildoma veiksmingumas neįrodytas, moterims, netgi papildomai vartojančioms folio rūgšties, galima pasiūlyti specialią antenatalinę diagnostiką.

#### *Naujagimiai*

Naujagimiams nustatyta kraujavimų, sukeltų antiepilepsinių vaistinių preparatų. Kaip atsargumo priemonė paskutines kelias nėštumo savaites nėščiajai ir naujagimiui profilaktiškai turi būti skirta vitamino K1.

#### Žindymas

Nežinoma, ar eslikarbazepino acetatas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad eslikarbazepino acetatas išsiskiria į gyvūnų pieną. Kadangi pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti, gydymo eslikarbazepino acetatu metu žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Duomenų apie eslikarbazepino acetato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė vaikingumo sutrikimą po eslikarbazepino acetato skyrimo (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Zebinix gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams, ypač gydymo pradžioje, gali pasireikšti galvos svaigimas, mieguistumas arba matymo sutrikimai. Todėl pacientus reikia informuoti, kad jų fiziniai ir (arba) psichiniai gebėjimai, reikalingi valdyti mechanizmus arba vairuoti, gali būti sutrikę, ir rekomenduoti to nedaryti tol, kol bus nustatyta, kad gebėjimai atlikti šiuos veiksmus nepaveikti.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Atliekant klinikinius tyrimus (papildomo gydymo ir monoterapijos), 2 434 pacientai, kuriems pasireiškė daliniai priepuoliai, buvo gydomi eslikarbazepino acetatu (1 983 suaugusieji ir 451 vaikas), ir 51 % šių pacientų pasireiškė nepageidujamų reakcijų.

Paprastai nepageidujamos reakcijos buvo silpnos arba vidutinio sunkumo ir daugiausia pasireiškė pirmomis gydymo eslikarbazepino acetatu savaitėmis.

Nustatyta Zebinix vartojimo rizika yra daugiausia klase pagrįstas, nuo dozės priklausomas nepageidujamas poveikis. Placebu kontroliuojamuose papildomo gydymo tyrimuose dalyvavusiems epilepsija sergantiems suaugusiesiems ir veikliu juo vaistiniu preparatu kontroliuojamame monoterapijos tyrime, lyginant eslikarbazepino acetatą su kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepinu, dažniausiai nustatytos šios nepageidujamos reakcijos: galvos svaigimas, mieguistumas, galvos skausmas ir pykinimas. Didžioji dalis nepageidujamų reakcijų nustatyta < 3 % tiriamųjų bet kurioje gydymo grupėje.

Gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias odos nepageidujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir (arba) toksiinę epidermio nekrolizę (TEN) bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (žr. 4.4 skyrių).

#### Nepageidujamų reakcijų išvardinimas lentelėje

Su eslikarbazepino acetatu susijusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu, pateikiamos lentelėje toliau.

Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis klasifikuojamas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnumo kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Su Zebinix susijusios gydymo metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu

<b>Organų sistemos klasė</b>	<b>Labai dažnas</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			Anemija	Trombocitopenija, leukopenija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			Padidėjęs jautrumas	
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>			Hipotiroidizmas	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		Hiponatremija, sumažėjęs apetitas	Elektrolitų disbalansas, dehidracija, hipochloremija	Į sutrikusią antidiurezinio hormono (ADH) sekreciją panašus sindromas su letargijos, pykinimo, svaigulio, sumažėjusio serumo (kraujo) osmoliariškumo, vėmimo, galvos skausmo, sumišimo būsenos požymiais ir simptomais arba kitais neurologiniais požymiais ir simptomais.
<b>Psichikos sutrikimai</b>		Nemiga	Psichozinis sutrikimas, apatija, depresija, nervingumas, susijaudinimas, dirglumas, dėmesio stokos arba hiperaktyvumo sutrikimas, sumišimo būsenos, nuotaikos svyravimai, verkimas, psichomotorinis atsilikimas, nerimas	

<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos svaigimas, somnolencija	Galvos skausmas, dėmesio sutrikimas, drebulys, ataksija, pusiausvyros sutrikimas	Koordinacijos sutrikimas, atminties sutrikimas, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, dizestezija, distonija, letargija, parosmija, smegenėlių sindromas, konvulsijos, periferinė neuropatija, nistagmas, kalbos sutrikimas, dizartrija, deginimo pojūtis, parestezija, migrena	
<b>Akių sutrikimai</b>		Diplopija, neryškus matymas	Regos sutrikimas, oscilopsija, binokulinio akies judesio sutrikimas, akies hiperemija	
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>		Galvos svaigimas (vertigo)	Hipoakuzija, spengimas ausyse	
<b>Širdies sutrikimai</b>			Palpitacijos, bradikardija	
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>			Hipertenzija (įskaitant hipertenzinę krizę), hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, paraudimas, periferinis šaltumas	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>			Kraujavimas iš nosies, krūtinės skausmas	



<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		Pykinimas, vėmimas, viduriavimas	Vidurių užkietėjimas, dispepsija, gastritas, pilvo skausmas, burnos sausmė, diskomforto jausmas pilve, pilvo pūtimas, gingivitas, melena, danties skausmas	Pankreatitas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>			Kepenų sutrikimai	
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		Bėrimas	Alopecija, odos sausmė, hiperhidrozė, eritema, odos sutrikimai, niežulys, alerginis dermatitas	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), angioneurozinė edema, dilgėlinė
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>			Mialgija, kaulų metabolizmo sutrikimas, raumenų silpnumas, galūnių skausmas	
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			Šlapimo takų infekcija	
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		Nuovargis, eisenos sutrikimas, astenija	Negalavimas, šaltkrėtis, periferinė edema	

<b>Tyrimai</b>		Padidėjęs kūno svoris	Sumažėjęs kraujospūdis, kūno svorio netekimas, padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs kraujo natrio kiekis, sumažėjęs kraujo chlorido kiekis, padidėjęs osteokalcino kiekis, sumažėjęs hematokrito kiekis, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje	
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>			Vaisto toksinis poveikis, nukritimas, terminis nudegimas	

#### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Akių ir nervų sistemos sutrikimai*

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, vartojusiems karbamazepiną kartu su eslikarbazepino acetatu, diplopija (11,4 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 2,4 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino), koordinacijos sutrikimas (6,7 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 2,7 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino) ir galvos svaigimas (30,0 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 11,5 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino), žr. 4.5 skyrių.

##### *PR intervalas*

Eslikarbazepino acetato vartojimas susijęs su PR intervalo pailgėjimu. Gali atsirasti nepageidaujamų reakcijų, susijusių su PR intervalo pailgėjimu (pvz., AV blokada, sinkopė, bradikardija).

##### *Su vaistinio preparato grupe susijusios nepageidaujamos reakcijos*

Retos šalutinės reakcijos, pvz., kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, anafilaksinės reakcijos, sisteminė raudonoji vilkligė ar sunkios širdies aritmijos nepasireiškė epilepsijos gydymo su eslikarbazepino acetatu placebu kontroliuojamų tyrimų metu. Tačiau jis buvo nustatytas vartojant okskarbazepiną. Todėl jų pasireiškimo po gydymo eslikarbazepino acetatu negalima atmesti.

Gauta pranešimų, kad pacientams, kurie ilgą laiką buvo gydyti struktūriškai panašiais vaistais nuo epilepsijos karbamazepinu ir okskarbazepinu, pasireiškė kaulų mineralinio tankio sumažėjimas, osteopenija, osteoporozė ir lūžiai. Mechanizmas, kuriuo veikiamas kaulų metabolizmas, nebuvo nustatytas.

#### Vaikų populiacija

Placebu kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai nuo 2 iki 18 metų, kuriems pasireiškė daliniai priepuoliai (238 pacientai gydyti eslikarbazepino acetatu ir 189 placebu), 35,7 % eslikarbazepino acetatu gydytų pacientų ir 19 % placebu gydytų pacientų pasireiškė nepageidaujamos reakcijos.

Eslikarbazepino acetatu gydytoje grupėje dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo diplopija (5,0 %), somnolencija (8,0 %) ir vėmimas (4,6 %).

Eslikarbazepino acetato sukeliamų nepageidaujamų reakcijų pobūdis visose amžiaus grupėse iš esmės buvo panašus. Nuo 6 iki 11 metų amžiaus grupėje dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daugiau kaip dviems eslikarbazepino acetatu gydytiems pacientams, buvo diplopija (9,5 %), mieguistumas (7,4 %), galvos svaigimas (6,3 %), konvulsijos (6,3 %) ir pykinimas (3,2 %); nuo 12 iki 18 metų amžiaus grupėje – mieguistumas (7,4 %), vėmimas (4,2 %), diplopija (3,2 %) ir nuovargis (3,2 %). Zebinix saugumas 6 metų ir jaunesniems vaikams dar neištirtas.

Eslikarbazepino acetato saugumo savybių duomenys suaugusiems pacientams ir vaikams iš esmės buvo panašūs, išskyrus sujaudinimą (dažni, 1,3 %) ir pilvo skausmą (dažni, 2,1 %), kurie dažniau pasireiškė vaikams nei suaugusiems. Galvos svaigimas; somnolencija; galvos svaigulys (*vertigo*); astenija; eisenos sutrikimas; tremoras; ataksija; pusiausvyros sutrikimas; neryškus matymas; viduriavimas; bėrimas ir hiponatremija rečiau pasireiškė vaikams nei suaugusiems. Alerginis dermatitas (nedažni, 0,8 %) nustatytas tik vaikų populiacijai.

Vaikų populiacijoje ilgalaikio saugumo duomenys, gauti III fazės tyrimo atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiu metu, atitiko žinomus šio vaistinio preparato saugumo duomenis, o nauji duomenys abejonių dėl saugumo nekėlė.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Simptomai, pastebėti perdozavus eslikarbazepino acetato, daugiausiai yra susiję su centrinės nervų sistemos simptomais (pvz., visų tipų traukuliais, epilepsine būkle) ir širdies sutrikimais (pvz., širdies aritmija). Nėra žinomas specifinis antidotas. Turi būti skiriamas tinkamas simptominis ir palaikomasis gydymas. Jeigu reikia, eslikarbazepino acetato metabolitai gali būti sėkmingai pašalinti hemodialize (žr. 5.2 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiepilepsiniai vaistai, karboksamido dariniai, ATC kodas – N03AF04

#### Veikimo mechanizmas

Tikslus eslikarbazepino acetato veikimo mechanizmas nežinomas. Tačiau *in vitro* atlikti elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad tiek eslikarbazepino acetatas, tiek jo metabolitai stabilizuoja inaktyvintus įtampos reguliuojamus natrio kanalus, neleidžia jiems vėl aktyvintis ir taip užkerta kelią pasikartojančiam impulsų sklidimui neuronuose.

#### Farmakodinaminis poveikis

Eslikarbazepino acetatas ir jo aktyvūs metabolitai neklinikinuose modeliuose neleido atsirasti traukuliams, tai rodytų prieštraukulinį poveikį žmonėms. Žmogaus organizme eslikarbazepino acetato farmakologinis aktyvumas daugiausiai pasireiškia per aktyvų metabolitą eslikarbazepiną.

## Klinikinis veiksmingumas

### *Suaugusiųjų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomo gydymo veiksmingumas buvo parodytas keturių III fazės dvigubai aklų placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1 703 atsitiktinių imčių būdu atrinkti suaugę pacientai, kuriems pasireiškė dalinai gydymui atspari epilepsija ir kuriems kartu buvo skirta nuo vieno iki trijų antiepilepsinių vaistinių preparatų. Šiuose tyrimuose nebuvo galima kartu skirti okskarbazepino ir felbamato. Eslikarbazepino acetatas buvo tirtas skiriant 400 mg (tik tyrimuose -301 ir -302), 800 mg ir 1 200 mg dozes kartą per parą. Eslikarbazepino acetato 800 mg kartą per parą ir 1 200 mg kartą per parą dozės buvo žymiai veiksmingesnės nei placebo ir sumažino traukulių dažnį per 12 palaikomojo gydymo periodo savaitių. Asmenų, kuriems traukulių dažnis sumažėjo  $\geq 50$  % (į analizę įtraukti 1 581 asmens duomenys) III fazės tyrimų metu procentinė dalis kartą per parą vartojant placebo buvo 19,3 %, 400 mg eslikarbazepino acetato – 20,8 %, 800 mg eslikarbazepino acetato – 30,5 % ir 1 200 mg eslikarbazepino acetato – 35,3 %.

Eslikarbazepino acetato, skiriamo monoterapija, veiksmingumas buvo tiriamas dvigubai aklame veikliuoju vaistiniu preparatu (kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepinu) kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 815 atsitiktinių imčių būdu atrinktų suaugusių pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuoti daliniai priepuoliai. Eslikarbazepino acetatas buvo tiriamas skiriant 800 mg, 1 200 mg ir 1 600 mg kartą per parą dozes. Veikliojo lyginamojo vaistinio preparato – kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino – dozės buvo po 200 mg, 400 mg ir 600 mg, vartojamos du kartus per parą. Visi tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti mažiausią dozę ir tik tuomet, jeigu pasireiškė priepuolis, dozė tiriamiesiems turėjo būti padidinta iki kito artimiausio stiprumo. 401 iš 815 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų buvo gydomas kartą per parą vartojama eslikarbazepino acetato doze [271 pacientas (67,6 %) toliau vartojo 800 mg dozę, 70 pacientų (17,5 %) toliau vartojo 1 200 mg dozę ir 60 pacientų (15,0 %) buvo gydomi 1 600 mg doze]. Atliekant pagrindinę veiksmingumo duomenų analizę, kurioje iškritę iš tyrimo tiriamieji buvo laikomi nereagavusiais į gydymą, priepuolių nepatyrusių kategorijai buvo priskirti 71,1 % tiriamųjų eslikarbazepino acetato grupėje ir 75,6 % pacientų kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupėje 26 savaitių trukmės vertinimo laikotarpiu (vidutinis rizikos skirtumas -4,28 %, 95 % pasikliautinis intervalas: [-10,30; 1,74]). Gydymo poveikis, nustatytas 26 savaitių trukmės vertinimo laikotarpiu, išliko 1 gydymo metus, o 64,7 % eslikarbazepino acetato grupės tiriamųjų ir 70,3 % kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupės tiriamųjų buvo priskirti priepuolių nepatyrusių kategorijai (vidutinis rizikos skirtumas -5,46 %, 95 % pasikliautinis intervalas: [-11,88; 0,97]). Atliekant nesėkmingo gydymo (priepuolių rizikos) analizę, remiantis laiko iki reiškinio pasireiškimo analize (Kaplano-Mejerio analize ir Kokso regresija), Kaplano-Mejerio metodu apskaičiuotos priepuolių pasikartojimo rizikos įverčiai vertinimo laikotarpio pabaigoje buvo 0,06 vartojant karbamazepino ir 0,12 vartojant eslikarbazepino acetato, o iki 1 metų pabaigos, esant papildomai padidėjusiai rizikai, – 0,11 vartojant karbamazepino ir 0,19 vartojant eslikarbazepino acetato ( $p = 0,0002$ ).

Po 1 metų tikimybė, kad tiriamieji nutrauks dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo arba dėl nepakankamo veiksmingumo buvo 0,26 eslikarbazepino acetato grupėje ir 0,21 kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupėje.

Eslikarbazepino acetato, pereinant prie monoterapijos, veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 2 dvigubai aklaus, atsitiktinių imčių, kontroliuojamus tyrimus, kuriuose dalyvavo 365 suaugę pacientai, kuriems pasireiškė dalinių priepuolių. Eslikarbazepino acetatas buvo tiriamas skiriant 1 200 mg ir 1 600 mg dozes kartą per parą. Priepuolių nebuvimo dažnis viso 10 savaitių trukmės monoterapijos laikotarpiu buvo atitinkamai 7,6 % (vartojusiesiems 1 600 mg doze) ir 8,3 % (vartojusiesiems 1 200 mg doze) viename tyrime bei 10,0 % (1 600 mg) ir 7,4 % (1 200 mg) kitame tyrime.

### *Senyvų pacientų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomos priemonės gydyti dalinius traukulius senyvo amžiaus pacientams saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami viename nekontroliuojamame 26 savaitių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 72 senyvo amžiaus tiriamieji (65 metų ir vyresni). Duomenys rodo, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis šioje populiacijoje (65,3 %) buvo panašus į dažnį bendrojoje populiacijoje, dalyvavusioje dvigubai koduotuose epilepsijos tyrimuose (66,8 %). Dažniausios atskiros nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (12,5 % tiriamųjų), mieguistumas (9,7 %), nuovargis, konvulsijos ir hiponatremija (visi po 8,3 %), nazofaringitas (6,9 %) bei viršutinių kvėpavimo takų infekcija (5,6 %). Iš viso 50 iš tyrimą

pradėjusių 72 tiriamųjų užbaigė 26 savaičių trukmės gydymo laikotarpį, o tai atitinka 69,4 % tyrimą baigusiuoju santykiu (informaciją apie vartojimą senyvo amžiaus žmonėms žr. 4.2 skyriuje). Duomenų apie monoterapijos režimo skyrimą senyvų pacientų populiacijai nepakanka. Monoterapijos tyrimo metu eslikarbazepino acetatu buvo gydomi tik nedaugelis vyresnių kaip 65 metų tiriamųjų (N = 27).

#### *Vaikų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomos priemonės vaikų daliniams traukuliams gydyti veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami viename II fazės tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 6 iki 16 metų (N = 123), ir viename III fazės tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 2 iki 18 metų (N = 304). Abu tyrimai buvo dvigubai koduoti ir placebo kontroliuojami, palaikomasis gydymas buvo skiriamas atitinkamai 8 savaites (tyrimas 208) ir 12 savaičių (tyrimas 305). Tyrimą 208 sudarė 2 papildomi tolesni ilgalaikio atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiai (1 metų trukmės laikotarpis – II dalyje ir 2 metų – III dalyje), o tyrimą 305 sudarė 4 tolesni ilgalaikio atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiai (1 metų trukmės laikotarpiai – II, III ir IV dalyse bei 2 metų – V dalyje). Eslikarbazepino acetatas buvo tirtas skiriant 20 mg/kg ir 30 mg/kg per parą dozes, iki didžiausios 1 200 mg dozės. Tikslinė dozė buvo 30 mg/kg per parą tyrimo 208 metu ir 20 mg/kg per parą tyrimo 305 metu. Dozes buvo galima koreguoti atsižvelgiant į toleravimą ir atsaką į gydymą.

II fazės tyrimo dvigubai koduotu laikotarpiu veiksmingumo įvertinimas buvo antrinis tikslas. Mažiausių kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo iki palaikomojo gydymo periodo buvo reikšmingai ( $p < 0,001$ ) didesnis vartojant eslikarbazepino acetatą (-34,8 %) nei vartojant placebo (-13,8 %). Keturiasdešimt du pacientai (50,6 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 10 pacientų (25,0 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą (standartizuoto traukulių dažnio sumažėjimas  $\geq 50$  %), ir šis skirtumas yra reikšmingas ( $p = 0,009$ ).

III fazės tyrimo dvigubai koduotu laikotarpiu mažiausių kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas vartojant eslikarbazepino acetatą (-18,1 %, plg. su pradine verte) skyrėsi nuo nustatyto vartojant placebo (-8,6 %, plg. su pradine verte), tačiau nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,2490$ ). Keturiasdešimt vienas pacientas (30,6 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 40 pacientų (31,0 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą (standartizuoto traukulių dažnio sumažėjimas  $\geq 50$  %), ir šis skirtumas nėra reikšmingas ( $p = 0,9017$ ). Buvo atliktos III fazės tyrimo *post-hoc* pogrupių analizės pagal amžiaus sluoksnius ir vyresniems kaip 6 metų pacientams, taip pat pagal dozę. Vyresnių kaip 6 metų vaikų amžiaus pogrupyje 36 pacientai (35,0 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 29 pacientais (30,2 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą ( $p = 0,4759$ ), ir mažiausių kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas buvo didesnis eslikarbazepino acetato grupėje nei placebo grupėje (-24,4 %, plg. su -10,5 %), tačiau 13,9 % skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,1040$ ). Tyrimo 305 metu iš viso 39 % pacientų dozė buvo didinama iki didžiausios galimos dozės (30 mg/kg per parą). Iš jų, neįtraukiant 6 metų ir jaunesnių pacientų, į gydymą reagavo, atitinkamai, 14 (48,3 %) ir 11 (30,6 %) pacientų eslikarbazepino acetato ir placebo grupėje ( $p = 0,1514$ ). Nors šių *post-hoc* pogrupių analizės nėra pakankamai patikimos, duomenys rodo nuo amžiaus ir dozės priklausomą poveikio dydžio didėjimą.

III fazės tyrimo tolesnio 1 metų trukmės atvirojo tęstinio gydymo laikotarpio (II dalies) metu (ITT grupė N = 225) bendras teigiamo atsako į gydymą dažnis buvo nuo 46,7 % (tolygiai didėjo nuo 44,9 % (1-4 savaitėmis) iki 57,5 % (> 40 savaitę)). Bendra standartizuoto priepuolių dažnio mediana buvo 6,1 (sumažėjo nuo 7,0 (1-4 savaitėmis) iki 4,0 (> 40 savaitę), tai sąlygojo santykinį pokytį, kurio mediana, palyginti su pradiniu laikotarpiu, buvo -46,7 %). Santykinio pokyčio mediana buvo didesnė anksčiau placebo vartojusių grupėje (-51,4 %) nei anksčiau ESL vartojusių grupėje (-40,4 %). Pacientų, kurių būklė pasunkėjo (rodmenys padidėjo  $\geq 25$  %), palyginti su pradiniu laikotarpiu, dalis buvo 14,2 %.

Tolesnių 3 atvirojo tęstinio gydymo laikotarpių metu (ITT grupė N = 148) bendras teigiamo atsako į gydymą dažnis buvo 26,6 %, palyginti su pradinio laikotarpio III–V dalimis (t. y., II dalies 4 paskutines savaites). Bendra standartizuoto priepuolių dažnio mediana buvo 2,4 (tai sąlygojo santykinį pokytį, kurio mediana, palyginti su pradinio laikotarpio III–V dalimis, buvo -22,9 %). Bendro santykinio sumažėjimo mediana I dalyje buvo didesnė pacientams, gydytiems ESL (-25,8 %) nei placebo vartojusiems pacientams (-16,4 %). Pacientų, kurių būklė pasunkėjo (rodmenys padidėjo  $\geq 25$  %), palyginti su pradinio laikotarpio III–V dalimis, bendroji dalis buvo 25,7 %.

152 iš 183 pacientų, kurie dalyvavo tyrimo I ir II dalyse iki pabaigos, buvo įtraukti į III dalį. Iš jų 65 pacientams buvo paskirta vartoti ESL ir 87 pacientams buvo paskirta vartoti placebo tyrimo dvigubai koduotos dalies metu. 14 pacientų (9,2 %) buvo taikomas atvirasis gydymas ESL iki V dalies pabaigos. Dažniausia pasitraukimo iš bet kurios tyrimo dalies priežastis buvo užsakovo nurodymas (30 pacientų – III dalyje [19,7 %, pacientų, įtrauktų į III dalį], 9 pacientai – IV dalyje [9,6 %, pacientų, įtrauktų į IV dalį] ir 43 pacientai – V dalyje [64,2 % pacientų, įtrauktų į V dalį]).

Atsižvelgiant į atvirųjų nekontroliuojamųjų duomenų trūkumus, ilgalaikis atsakas į eslikarbazepino acetatą tyrimo atvirosiose dalyse apskritai išliko.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zebinix tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant epilepsiją su daliniais priepuoliais (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Eslikarbazepino acetatas yra daugiausiai verčiamas eslikarbazepinu. Išgerto eslikarbazepino acetato lygis plazmoje paprastai išlieka žemiau kiekybinės aptikimo ribos. Eslikarbazepino  $C_{max}$  pasiekama praėjus nuo 2 iki 3 val. po dozės vartojimo ( $t_{max}$ ). Eslikarbazepino acetato biologinis prieinamumas gali būti laikomas dideliu, nes į šlapimą patenka atitinkamai daugiau nei 90 % dozės metabolitų.

Eslikarbazepino biologinis įsisavinamumas (AUC ir  $C_{max}$ ) išgėrus susmulkintą tabletę, sumaišytą su obuolių tyre užsigeriant vandeniu, palyginti su sveika tablete, yra panašus.

### Pasiskirstymas

Eslikarbazepinas gana silpnai (< 40 %) jungiasi prie plazmos baltymų ir tai nepriklauso nuo jo koncentracijos. *In vitro* tyrimų duomenys parodė, kad jungimasis prie plazmos baltymų nebuvo reikšmingai veikiamas vartojamo varfarino, diazepamo, digoksino, fenitoino ir tolbutamido. Varfarino, diazepamo, fenitoino ir tolbutamido jungimasis nebuvo reikšmingai veikiamas vartojamo eslikarbazepino.

### Biotransformacija

Eslikarbazepino acetatas greitai ir ekstensyviai biotransformuojamas į svarbiausią aktyvų metabolitą eslikarbazepiną per hidrolizinį pirmojo prasiskverbimo per kepenis (*first-pass*) metabolizmą. Nuolatinė koncentracija plazmoje pasiekama po 4 ar 5 parų vartojant dozę kartą per parą, atitinkamai veiksmingas pusinės eliminacijos laikas yra 20–24 val. Tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki asmenys ir epilepsija sergantys suaugę pacientai, duomenimis, nustatytas eslikarbazepino pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai 10–20 val. ir 13–20 val. Plazmoje yra nedaug aktyvių metabolitų – R-likarbazepino ir okskarbazepino, taip pat eslikarbazepino acetato gliukorono rūgšties konjugatų, eslikarbazepino, R-likarbazepino ir okskarbazepino.

Eslikarbazepino acetatas neveikia savo metabolizmo arba klirensą.

Eslikarbazepinas yra silpnas CYP3A4 induktorius ir turi slopinančių savybių CYP2C19 atžvilgiu (kaip nurodyta 4.5 skyriuje).

Tyrimų su eslikarbazepinu ir šviežiais žmogaus hepatocitais metu stebėta nedidelis indukcinis poveikis UGT1A1, kuris veikiamas gliukurizacijos.

### Eliminacija

Daugiausiai eslikarbazepino acetato metabolitai iš sisteminės apykaitos išsiskiria per inkstus nepakitusiomis ir gliukuronidu konjuguotomis formomis. Bendrai eslikarbazepinas ir jo gliukuronidai atitinka daugiau nei 90 % visų su šlapimu šalinamų metabolitų, apytiksliai du trečdaliai iš jų yra nepakitusios formos ir vienas trečdalis kaip gliukuronidų konjugatas.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika yra tiesinė ir priklausoma nuo dozės skiriant 400–1 200 mg tiek sveikiems tiriamiesiems, tiek pacientams.

### Senyvo amžiaus (vyresni nei 65 metų) pacientai

Eslikarbazepino acetato farmakokinetinis pobūdis yra toks pat senyvo amžiaus pacientams, kurių kreatinino klirensas yra > 60 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

### Inkstų nepakankamumas

Daugiausia eslikarbazepino acetato metabolitai iš sisteminės apykaitos išsiskiria per inkstus. Tyrimų, kuriuose dalyvavo vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų nepakankamu sergantys suaugę pacientai, duomenys parodė, kad klirensas priklauso nuo inkstų funkcijos. Gydant Zebinix rekomenduojama koreguoti dozę tiems suaugusiems pacientams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams, kurių kreatinino klirensas yra < 60 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

Vaikams nuo 2 iki 6 metų eslikarbazepino acetato vartoti nerekomenduojama. Šiame amžiuje dar nebūna galutinai susiformavęs tikrasis eliminacijos proceso aktyvumas.

Hemodializė pašalina iš plazmos eslikarbazepino acetato metabolitus.

### Kepenų nepakankamumas

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika ir metabolizmas buvo įvertinti paskyrus kartotines dozes per burną sveikiems tiriamiesiems ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams. Vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas neturėjo poveikio eslikarbazepino acetato farmakokinetikai. Dozės nereikia koreguoti pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu (žr. 4.2 skyrių).

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika nevertinta pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu.

### Lytis

Tyrimai, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji ir pacientai, parodė, kad eslikarbazepino acetato farmakokinetika nepriklauso nuo lyties.

### ***Vaikų populiacija***

Panašiai kaip ir suaugusiesiems, eslikarbazepino acetatas yra ekstensyviai verčiamas eslikarbazepinu. Išgerto eslikarbazepino acetato koncentracija plazmoje paprastai išlieka žemiau kiekybinės aptikimo ribos. Eslikarbazepino  $C_{max}$  pasiekiamas praėjus nuo 2 iki 3 val. po dozės vartojimo ( $t_{max}$ ). Nustatyta, kad kūno svoris turi įtakos pasiskirstymo tūriui ir klirensui. Be to, negalima atmesti amžiaus, nepriklausomai nuo svorio, įtakos eslikarbazepino acetato klirensui, ypač jauniausio (2-6 metų) amžiaus pogrupyje.

### 6 metų ir jaunesni vaikai

Populiacijos farmakokinetika rodo, kad vaikų nuo 2 iki 6 metų pogrupiui reikia skirti 27,5 mg/kg per parą ir 40 mg/kg per parą dozes, kad būtų pasiekta ekspozicija, atitinkanti gydomąsias 20 mg/kg ir 30 mg/kg per parą dozes vyresniems kaip 6 metų vaikams.

## Vyresni kaip 6 metų vaikai

Populiacijos farmakokinetika rodo, kad panaši eslikarbazepino ekspozicija nustatoma, atitinkamai vyresniems kaip 6 metų vaikams vartojant nuo 20 mg/kg iki 30 mg/kg per parą ir suaugusiesiems vartojant 800 mg bei 1 200 mg eslikarbazepino acetato dozes kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tyrimų, atliktų su gyvūnais, metu nepageidaujamos reakcijos pasireiškė esant ekspozicijai, kuri buvo reikšmingai mažesnė už klinikinę eslikarbazepino (pagrindinio ir farmakologiškai aktyvaus eslikarbazepino acetato metabolito) ekspoziciją. Todėl saugios ribos nebuvo nustatytos remiantis ekspozicijos lygio palyginimais.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis stebėtas toksinis poveikis inkstams siejamas su šiais rūšiai būdingos spontaniškos lėtinės progresuojančios nefropatijos paūmėjimu, tačiau tyrimuose su pelėmis arba šunimis toks poveikis nestebėtas.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis stebėta kepenų centrinių skilčių hipertrofija, o kancerogeniškumo tyrimuose su pelėmis stebėtas didesnis kepenų auglių dažnis; šie radiniai siejami su kepenų mikrosomų fermentų indukcija, tačiau šis poveikis nestebėtas pacientams, vartojusiems eslikarbazepino acetatą.

#### Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Kartotinių dozių tyrimuose su šunų jaunikliais toksiškumo duomenys buvo panašūs į gautuosius tyrimų su suaugusiais gyvūnais metu. 10 mėnesių trukmės tyrime jaunoms gyvūnų patelėms, kurioms buvo duodamos didelės dozės, esant mažesnei už klinikinę eslikarbazepino ekspozicijai vaikams, nustatyti sumažėję kaulų mineralinis tankis, kaulų srities ir (arba) kaulų mineralinis tankis juosmeninėje stuburo ir (arba) šlaunikaulio srityse.

Genotoksiškumo tyrimų su eslikarbazepino acetatu duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkių patelėms nustatytas vaikingumo sutrikimas; poveikio pelių vaikingumui tyrimo metu nustatytas sumažėjęs implantacijų dažnis ir gyvų embrionų skaičius taip pat gali rodyti poveikį patelių vaikingumui, tačiau gentonkūnių kiekis neištirtas. Eslikarbazepino acetatas neturėjo teratogeninio poveikio žiurkėms ar triušiams, tačiau sukėlė skeleto apsigimimų pelėms. Toksinio poveikio embrionams tyrimų su pelėmis, žiurkėmis ir triušiais metu duodant patelėms toksiškas dozes, nustatytas uždelstas kaulėjimas, sumažėjęs vaisiaus svoris, padidėjęs nedidelių skeleto ir vidaus organų apsigimimų dažnis. Pelių ir žiurkių perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimų metu nustatytas uždelstas F1 kartos lytinis vystymasis.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Povidonas K 29/32  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Magnio stearatas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.



#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Aliuminio/aliuminio arba PVC/aliuminio lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 20, 30, 60 arba 90 tablečių ir sudėtinės pakuotės kuriose yra po 180 (2 pakuotės po 90) tablečių.

DTPE buteliukai su polipropilenu vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, sudėti į kartono dėžutes po 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, SA  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugalija  
Tel. +351 22 986 61 00  
Faksas +351 22 986 61 99  
El. paštas info@bial.com

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. balandžio 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. sausio 22 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zebinix 50 mg/ml geriamoji suspensija

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre geriamosios suspensijos yra 50 mg eslikarbazepino acetato.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekviename mililitre geriamosios suspensijos yra 2,0 mg metilparahidroksibenzoato (E218) ir maždaug 0,00001 mg sulfitų.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija.

Balkšva arba balta suspensija.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Zebinix skirtas kaip:

- monoterapija gydant dalinius traukulius su antrine generalizacija arba be jos suaugusiesiems, kuriems naujai diagnozuota epilepsija;
- papildoma priemonė gydyti dalinius traukulius su antrine generalizacija arba be jos suaugusiesiems, paaugliams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

##### *Suaugusieji*

Zebinix gali būti skiriamas monoterapija arba pridedamas prie esamo traukulių gydymo. Rekomenduojama pradinė dozė yra 400 mg kartą per parą, kurią po vienos ar dviejų savaitių reikia didinti iki 800 mg kartą per parą. Atsižvelgiant į individualų atsaką, dozė galima didinti iki 1 200 mg kartą per parą. Kai kuriems pacientams, kuriems taikomas monoterapijos režimas, gali būti naudinga 1 600 mg kartą per parą dozė (žr. 5.1 skyrių).

##### ***Tam tikros populiacijos***

##### *Senyvo amžiaus (vyresni nei 65 metų) pacientai*

Senyvo amžiaus populiacijai, jei inkstų veikla nėra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Kadangi duomenų apie monoterapijos 1 600 mg režimo skyrimą senyvo amžiaus pacientams yra labai nedaug, šios dozės šiai populiacijai vartoti nerekomenduojama.

##### *Inkstų nepakankamumas*

Suaugusiuosius ir vyresnius kaip 6 metų vaikus, sergančius inkstų nepakankamumu, reikia gydyti atsargiai, ir dozė turi būti koreguojama pagal kreatinino klirensą ( $K_K$ ) taip:

- $K_K > 60$  ml/min.: dozės koreguoti nereikia.

- $KL$  30–60 ml/min.: pradinė dozė 200 mg (arba 5 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) kartą per parą arba 400 mg (arba 10 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) kas antrą parą 2 savaites, vėliau 400 mg (arba 10 mg/kg kūno svorio vyresniems kaip 6 metų vaikams) dozė kartą per parą. Tačiau, atsižvelgiant į individualų atsaką, dozė gali būti didinama.
- $KL < 30$  ml/min.: skirti nerekomenduojama sunkiu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams dėl duomenų trūkumo.

#### *Kepenų nepakankamumas*

Dozės nereikia koreguoti pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu. Eslikarbazepino acetato farmakokinetika nevertinta pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius), todėl šiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama.

#### *Vaikų populiacija*

##### *Vyresni kaip 6 metų vaikai*

Rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg/kg kūno svorio per parą, vartojama kartą per parą. Dozė reikia kas savaitę arba kas 2 savaites didinti po 10 mg/kg per parą iki 30 mg/kg per parą dozės, remiantis individualiu atsaku. Didžiausia dozė yra 1 200 mg kartą per parą (žr. 5.1 skyrių).

##### *Vaikai, kurių kūno svoris $\geq 60$ kg*

Vaikams, kurių kūno svoris yra 60 kg arba daugiau, reikia skirti tokią pat dozę kaip suaugusiesiems. Zebinix saugumas ir veiksmingumas 6 metų ir jaunesniems vaikams dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Zebinix galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

#### *Vaistinių preparatų keitimas*

Remiantis lyginamaisiais tablečių ir suspensijos farmacinių formų biologinio prieinamumo duomenimis, pacientams keisti vieną farmacinę formą kita galima.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems karboksamido dariniams (pvz., karbamazepinui, okskarbazepinui) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Antro ar trečio laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Mintys apie savižudybę

Buvo pranešimų apie pacientų, kurie gydyti antiepilepsinėmis veikliosiomis medžiagomis dėl kelių indikacijų, mintis apie savižudybę ir savižudišką elgesį. Atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų su antiepilepsiniais vaistinėmis preparatais metaanalizės rezultatai taip pat parodė mažą minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio rizikos padidėjimą. Šios rizikos mechanizmas nežinomas, o pagal turimus duomenis neatmetama galimybė, kad padidėjusi rizika yra susijusi su eslikarbazepino acetatu. Todėl pacientai turi būti stebimi, ar neatsirado minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio požymių, ir turi būti skiriamas tinkamas gydymas. Jeigu atsiranda minčių apie savižudybę arba savižudiško elgesio požymių, pacientams (ir paciento globėjams) būtina patarti kreiptis medicininės pagalbos.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Eslikarbazepino acetatas siejamas su kai kuriomis centrinės nervų sistemos nepageidaujamosiomis reakcijomis, tokiomis kaip galvos svaigimas ir mieguistumas, kurios padidina atsitiktinių susižalojimų riziką.

## Kiti įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu gydymą Zebinix reikia nutraukti, rekomenduojama jį nutraukti palaipsniui, taip sumažinant padažnėjusių traukulių atsiradimo galimybę.

## Odos reakcijos

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo epilepsija sergantys pacientai, duomenimis iš visos Zebinix gydytos populiacijos 1,2 % pasireiškė bėrimo nepageidaujama reakcija. Zebinix vartojantiems pacientams nustatyti dilgėlinės ir angioneurozinės edemos atvejai. Angioneurozinė edema, pasireiškianti kaip padidėjusio jautrumo arba anafilaksinė reakcija, ir dėl jos prasidedanti gerklų edema gali būti mirtina. Jeigu atsiranda padidėjusio jautrumo požymių arba simptomų, reikia nedelsiant nutraukti eslikarbazepino acetato vartojimą ir pradėti kitą alternatyvų gydymą.

Gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę (TEN) bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba baigtis mirtimi. Išrašant vaistinį preparatą, pacientus reikia informuoti apie galimus požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar pasireiškia odos reakcijų. Jeigu pasireiškė šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti Zebinix vartojimą ir pradėti kitą alternatyvų gydymą (pagal poreikį). Jeigu pacientams pasireiškė tokių reakcijų, šiems pacientams niekada negalima vėl pradėti gydymo Zebinix.

## HLA-B\*1502 alelis - kinų hanių ir tajų bei kitose Azijos populiacijose

Nustatyta, kad HLA-B\*1502 buvimas kinų hanių ir tajų kilmės individų organizme yra stipriai susijęs su Stivenso-Džonsono sindromu (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) vadinamos sunkios odos reakcijos išsivystymo rizika, kai jie buvo gydomi karbamazepinu. Eslikarbazepino acetato cheminės struktūra yra panaši į karbamazepino; todėl gali būti, kad pacientams, kuriems nustatytas HLA-B\*1502 buvimas, taip pat yra SJS pasireiškimo rizika po gydymo eslikarbazepino acetatu. HLA-B\*1502 nešiotojų dalis kinų hanių ir tajų populiacijose sudaro apie 10 %. Jeigu įmanoma, prieš pradėdant gydyti karbamazepinu ar kitomis panašios cheminės sudėties veikliosiomis medžiagomis, šiuos individus reikia patikrinti dėl šio alelio buvimo. Jei šios etninės kilmės pacientams nustatytas HLA-B\*1502 alelio buvimas, eslikarbazepino acetato vartojimo galimybę galima svarstyti, jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką.

Dėl šio alelio vyravimo kitose Azijos populiacijose (pvz., Filipinuose ir Malaizijoje – daugiau kaip 15 %) galima svarstyti galimybę atlikti rizikos populiacijos genetinius tyrimus, siekiant nustatyti HLA-B\*1502 buvimą.

## HLA-A\*3101 alelis - europiečių kilmės ir japonų populiacijos

Yra duomenų, rodančių, kad europiečių kilmės asmenims ir japonams HLA-A\*3101 yra susijęs su padidėjusia karbamazepino sukeltų odos nepageidaujamų reakcijų į vaistą, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), vaistų sukeltą bėrimą su eozinofilija (angl. *drug rash with eosinophilia*, DRESS) arba lengvesnę ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (angl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) ir makulopapulinį bėrimą, pasireiškimo rizika.

HLA-A\*3101 alelio dažnis įvairiose etninėse populiacijose labai skiriasi. Europiečių populiacijose HLA-A\*3101 alelis nustatomas 2-5 % gyventojų, japonų populiacijoje – apie 10 %.

HLA-A\*3101 alelio buvimas gali padidinti karbamazepino sukeltų odos nepageidaujamų reakcijų (dažniausiai lengvesnių) pasireiškimo riziką nuo 5,0 % bendroje populiacijoje iki 26,0 % europiečių kilmės tiriamųjų tarpe, tuo tarpu šio alelio nebuvimas gali sumažinti šią riziką nuo 5,0 % iki 3,8 %.

Nepakanka duomenų, kad būtų galima rekomenduoti tikrinti pacientus dėl HLA-A\*3101 buvimo prieš pradėdant gydyti karbamazepinu ar kitais panašios cheminės sudėties junginiais.

Jei europiečių ar japonų kilmės pacientams nustatytas HLA-B\*3101 alelio buvimas, karbamazepino ar kitų panašios cheminės sudėties junginių vartojimo galimybę galima svarstyti, jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką.

## Hiponatremija

Pranešama apie tai, kad 1,5 % Zebinix gydytų pacientų pasireiškė hiponatremijos nepageidaujama reakcija. Hiponatremija daugumoje atveju nesukelia jokių simptomų, tačiau ją gali lydėti tokie klinikiniai simptomai, kaip traukulių pasunkėjimas, sumišimas, sutrikusi sąmonė. Hiponatremijos dažnis didėjo didinant eslikarbazepino acetato dozę. Pacientams, sergantiems inkstų liga, dėl kurios vystosi hiponatremija arba pacientams, kartu vartojantiems vaistinius preparatus, dėl kurių vystosi hiponatremija (pvz., diuretikus, desmopresiną, karbamazepiną), natrio koncentracija serume turi būti tiriama prieš gydymą eslikarbazepino acetatu ir gydymo metu. Be to, natrio koncentraciją serume reikia nustatyti, jei pasireiškė klinikinių hiponatremijos požymių. Taip pat natrio koncentracija kraujyje turi būti nustatoma rutininių laboratorinių tyrimų metu. Jeigu atsiranda kliniškai reikšminga hiponatremija, eslikarbazepino acetato vartojimą reikia nutraukti.

## PR intervalas

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad eslikarbazepino acetatas pailgina PR intervalą. Reikia skirti atsargiai tam tikrų būklių pacientams (pvz., kurių žema tiroksino koncentracija, yra širdies laidumo sutrikimų) arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, galinčių pailginti PR.

## Inkstų veiklos sutrikimas

Reikia skirti atsargiai pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, ir dozę reikia nustatyti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kurių  $K_K < 30$  ml/min., skirti nerekomenduojama, nes duomenų nepakanka.

## Kepenų veiklos sutrikimas

Kadangi duomenų nedaug tiriant pacientus, sergančius lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, o farmakokinetikos ir klinikinių duomenų sunkiu kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nėra, eslikarbazepino acetatą reikia skirti atsargiai pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, o skirti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu, nerekomenduojama.

Zebinix geriamosios suspensijos sudėtyje yra metilparahidroksibenzoato (E218), kuris gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos, ir sulfitų, kurie retais atvejais gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų ir bronchų spazmą.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Eslikarbazepino acetatas daugiausiai verčiamas eslikarbazepinu, kurio didžiausia dalis pasišalina susidarant gliukuronidams. *In vitro* eslikarbazepinas yra silpnas CYP3A4 ir UDP-gliukuroniltransferazių induktorius. Nustatyta, kad *in vivo* eslikarbazepinas turi indukuojantį poveikį vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami metabolizuojant CYP3A4, metabolizmui (pvz. simvastatinas). Todėl, vartojant kartu su eslikarbazepino acetatu, gali reikėti didinti vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami metabolizuojant CYP3A4, dozę. *In vivo* eslikarbazepinas gali turėti indukuojantį poveikį vaistinių preparatų, kurie daugiausiai eliminuojami konjuguojant UDP gliukuroniltransferazėms, metabolizmui. Pradedant arba nutraukiant Zebinix vartojimą arba keičiant dozę gali reikėti 2–3 savaičių naujam fermentų aktyvumo lygiui pasiekti. Į šį uždelimą reikia atsižvelgti, jei Zebinix vartojamas prieš pradedant vartoti kitus vaistinius preparatus ar juos vartojant kartu su Zebinix, jei jų dozę dėl vartojimo kartu reikia koreguoti. Eslikarbazepinas slopinančiai veikia CYP2C19. Todėl gali pasireikšti sąveika, jei skiriamos didelės eslikarbazepino acetato dozės kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurie daugiausia metabolizuojami per CYP2C19 (pvz. fenitoinas).

## Sąveika su kitais antiepilepsiniais vaistiniaisiais preparatais

### *Karbamazepinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, vartoję 800 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su 400 mg karbamazepino du kartus per parą, rezultatai parodė vidutinišką eslikarbazepino aktyvaus metabolito ekspozicijos sumažėjimą 32%, greičiausiai sukeltą gliukuronizacijos aktyvinimo. Karbamazepino arba jo metabolito karbamazepino epoksido ekspozicijos pokyčių nenustatyta. Jei vartojama kartu su karbamazepinu, pagal individualų atsaką eslikarbazepino acetato dozę gali reikėti didinti. Pacientų tyrimų rezultatai parodė, kad s kiriant kartu su karbamazepinu padidėjo šių nepageidaujamų reakcijų rizika: diplopija, sutrikusi koordinacija ir galvos svaigimas. Negalima atmesti kitų specifinių nepageidaujamų reakcijų, kurios atsiranda kartu skiriant karbamazepiną ir eslikarbazepino acetatą, rizikos.

### *Fenitoinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su fenitoinu, rezultatai parodė vidutinišką eslikarbazepino aktyvaus metabolito ekspozicijos sumažėjimą 31–33%, greičiausiai sukeltą gliukuronizacijos aktyvinimo, bei vidutiniškai 31–35% fenitoino ekspozicijos padidėjimą, greičiausiai sukeltą CYP2C19 slopinimo. Pagal individualų atsaką eslikarbazepino acetato dozę gali reikėti didinti, o fenitoino dozę gali reikėti mažinti.

### *Lamotriginas*

Tiek eslikarbazepino, tiek lamotrigino pagrindinis metabolizmo kelias yra gliukuronizacija, todėl galima tikėtis šių vaistų sąveikos. Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato dozę kartą per parą, rezultatai parodė mažesnę nei vidutinę farmakokinetinę sąveiką (lamotrigino ekspozicija sumažėjo 15%) tarp eslikarbazepino acetato ir lamotrigino, todėl dozės koreguoti nereikia. Tačiau dėl individualių skirtumų poveikis kai kuriems asmenims gali būti kliniškai reikšmingas.

### *Topiramatas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki asmenys, vartoję 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su topiramatu, rezultatai neparodė reikšmingo eslikarbazepino ekspozicijos pasikeitimo, tačiau parodė topiramato ekspozicijos sumažėjimą 18 %, greičiausiai sukeltą sumažėjusio topiramato biologinio pasisavinimo. Dozės koreguoti nereikia.

### *Valproatas ir levetiracetamas*

III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo epilepsija sergantys suaugę pacientai, populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatai parodė, kad kartu vartojamas valproatas arba levetiracetamas nepakeitė eslikarbazepino ekspozicijos, bet tai nebuvo patvirtinta įprastiniais sąveikos tyrimais.

### *Okskarbazepinas*

Nerekomenduojama eslikarbazepino acetato vartoti kartu su okskarbazepinu, nes tai gali lemti per didelę aktyvių metabolitų ekspoziciją.

### Kiti vaistiniai preparatai

#### *Geriamieji kontraceptikai*

Tiriamoms moterims, vartojančioms kombinuotus geriamuosius kontraceptikus, eslikarbazepino acetato 1 200 mg dozės kartą per parą paskyrimas parodė vidutinišką levonorgestrelio ir etinilestradiolio sisteminės ekspozicijos sumažėjimą atitinkamai 37 % ir 42 %, greičiausiai sukeltą dėl CYP3A4 slopinimo. Todėl Zebinix vartojančios vaisingo amžiaus moterys turi naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui iki to mėnesinių ciklo pabaigos (žr. 4.6 skyrių).

#### *Simvastatinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, vartoję simvastatiną kartu su 800 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą, rezultatai parodė vidutinišką simvastatino ekspozicijos sumažėjimą 50 %, greičiausiai sukeltą CYP3A4 aktyvinimo. Vartojant kartu su eslikarbazepino acetatu, gali reikėti didinti simvastatino dozę.

#### *Rozuvastatinas*

Sveikiems tiriamiesiems vartojus šio preparato kartu su 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą, nustatytas vidutinis rozuvastatino sisteminės ekspozicijos sumažėjimas 36–39 %. Šio sumažėjimo

mechanizmas nežinomas, tačiau jį galėjo sukelti vien rozuvastatino nešiklių aktyvumo slopinimas arba kartu su jo metabolizmo indukcija. Kadangi santykis tarp ekspozicijos ir vaisto aktyvumo neaiškus, rekomenduojama stebėti atsaką į gydymą (pvz., cholesterolio kiekį).

#### *Varfarinas*

Vartojant 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą kartu su varfarinu, nustatytas mažas (23 %), tačiau statistiškai reikšmingas S-varfarino ekspozicijos sumažėjimas. Poveikio R-varfarino farmakokinetikai arba krešėjimui nebuvo. Tačiau dėl sąveikos skirtumų tarp individų pirmas savaites pradėjus arba baigus gydymą varfarinu kartu su eslikarbazepino acetatu reikia ypač atidžiai stebėti TNS.

#### *Digoksinas*

Tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, rezultatai neparodė, kad 1 200 mg eslikarbazepino acetato kartą per parą vartojimas veiktų digoksino farmakokinetiką; tai rodo, kad eslikarbazepino acetatas neveikia nešiklio P-glikoproteino.

#### *Monoamino oksidazių inhibitoriai (MAO inhibitoriai)*

Remiantis eslikarbazepino acetato struktūriniu panašumu į triciklius antidepresantus, teoriškai galima eslikarbazepino acetato ir MAO inhibitorių sąveika.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

#### Rizika, bendrai susijusi su epilepsija ir antiepilepsiniais vaistiniais preparatais

Buvo įrodyta, kad moterų, sergančių epilepsija, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, palikuonių įgimtų formavimosi ydų rizika yra nuo dviejų iki trijų kartų didesnė už bendrosios populiacijos maždaug 3 % dažnį. Dažniausiai pranešama apie kiškio lūpos, širdies ir kraujagyslių įgimtas formavimosi ydas ir nervinio vamzdelio defektus. Medicinos specialistai turi informuoti apie galimą riziką vaisiui, kurią kelia traukuliai ir antiepilepsinis gydymas, visas vaisingas moteris, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, ir ypač moteris, planuojančias pastoti, bei nėščias moteris. Reikia vengti staigiai nustraukti gydymą antiepilepsiniais vaistiniais preparatais (AEVP), nes tai gali išprovokuoti priepuolius, galinčius turėti sunkių pasekmių tiek moteriai, tiek vaisiui.

Pageidautina, kad kai tik įmanoma, būtų taikoma monoterapija gydant epilepsiją nėštumo metu, nes gydymas keliais AEVP gali būti susijęs su didesne įgimtų formavimosi ydų rizika nei taikant monoterapiją, priklausomai nuo susijusių AEVP.

Epilepsija sergančių moterų, kurioms taikomas antiepilepsinis gydymas, vaikams nustatyta nervų sistemos vystymosi sutrikimų. Duomenų apie tokią eslikarbazepino acetato vartojimo riziką nėra.

#### Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo eslikarbazepino acetatu metu. Tarp eslikarbazepino acetato ir geriamųjų kontraceptikų pasireiškia nepageidaujama sąveika, todėl gydymo metu ir paskui iki to mėnesinių ciklo pabaigos sustabdžius gydymą reikia naudoti kitą veiksmingą ir saugų kontracepcijos metodą. Vaisingoms moterims reikiai patarti naudoti kitus veiksmingus kontracepcijos metodus. Būtina naudoti bent vieną veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., intrauterinę priemonę) arba dvi papildomas kontracepcijos formas, įskaitant barjerinį metodą. Parenkant kontracepcijos metodą, kiekvienu atveju reikia įvertinti individualias aplinkybes, susijusias su konkrečia paciente.

#### Su eslikarbazepino acetatu susijusi rizika

Duomenų apie eslikarbazepino acetato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyriuje informaciją apie vaisingumą). Rizika žmonėms (įskaitant didžiąsias įgimtas formavimosi ydas, nervų sistemos vystymosi sutrikimus ir kitą toksinį poveikį reprodukcijai) nežinoma.

Eslikarbazepino acetato nėštumo metu vartoti negalima, nebent, atidžiai įvertinus kitus tinkamus gydymo

variantus, padaroma išvada, kad nauda bus didesnė už riziką.

Jei eslikarbazepino acetatą vartojančios moterys pastoja arba planuoja pastoti, Zebinix vartojimą reikia atidžiai dar kartą įvertinti. Reikia skirti mažiausias veiksmingas dozes ir visada, kai tik įmanoma, reikia rinktis monoterapiją bent pirmus tris nėštumo mėnesius. Pacientes reikia informuoti apie galimai padidėjusią apsigimimų riziką ir turi būti suteikta antenatalinio stebėjimo galimybė.

#### *Stebėjimas ir profilaktika*

Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai gali sukelti folio rūgšties trūkumą, galimą vaisiaus anomalijų priežastį. Prieš pastojant ir nėštumo metu rekomenduojama vartoti folio rūgšties papildą. Kadangi šio papildoma veiksmingumas neįrodytas, moterims, netgi papildomai vartojančioms folio rūgšties, galima pasiūlyti specialią antenatalinę diagnostiką.

#### *Naujagimiai*

Naujagimiams nustatyta kraujavimų, sukeltų antiepilepsinių vaistinių preparatų. Kaip atsargumo priemonė paskutines kelias nėštumo savaites nėščiajai ir naujagimiui profilaktiškai turi būti skirta vitamino K1.

#### Žindymas

Nežinoma, ar eslikarbazepino acetatas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad eslikarbazepino acetatas išsiskiria į gyvūnų pieną. Kadangi pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti, gydymo eslikarbazepino acetatu metu žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Duomenų apie eslikarbazepino acetato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė vaikungumo sutrikimą po eslikarbazepino acetato skyrimo (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Zebinix gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams, ypač gydymo pradžioje, gali pasireikšti galvos svaigimas, mieguistumas arba matymo sutrikimai. Todėl pacientus reikia informuoti, kad jų fiziniai ir (arba) psichiniai gebėjimai, reikalingi valdyti mechanizmus arba vairuoti, gali būti sutrikę, ir rekomenduoti to nedaryti tol, kol bus nustatyta, kad gebėjimai atlikti šiuos veiksmus nepaveikti.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Atliekant klinikinius tyrimus (papildomo gydymo ir monoterapijos), 2 434 pacientai, kuriems pasireiškė daliniai priepuoliai, buvo gydomi eslikarbazepino acetatu (1 983 suaugusieji ir 451 vaikas), ir 51 % šių pacientų pasireiškė nepageidaujamų reakcijų.

Paprastai nepageidaujamos reakcijos buvo silpnos arba vidutinio sunkumo ir daugiausia pasireiškė pirmomis gydymo eslikarbazepino acetatu savaitėmis.

Nustatyta Zebinix vartojimo rizika yra daugiausia klase pagrįstas, nuo dozės priklausomas nepageidaujamas poveikis. Placebu kontroliuojamuose papildomo gydymo tyrimuose dalyvavusiems epilepsija sergantiems suaugusiesiems ir veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamame monoterapijos tyrime, lyginant eslikarbazepino acetatą su kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepinu, dažniausiai nustatytos šios nepageidaujamos reakcijos: galvos svaigimas, mieguistumas, galvos skausmas ir pykinimas. Didžioji dalis nepageidaujamų reakcijų nustatyta < 3 % tiriamųjų bet kurioje gydymo grupėje.

Gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę (TEN) bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (žr. 4.4 skyrių).

#### Nepageidaujamų reakcijų išvardinimas lentelėje



Su eslikarbazepino acetatu susijusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu, pateikiamos lentelėje toliau.

Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis klasifikuojamas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnumo kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Su Zebinix susijusios gydymo metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu

<b>Organų sistemos klasė</b>	<b>Labai dažnas</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			Anemija	Trombocitopenija, leukopenija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			Padidėjęs jautrumas	
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>			Hipotiroidizmas	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		Hiponatremija, sumažėjęs apetitas	Elektrolitų disbalansas, dehidracija, hipochloremija	Į sutrikusią antidiurezinio hormono (ADH) sekreciją panašus sindromas su letargijos, pykinimo, svaigulio, sumažėjusio serumo (kraujo) osmoliariškumo, vėmimo, galvos skausmo, sumišimo būsenos požymiais ir simptomais arba kitais neurologiniais požymiais ir simptomais.

<b>Psichikos sutrikimai</b>		Nemiga	Psichozinis sutrikimas, apatija, depresija, nervingumas, susijaudinimas, dirglumas, dėmesio stokos arba hiperaktyvumo sutrikimas, sumišimo būseną, nuotaikos svyravimai, verkimas, psichomotorinis atsilikimas, nerimas	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos svaigimas, somnolencija	Galvos skausmas, dėmesio sutrikimas, drebulys, ataksija, pusiausvyros sutrikimas	Koordinacijos sutrikimas, atminties sutrikimas, amnezija, hipersomnija, sedacija, afazija, dizestezija, distonija, letargija, parosmija, smegenėlių sindromas, konvulsijos, periferinė neuropatija, nistagmas, kalbos sutrikimas, dizartrija, deginimo pojūtis, parestezija, migrena	
<b>Akių sutrikimai</b>		Diplopija, neryškus matymas	Regos sutrikimas, oscilopsija, binokulinio akies judesio sutrikimas, akies hiperemija	
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>		Galvos svaigimas (vertigo)	Hipoakuzija, spengimas ausyse	
<b>Širdies sutrikimai</b>			Palpitacijos, bradikardija	

<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>			Hipertenzija (įskaitant hipertenzinę krizę), hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, paraudimas, periferinis šaltumas	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>			Kraujavimas iš nosies, krūtinės skausmas	
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		Pykinimas, vėmimas, viduriavimas	Vidurių užkietėjimas, dispepsija, gastritas, pilvo skausmas, burnos sausmė, diskomforto jausmas pilve, pilvo pūtimas, gingivitas, melena, danties skausmas	Pankreatitas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>			Kepenų sutrikimai	
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		Bėrimas	Alopecija, odos sausmė, hiperhidrozė, eritema, odos sutrikimai, niežulys, alerginis dermatitas	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), angioneurozinė edema, dilgėlinė
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>			Mialgija, kaulų metabolizmo sutrikimas, raumenų silpnumas, galūnių skausmas	
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			Šlapimo takų infekcija	

<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		Nuovargis, eisenos sutrikimas, astenija	Negalavimas, šaltkrėtis, periferinė edema	
<b>Tyrimai</b>		Padidėjęs kūno svoris	Sumažėjęs kraujospūdis, kūno svorio netekimas, padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs kraujo natrio kiekis, sumažėjęs kraujo chlorido kiekis, padidėjęs osteokalcino kiekis, sumažėjęs hematokrito kiekis, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje	
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>			Vaisto toksinis poveikis, nukritimas, terminis nudegimas	

#### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Akių ir nervų sistemos sutrikimai*

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, vartojusiems karbamazepiną kartu su eslikarbazepino acetatu, diplopija (11,4 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 2,4 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino), koordinacijos sutrikimas (6,7 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 2,7 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino) ir galvos svaigimas (30,0 % tiriamųjų, kartu vartojusių karbamazepiną, 11,5 % tiriamųjų, kartu nevartojusių karbamazepino), žr. 4.5 skyrių.

##### *PR intervalas*

Eslikarbazepino acetato vartojimas susijęs su PR intervalo pailgėjimu. Gali atsirasti nepageidaujamų reakcijų, susijusių su PR intervalo pailgėjimu (pvz., AV blokada, sinkopė, bradikardija).

##### *Su vaistinio preparato grupe susijusios nepageidaujamos reakcijos*

Retos šalutinės reakcijos, pvz., kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, anafilaksinės reakcijos, sisteminė raudonoji vilkligė ar sunkios širdies aritmijos nepasireiškė epilepsijos gydymo su eslikarbazepino acetatu placebo kontroliuojamų tyrimų metu. Tačiau jis buvo nustatytas vartojant okskarbazepiną. Todėl jų pasireiškimo po gydymo eslikarbazepino acetatu negalima atmesti.

Gauta pranešimų, kad pacientams, kurie ilgą laiką buvo gydyti struktūriškai panašiais vaistais nuo epilepsijos karbamazepinu ir okskarbazepinu, pasireiškė kaulų mineralinio tankio sumažėjimas, osteopenija, osteoporozė ir lūžiai. Mechanizmas, kuriuo veikiamas kaulų metabolizmas, nebuvo nustatytas.

## Vaikų populiacija

Placebu kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai nuo 2 iki 18 metų, kuriems pasireiškė daliniai priepuoliai (238 pacientai gydyti eslikarbazepino acetatu ir 189 placebo), 35,7 % eslikarbazepino acetatu gydytų pacientų ir 19 % placebo gydytų pacientų pasireiškė nepageidaujamos reakcijos.

Eslikarbazepino acetatu gydytoje grupėje dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo diplopija (5,0 %), somnolencija (8,0 %) ir vėmimas (4,6 %).

Eslikarbazepino acetato sukeltų nepageidaujamų reakcijų pobūdis visose amžiaus grupėse iš esmės buvo panašus. Nuo 6 iki 11 metų amžiaus grupėje dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daugiau kaip dviems eslikarbazepino acetatu gydytiems pacientams, buvo diplopija (9,5 %), mieguistumas (7,4 %), galvos svaigimas (6,3 %), konvulsijos (6,3 %) ir pykinimas (3,2 %); nuo 12 iki 18 metų amžiaus grupėje – mieguistumas (7,4 %), vėmimas (4,2 %), diplopija (3,2 %) ir nuovargis (3,2 %). Zebinix saugumas 6 metų ir jaunesniems vaikams dar neištirtas.

Eslikarbazepino acetato saugumo savybių duomenys suaugusiems pacientams ir vaikams iš esmės buvo panašūs, išskyrus sujaudinimą (dažni, 1,3 %) ir pilvo skausmą (dažni, 2,1 %), kurie dažniau pasireiškė vaikams nei suaugusiesiems. Galvos svaigimas; somnolencija; galvos svaigulys (*vertigo*); astenija; eisenos sutrikimas; tremoras; ataksija; pusiausvyros sutrikimas; neryškus matymas; viduriavimas; bėrimas ir hiponatremija rečiau pasireiškė vaikams nei suaugusiesiems. Alerginis dermatitas (nedažni, 0,8 %) nustatytas tik vaikų populiacijai.

Vaikų populiacijoje ilgalaikio saugumo duomenys, gauti III fazės tyrimo atvirojo tęstinio gydymo laikotarpių metu, atitiko žinomus šio vaistinio preparato saugumo duomenis, o nauji duomenys abejonių dėl saugumo nekėlė.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Simptomai, pastebėti perdozavus eslikarbazepino acetato, daugiausiai yra susiję su centrinės nervų sistemos simptomais (pvz., visų tipų traukuliais, epilepsine būkle) ir širdies sutrikimais (pvz., širdies aritmija). Nėra žinomas specifinis antidotas. Turi būti skiriamas tinkamas simptominis ir palaikomasis gydymas. Jeigu reikia, eslikarbazepino acetato metabolitai gali būti sėkmingai pašalinti hemodialize (žr. 5.2 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiepilepsiniai vaistai, karboksamido dariniai, ATC kodas – N03AF04

#### Veikimo mechanizmas

Tikslus eslikarbazepino acetato veikimo mechanizmas nežinomas. Tačiau *in vitro* atlikti elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad tiek eslikarbazepino acetatas, tiek jo metabolitai stabilizuoja inaktyvintus įtampos reguliuojamus natrio kanalus, neleidžia jiems vėl aktyvintis ir taip užkerta kelią pasikartojančiam impulsų sklidimui neuronuose.

#### Farmakodinaminis poveikis

Eslikarbazepino acetatas ir jo aktyvūs metabolitai neklinikinuose modeliuose neleido atsirasti traukuliams, tai rodytų prieštraukulinį poveikį žmonėms. Žmogaus organizme eslikarbazepino acetato farmakologinis aktyvumas daugiausiai pasireiškia per aktyvų metabolitą eslikarbazepiną.

### Klinikinis veiksmingumas

#### *Suaugusiųjų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomo gydymo veiksmingumas buvo parodytas keturių III fazės dvigubai aklų placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1 703 atsitiktinių imčių būdu atrinkti suaugę pacientai, kuriems pasireiškė dalinai gydymui atspari epilepsija ir kuriems kartu buvo skirta nuo vieno iki trijų antiepilepsinių vaistinių preparatų. Šiuose tyrimuose nebuvo galima kartu skirti okskarbazepino ir felbamato. Eslikarbazepino acetatas buvo tirtas skiriant 400 mg (tik tyrimuose -301 ir -302), 800 mg ir 1 200 mg dozes kartą per parą. Eslikarbazepino acetato 800 mg kartą per parą ir 1 200 mg kartą per parą dozės buvo žymiai veiksmingesnės nei placebo ir sumažino traukulių dažnį per 12 palaikomojo gydymo periodo savaitių. Asmenų, kuriems traukulių dažnis sumažėjo  $\geq 50\%$  (į analizę įtraukti 1 581 asmens duomenys) III fazės tyrimų metu procentinė dalis kartą per parą vartojant placebo buvo 19,3 %, 400 mg eslikarbazepino acetato – 20,8 %, 800 mg eslikarbazepino acetato – 30,5 % ir 1 200 mg eslikarbazepino acetato – 35,3 %.

Eslikarbazepino acetato, skiriamo monoterapija, veiksmingumas buvo tiriamas dvigubai aklame veikliuoju vaistiniu preparatu (kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepinu) kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 815 atsitiktinių imčių būdu atrinktų suaugusių pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuoti daliniai priepuoliai. Eslikarbazepino acetatas buvo tiriamas skiriant 800 mg, 1 200 mg ir 1 600 mg kartą per parą dozes. Veikliojo lyginamojo vaistinio preparato – kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino – dozės buvo po 200 mg, 400 mg ir 600 mg, vartojamos du kartus per parą. Visi tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti mažiausią dozę ir tik tuomet, jeigu pasireiškė priepuolis, dozė tiriamiesiems turėjo būti padidinta iki kito artimiausio stiprumo. 401 iš 815 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų buvo gydomas kartą per parą vartojama eslikarbazepino acetato doze [271 pacientas (67,6 %) toliau vartojo 800 mg dozę, 70 pacientų (17,5 %) toliau vartojo 1 200 mg dozę ir 60 pacientų (15,0 %) buvo gydomi 1 600 mg doze]. Atliekant pagrindinę veiksmingumo duomenų analizę, kurioje iškritę iš tyrimo tiriamieji buvo laikomi nereagavusiais į gydymą, priepuolių nepatyrusių kategorijai buvo priskirti 71,1 % tiriamųjų eslikarbazepino acetato grupėje ir 75,6 % pacientų kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupėje 26 savaitių trukmės vertinimo laikotarpiu (vidutinis rizikos skirtumas -4,28 %, 95 % pasikliautinis intervalas: [-10,30; 1,74]). Gydymo poveikis, nustatytas 26 savaitių trukmės vertinimo laikotarpiu, išliko 1 gydymo metus, o 64,7 % eslikarbazepino acetato grupės tiriamųjų ir 70,3 % kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupės tiriamųjų buvo priskirti priepuolių nepatyrusių kategorijai (vidutinis rizikos skirtumas -5,46 %, 95 % pasikliautinis intervalas: [-11,88; 0,97]). Atliekant nesėkmingo gydymo (priepuolių rizikos) analizę, remiantis laiko iki reiškinio pasireiškimo analize (Kaplano-Mejerio analize ir Kokso regresija), Kaplano-Mejerio metodu apskaičiuotos priepuolių pasikartojimo rizikos įverčiai vertinimo laikotarpio pabaigoje buvo 0,06 vartojant karbamazepino ir 0,12 vartojant eslikarbazepino acetato, o iki 1 metų pabaigos, esant papildomai padidėjusiai rizikai, – 0,11 vartojant karbamazepino ir 0,19 vartojant eslikarbazepino acetato ( $p = 0,0002$ ).

Po 1 metų tikimybė, kad tiriamieji nutrauks dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo arba dėl nepakankamo veiksmingumo buvo 0,26 eslikarbazepino acetato grupėje ir 0,21 kontroliuojamo atpalaidavimo karbamazepino grupėje.

Eslikarbazepino acetato, pereinant prie monoterapijos, veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 2 dvigubai aklius, atsitiktinių imčių, kontroliuojamus tyrimus, kuriuose dalyvavo 365 suaugę pacientai, kuriems pasireiškė dalinių priepuolių. Eslikarbazepino acetatas buvo tiriamas skiriant 1 200 mg ir 1 600 mg dozes kartą per parą. Priepuolių nebuvimo dažnis viso 10 savaitių trukmės monoterapijos laikotarpiu buvo atitinkamai 7,6 % (vartojusiesiems 1 600 mg doze) ir 8,3 % (vartojusiesiems 1 200 mg doze) viename tyrime bei 10,0 % (1 600 mg) ir 7,4 % (1 200 mg) kitame tyrime.

#### *Senyvų pacientų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomos priemonės gydyti dalinius traukulius senyvo amžiaus pacientams saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami viename nekontroliuojamame 26 savaitių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 72 senyvo amžiaus tiriamieji (65 metų ir vyresni). Duomenys rodo, kad nepageidaujamų

reakcijų dažnis šioje populiacijoje (65,3 %) buvo panašus į dažnį bendrojoje populiacijoje, dalyvavusioje dvigubai koduotuose epilepsijos tyrimuose (66,8 %). Dažniausios atskiros nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (12,5 % tiriamųjų), mieguistumas (9,7 %), nuovargis, konvulsijos ir hiponatremija (visi po 8,3 %), nazofaringitas (6,9 %) bei viršutinių kvėpavimo takų infekcija (5,6 %). Iš viso 50 iš tyrimą pradėjusių 72 tiriamųjų užbaigė 26 savaičių trukmės gydymo laikotarpį, o tai atitinka 69,4 % tyrimą baigusiuoju santykį (informaciją apie vartojimą senyvo amžiaus žmonėms žr. 4.2 skyriuje). Duomenų apie monoterapijos režimo skyrimą senyvų pacientų populiacijai nepakanka. Monoterapijos tyrimo metu eslikarbazepino acetatu buvo gydomi tik nedaugelis vyresnių kaip 65 metų tiriamųjų (N = 27).

### *Vaikų populiacija*

Eslikarbazepino acetato kaip papildomos priemonės vaikų daliniams traukuliams gydyti veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami viename II fazės tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 6 iki 16 metų (N = 123), ir viename III fazės tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 2 iki 18 metų (N = 304). Abu tyrimai buvo dvigubai koduoti ir placebo kontroliuojami, palaikomas gydymas buvo skiriamas atitinkamai 8 savaites (tyrimas 208) ir 12 savaičių (tyrimas 305). Tyrimą 208 sudarė 2 papildomi tolesni ilgalaikio atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiai (1 metų trukmės laikotarpis – II dalyje ir 2 metų – III dalyje), o tyrimą 305 sudarė 4 tolesni ilgalaikio atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiai (1 metų trukmės laikotarpiai – II, III ir IV dalyse bei 2 metų – V dalyje). Eslikarbazepino acetatas buvo tirtas skiriant 20 mg/kg ir 30 mg/kg per parą dozes, iki didžiausios 1 200 mg dozės. Tikslinė dozė buvo 30 mg/kg per parą tyrimo 208 metu ir 20 mg/kg per parą tyrimo 305 metu. Dozes buvo galima koreguoti atsižvelgiant į toleravimą ir atsaką į gydymą.

II fazės tyrimo dvigubai koduotu laikotarpiu veiksmingumo įvertinimas buvo antrinis tikslas. Mažiausių kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo iki palaikomojo gydymo periodo buvo reikšmingai ( $p < 0,001$ ) didesnis vartojant eslikarbazepino acetatą (-34,8 %) nei vartojant placebo (-13,8 %). Keturiasdešimt du pacientai (50,6 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 10 pacientų (25,0 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą (standartizuoto traukulių dažnio sumažėjimas  $\geq 50$  %), ir šis skirtumas yra reikšmingas ( $p = 0,009$ ).

III fazės tyrimo dvigubai koduotu laikotarpiu mažiausių kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas vartojant eslikarbazepino acetatą (-18,1 %, plg. su pradine verte) skyrėsi nuo nustatyto vartojant placebo (-8,6 %, plg. su pradine verte), tačiau nebuvo statistškai reikšmingas ( $p = 0,2490$ ). Keturiasdešimt vienas pacientas (30,6 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 40 pacientų (31,0 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą (standartizuoto traukulių dažnio sumažėjimas  $\geq 50$  %), ir šis skirtumas nėra reikšmingas ( $p = 0,9017$ ). Buvo atliktos III fazės tyrimo *post-hoc* pogrupių analizės pagal amžiaus sluoksnius ir vyresniems kaip 6 metų pacientams, taip pat pagal dozę. Vyresnių kaip 6 metų vaikų amžiaus pogrupyje 36 pacientai (35,0 %) eslikarbazepino acetato grupėje, palyginti su 29 pacientais (30,2 %) placebo grupėje, reagavo į gydymą ( $p = 0,4759$ ), ir mažiausių kvadratų metodu nustatytas standartizuoto traukulių dažnio vidutinis sumažėjimas buvo didesnis eslikarbazepino acetato grupėje nei placebo grupėje (-24,4 %, plg. su -10,5 %), tačiau 13,9 % skirtumas nebuvo statistškai reikšmingas ( $p = 0,1040$ ). Tyrimo 305 metu iš viso 39 % pacientų dozė buvo didinama iki didžiausios galimos dozės (30 mg/kg per parą). Iš jų, neįtraukiant 6 metų ir jaunesnių pacientų, į gydymą reagavo, atitinkamai, 14 (48,3 %) ir 11 (30,6 %) pacientų eslikarbazepino acetato ir placebo grupėje ( $p = 0,1514$ ). Nors šių *post-hoc* pogrupių analizės nėra pakankamai patikimos, duomenys rodo nuo amžiaus ir dozės priklausomą poveikio dydžio didėjimą.

III fazės tyrimo tolesnio 1 metų trukmės atvirojo tęstinio gydymo laikotarpio (II dalies) metu (ITT grupė N = 225) bendras teigiamo atsako į gydymą dažnis buvo nuo 46,7 % (tolygiai didėjo nuo 44,9 % (1-4 savaitėmis) iki 57,5 % (> 40 savaitę)). Bendra standartizuoto priepuolių dažnio mediana buvo 6,1 (sumažėjo nuo 7,0 (1-4 savaitėmis) iki 4,0 (> 40 savaitę), tai sąlygojo santykinį pokytį, kurio mediana, palyginti su pradiniu laikotarpiu, buvo -46,7 %). Santykinio pokyčio mediana buvo didesnė anksčiau placebo vartojusių grupėje (-51,4 %) nei anksčiau ESL vartojusių grupėje (-40,4 %). Pacientų, kurių būklė pasunkėjo (rodmenys padidėjo  $\geq 25$  %), palyginti su pradiniu laikotarpiu, dalis buvo 14,2 %.

Tolesnių 3 atvirojo tęstinio gydymo laikotarpių metu (ITT grupė N = 148) bendras teigiamo atsako į gydymą dažnis buvo 26,6 %, palyginti su pradiniu laikotarpio III–V dalimis (t. y., II dalies 4 paskutines savaites). Bendra standartizuoto priepuolių dažnio mediana buvo 2,4 (tai sąlygojo santykinį pokytį, kurio mediana, palyginti su pradiniu laikotarpio III–V dalimis, buvo -22,9 %). Bendro santykinio sumažėjimo mediana

I dalyje buvo didesnė pacientams, gydytiems ESL (-25,8 %) nei placebo vartojusiems pacientams (-16,4 %). Pacientų, kurių būklė pasunkėjo (rodmenys padidėjo  $\geq 25$  %), palyginti su pradinio laikotarpio III-V dalimis, bendroji dalis buvo 25,7 %.

152 iš 183 pacientų, kurie dalyvavo tyrimo I ir II dalyse iki pabaigos, buvo įtraukti į III dalį. Iš jų 65 pacientams buvo paskirta vartoti ESL ir 87 pacientams buvo paskirta vartoti placebą tyrimo dvigubai koduotos dalies metu. 14 pacientų (9,2 %) buvo taikomas atvirasis gydymas ESL iki V dalies pabaigos. Dažniausia pasitraukimo iš bet kurios tyrimo dalies priežastis buvo užsakovo nurodymas (30 pacientų – III dalyje [19,7 %, pacientų, įtrauktų į III dalį], 9 pacientai – IV dalyje [9,6 %, pacientų, įtrauktų į IV dalį] ir 43 pacientai – V dalyje [64,2 % pacientų, įtrauktų į V dalį]).

Atsižvelgiant į atvirųjų nekontroliuojamųjų duomenų trūkumus, ilgalaikis atsakas į eslikarbazepino acetatą tyrimo atvirosiose dalyse apskritai išliko.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zebinix tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant epilepsiją su daliniais priepuoliais (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

Eslikarbazepino acetatas yra daugiausiai verčiamas eslikarbazepinu. Išgerto eslikarbazepino acetato lygis plazmoje paprastai išlieka žemiau kiekybinės aptikimo ribos. Eslikarbazepino  $C_{max}$  pasiekama praėjus nuo 2 iki 3 val. po dozės vartojimo ( $t_{max}$ ). Eslikarbazepino acetato biologinis prieinamumas gali būti laikomas dideliu, nes į šlapimą patenka atitinkamai daugiau nei 90 % dozės metabolitų.

### Pasiskirstymas

Eslikarbazepinas gana silpnai (< 40 %) jungiasi prie plazmos baltymų ir tai nepriklauso nuo jo koncentracijos. *In vitro* tyrimų duomenys parodė, kad jungimasis prie plazmos baltymų nebuvo reikšmingai veikiamas vartojamo varfarino, diazepam, digoksino, fenitoino ir tolbutamido. Varfarino, diazepam, fenitoino ir tolbutamido jungimasis nebuvo reikšmingai veikiamas vartojamo eslikarbazepino.

### Biotransformacija

Eslikarbazepino acetatas greitai ir ekstensyviai biotransformuojamas į svarbiausią aktyvų metabolitą eslikarbazepiną per hidrolizinį pirmojo prasiskverbimo per kepenis (*first-pass*) metabolizmą. Nuolatinė koncentracija plazmoje pasiekama po 4 ar 5 parų vartojant dozę kartą per parą, atitinkamai veiksmingas pusinės eliminacijos laikas yra 20–24 val. Tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki asmenys ir epilepsija sergantys suaugę pacientai, duomenimis, nustatytas eslikarbazepino pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai 10–20 val. ir 13–20 val. Plazmoje yra nedaug aktyvių metabolitų – R-likarbazepino ir okskarbazepino, taip pat eslikarbazepino acetato gliukorono rūgšties konjugatų, eslikarbazepino, R-likarbazepino ir okskarbazepino.

Eslikarbazepino acetatas neveikia savo metabolizmo arba klirenso.

Eslikarbazepinas yra silpnas CYP3A4 induktorius ir turi slopinančių savybių CYP2C19 atžvilgiu (kaip nurodyta 4.5 skyriuje).

Tyrimų su eslikarbazepinu ir šviežiais žmogaus hepatocitais metu stebėta nedidelis indukcinis poveikis UGT1A1, kuris veikiamas gliukurizacijos.

### Eliminacija

Daugiausiai eslikarbazepino acetato metabolitai iš sisteminės apykaitos išsiskiria per inkstus nepakitusiomis ir gliukuronidu konjuguotomis formomis. Bendrai eslikarbazepinas ir jo gliukuronidai atitinka daugiau nei



90 % visų su šlapimu šalinamų metabolitų, apytiksliai du trečdaliai iš jų yra nepakitusios formos ir vienas trečdalis kaip gliukuronidų konjugatas.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika yra tiesinė ir priklausoma nuo dozės skiriant 400–1 200 mg tiek sveikiems tiriamiesiems, tiek pacientams.

### Senyvo amžiaus (vyresni nei 65 metų) pacientai

Eslikarbazepino acetato farmakokinetinis pobūdis yra toks pat senyvo amžiaus pacientams, kurių kreatinino klirensas yra > 60 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

### Inkstų nepakankamumas

Daugiausia eslikarbazepino acetato metabolitai iš sisteminės apykaitos išsiskiria per inkstus. Tyrimų, kuriuose dalyvavo vidutinio sunkumo ir sunkiu inkstų nepakankamu sergantys suaugę pacientai, duomenys parodė, kad klirensas priklauso nuo inkstų funkcijos. Gydant Zebinix rekomenduojama koreguoti dozę tiems suaugusiems pacientams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams, kurių kreatinino klirensas yra < 60 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

Vaikams nuo 2 iki 6 metų eslikarbazepino acetato vartoti nerekomenduojama. Šiame amžiuje dar nebūna galutinai susiformavęs tikrasis eliminacijos proceso aktyvumas.

Hemodializė pašalina iš plazmos eslikarbazepino acetato metabolitus.

### Kepenų nepakankamumas

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika ir metabolizmas buvo įvertinti paskyrus kartotines dozes per burną sveikiems tiriamiesiems ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams. Vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas neturėjo poveikio eslikarbazepino acetato farmakokinetikai. Dozės nereikia koreguoti pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu (žr. 4.2 skyrių).

Eslikarbazepino acetato farmakokinetika nevertinta pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu.

### Lytis

Tyrimai, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji ir pacientai, parodė, kad eslikarbazepino acetato farmakokinetika nepriklauso nuo lyties.

### ***Vaikų populiacija***

Panašiai kaip ir suaugusiesiems, eslikarbazepino acetatas yra ekstensyviai verčiamas eslikarbazepinu. Išgerto eslikarbazepino acetato koncentracija plazmoje paprastai išlieka žemiau kiekybinės aptikimo ribos.

Eslikarbazepino  $C_{max}$  pasiekiamas praėjus nuo 2 iki 3 val. po dozės vartojimo ( $t_{max}$ ). Nustatyta, kad kūno svoris turi įtakos pasiskirstymo tūriui ir klirensui. Be to, negalima atmesti amžiaus, nepriklausomai nuo svorio, įtakos eslikarbazepino acetato klirensui, ypač jauniausio (2-6 metų) amžiaus pogrupyje.

### 6 metų ir jaunesni vaikai

Populiacijos farmakokinetika rodo, kad vaikų nuo 2 iki 6 metų pogrupiui reikia skirti 27,5 mg/kg per parą ir 40 mg/kg per parą dozes, kad būtų pasiekta ekspozicija, atitinkanti gydomąsias 20 mg/kg ir 30 mg/kg per parą dozes vyresniems kaip 6 metų vaikams.

## Vyresni kaip 6 metų vaikai

Populiacijos farmakokinetika rodo, kad panaši eslikarbazepino ekspozicija nustatoma, atitinkamai vyresniems kaip 6 metų vaikams vartojant nuo 20 mg/kg iki 30 mg/kg per parą ir suaugusiesiems vartojant 800 mg bei 1 200 mg eslikarbazepino acetato dozes kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tyrimų, atliktų su gyvūnais, metu nepageidaujamos reakcijos pasireiškė esant ekspozicijai, kuri buvo reikšmingai mažesnė už klinikinę eslikarbazepino (pagrindinio ir farmakologiškai aktyvaus eslikarbazepino acetato metabolito) ekspoziciją. Todėl saugios ribos nebuvo nustatytos remiantis ekspozicijos lygio palyginimais.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis stebėtas toksinis poveikis inkstams siejamas su šiais rūšiai būdingos spontaniškos lėtinės progresuojančios nefropatijos paūmėjimu, tačiau tyrimuose su pelėmis arba šunimis toks poveikis nestebėtas.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis stebėta kepenų centrinių skilčių hipertrofija, o kancerogeniškumo tyrimuose su pelėmis stebėtas didesnis kepenų auglių dažnis; šie radiniai siejami su kepenų mikrosomų fermentų indukcija, tačiau šis poveikis nestebėtas pacientams, vartojusiems eslikarbazepino acetatą.

#### Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Kartotinių dozių tyrimuose su šunų jaunikliais toksiškumo duomenys buvo panašūs į gautuosius tyrimų su suaugusiais gyvūnais metu. 10 mėnesių trukmės tyrime jaunoms gyvūnų patelėms, kurioms buvo duodamos didelės dozės, esant mažesnei už klinikinę eslikarbazepino ekspozicijai vaikams, nustatyti sumažėję kaulų mineralinis tankis, kaulų srities ir (arba) kaulų mineralinis tankis juosmeninėje stuburo ir (arba) šlaunikaulio srityse.

Genotoksiškumo tyrimų su eslikarbazepino acetatu duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkių patelėms nustatytas vaikingumo sutrikimas; poveikio pelių vaikingumui tyrimo metu nustatytas sumažėjęs implantacijų dažnis ir gyvų embrionų skaičius taip pat gali rodyti poveikį patelių vaikingumui, tačiau gentonkūnių kiekis neištirtas. Eslikarbazepino acetatas neturėjo teratogeninio poveikio žiurkėms ar triušiams, tačiau sukėlė skeleto apsigimimų pelėms. Toksinio poveikio embrionams tyrimų su pelėmis, žiurkėmis ir triušiais metu duodant patelėms toksiškas dozes, nustatytas uždelstas kaulėjimas, sumažėjęs vaisiaus svoris, padidėjęs nedidelių skeleto ir vidaus organų apsigimimų dažnis. Pelių ir žiurkių perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimų metu nustatytas uždelstas F1 kartos lytinis vystymasis.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Ksantano guma (E415)

Makrogolio 100 stearatas

Metilparahidroksibenzoatas (E218)

Sacharino natrio druska (E954)

Dirbtinė kvapioji medžiaga *Tutti-Frutti* (sudėtyje yra maltodekstrino, propilenglikolio, natūralios ir dirbtinės kvapiosios medžiagos bei gumiarabiko (E414))

Maskuojamoji kvapioji medžiaga (sudėtyje yra propilenglikolio, vandens ir natūralios bei dirbtinės kvapiosios medžiagos)

Išgrynintas vanduo

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

Pirmą kartą atidaryto: 2 mėnesiai

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

200 ml geriamosios suspensijos gintaro spalvos buteliukai su DTPEvaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kartono dėžuteje. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 10 ml polipropilėninis graduotas švirkštas su 0,2 ml padalomis ir kopolimerinis įstumiamasis buteliuko adapteris.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, SA  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado - Portugalija  
Tel. +351 22 986 61 00  
Faksas +351 22 986 61 99  
El. paštas info@bial.com

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/024

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. balandžio 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. sausio 22 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbu (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

20 arba 60 tablečių dėžutė

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 200 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg eslikarbazepino acetato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

20 tablečių  
60 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/021 20 tablečių - PVC / ALU lizdinė plokštelė  
EU/1/09/514/022 60 tablečių - PVC / ALU lizdinė plokštelė

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zebinix 200 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.  
(tik ant išorinės pakuotės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:  
(tik ant išorinės pakuotės)

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**

**PVC / ALU lizdinė plokštelė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 200 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

BIAL

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****DTPE buteliukų dėžutė ir 60 tablečių DTPE buteliukuose****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 200 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg eslikarbazepino acetato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/023

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zebinix 200 mg

(tik ant išorinės pakuotės)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.  
(tik ant išorinės pakuotės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

(tik ant išorinės pakuotės)

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

7, 14 arba 28 tablečių dėžutė

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 400 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 400 mg eslikarbazepino acetato.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 tabletės  
14 tablečių  
28 tabletės

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/001 7 tabletės - ALU / ALU lizdinė plokštelė  
EU/1/09/514/002 14 tablečių - ALU / ALU lizdinė plokštelė  
EU/1/09/514/003 28 tabletės - ALU / ALU lizdinė plokštelė  
EU/1/09/514/004 7 tabletės - PVC / ALU lizdinė plokštelė  
EU/1/09/514/005 14 tablečių - PVC / ALU lizdinė plokštelė  
EU/1/09/514/006 28 tabletės - PVC / ALU lizdinė plokštelė

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zebinix 400 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.  
(tik ant išorinės pakuotės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:  
(tik ant išorinės pakuotės)

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**

ALU / ALU lizdinė plokštelė  
PVC / ALU lizdinė plokštelė

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 400 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

BIAL

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

30 arba 60 tablečių dėžutė

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 600 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 600 mg eslikarbazepino acetato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 tablečių  
60 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/007 30 tablečių - ALU / ALU lizdinė plokštelė  
EU/1/09/514/008 60 tablečių - ALU / ALU lizdinė plokštelė  
EU/1/09/514/009 30 tablečių - PVC / ALU lizdinė plokštelė  
EU/1/09/514/010 60 tablečių - PVC / ALU lizdinė plokštelė

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zebinix 600 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.  
(tik ant išorinės pakuotės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:  
(tik ant išorinės pakuotės)

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**

ALU / ALU lizdinė plokštelė  
PVC / ALU lizdinė plokštelė

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 600 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

BIAL

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****DTPE buteliukų dėžutė ir 90 tablečių DTPE buteliukuose****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 600 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 600 mg eslikarbazepino acetato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/011

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zebinix 600 mg

(tik ant išorinės pakuotės)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.  
(tik ant išorinės pakuotės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

(tik ant išorinės pakuotės)

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

20, 30, 60 arba 90 tablečių dėžutė

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 800 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 800 mg eslikarbazepino acetato.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

20 tablečių  
30 tablečių  
60 tablečių  
90 tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zebinix 800 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.  
(tik ant išorinės pakuotės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:  
(tik ant išorinės pakuotės)

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**

ALU / ALU lizdinė plokštelė  
PVC / ALU lizdinė plokštelė

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 800 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

BIAL

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****DTPE buteliukų dėžutė ir 90 tablečių DTPE buteliukuose****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 800 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 800 mg eslikarbazepino acetato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/020

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zebinix 800 mg

(tik ant išorinės pakuotės)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.  
(tik ant išorinės pakuotės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

(tik ant išorinės pakuotės)

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Išorinė kartono dėžutė sudėtinei pakuotei (įskaitant mėlynąjį langelį)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 800 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 800 mg eslikarbazepino acetato.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 180 (2 pakuotės po 90) tablečių.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/025-026

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zebinix 800 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.  
(tik ant išorinės pakuotės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

(tik ant išorinės pakuotės)

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Tarpinė kartono dėžutė sudėtinei pakuotei (be mėlynojo langelio)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zebinix 800 mg tabletės  
Eslikarbazepino acetatas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 800 mg eslikarbazepino acetato.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai nebus parduodama.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/025-026

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zebinix 800 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.  
(tik ant išorinės pakuotės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

(tik ant išorinės pakuotės)

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė / buteliukas

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zebinix 50 mg/ml geriamoji suspensija  
Eslikarbazepino acetatas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml geriamosios suspensijos yra 50 mg eslikarbazepino acetato.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra metilparahidroksibenzoato (E218) ir sulfitų  
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

geriamoji suspensija

200 ml buteliukas  
geriamoji suspensija (10 ml) (tik ant išorinės pakuotės)

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.  
Prieš vartodami sukratykite.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki  
Pirmą kartą atidarytą geriamąją suspensiją galima vartoti ne ilgiau kaip 2 mėnesius  
Atidarymo data: ---/---/---

### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/514/024

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zebinix 50 mg/ml

(tik ant išorinės pakuotės)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.  
(tik ant išorinės pakuotės)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

(tik ant išorinės pakuotės)

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Zebinix 200 mg tabletės

Eslikarbazepino acetatas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti arba savo vaikui duodami vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zebinix ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zebinix
3. Kaip vartoti Zebinix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zebinix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Zebinix ir kam jis vartojamas

Zebinix sudėtyje yra veikliosios medžiagos eslikarbazepino acetato.

Zebinix priklauso grupei vaistų, kurie vadinami priešepilepsiniais ir kurie naudojami gydant epilepsiją – būklę, kurios metu žmogui atsiranda pasikartojantys traukuliai arba priepuoliai.

Zebinix skiriamas:

- vienas (monoterapija) suaugusiems pacientams, kuriems naujai diagnozuota epilepsija;
- kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos (papildomam gydymui) suaugusiems pacientams, paaugliams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams, kuriems pasireiškia traukuliai, veikiantys vieną galvos smegenų dalį (daliniai traukuliai). Po šių traukulių gali atsirasti arba neatsirasti traukulių, kurie veikia visas galvos smegenis (antrinė generalizacija).

Gydytojas Jums skyrė Zebinix traukulių skaičiui sumažinti.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Zebinix

##### Zebinix vartoti negalima:

- jeigu yra alergija eslikarbazepino acetatui, kitiems karboksamido dariniams (pvz., karbamazepinui arba okskarbazepinui – vaistams, kurie naudojami epilepsijai gydyti) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tam tikru širdies ritmo sutrikimu (antro ir trečio laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Zebinix.

Tuoju pat kreipkitės į gydytoją:

- jeigu Jums pasireiškia odos ir (arba) gleivinės pūslelės arba lupimasis, bėrimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti, lūpų, veido, akių vokų, gerklės ar liežuvio tinimas. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

- jeigu Jums pasireiškia sumišimas, traukulių pablogėjimas ar sutrikusi sąmonė, nes tai gali būti mažos druskos koncentracijos kraujyje požymiai

Pasakykite gydytojui:

- jeigu Jūs sergate inkstų ligomis. Gydytojui gali reikėti koreguoti dozę. Zebinix nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiomis inkstų ligomis.
- jeigu Jūs sergate kepenų ligomis. Zebinix nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų sutrikimu.
- jeigu Jūs vartojate bet kokius vaistus, kurie gali sukelti EKG (elektrokardiogramos) nenormalų pokytį, vadinamą PR intervalo pailgėjimu. Jei nesate tikri, ar vartojami vaistai galėtų tai sukelti, pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs sergate širdies liga, pvz., širdies nepakankamumu arba širdies priepuoliu arba Jums yra širdies ritmo sutrikimas.
- jeigu Jums pasireiškia traukuliai, kurie prasideda nuo išplitusios elektrinės iškrovos, kuri apima abi galvos smegenų puses.

Nedideliame skaičiui žmonių, vartojusių vaistus nuo epilepsijos, atsirado minčių save sužeisti arba nusižudyti. Jeigu bet kuriuo metu vartojant Zebinix Jums atsiras tokių minčių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Zebinix gali sukelti galvos svaigimą ir (arba) mieguistumą, ypač gydymo pradžioje. Vartojant Zebinix specialią atsargumo priemonių reikia, kad išvengtumėte atsitiktinių susižeidimų, pvz., nukritimų.

Vartojant Zebinix reikia specialių atsargumo priemonių

Pacientų gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias ir potencialiai gyvybei pavojingas odos reakcijas, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*) ir (arba) toksiinę epidermio nekrolizę bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Jeigu Jums pasireiškė sunkus bėrimas arba kiti odos simptomai (žr. 4 skyrių), nustokite vartoti Zebinix ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba medicininės pagalbos.

Kinų hanių ir tajų kilmės pacientams sunkių odos reakcijų pasireiškimo riziką, susijusią su karbamazepino ar kitų panašios cheminės sudėties junginių vartojimu, galima numatyti ištiriant šių pacientų kraujo mėginį. Gydytojas turi Jums nurodyti, ar prieš vartojant Zebinix reikia atlikti kraujo tyrimą.

### **Vaikams**

Zebinix negalima skirti 6 metų ir jaunesniems vaikams.

### **Kiti vaistai ir Zebinix**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip reikia daryti dėl to, kad kai kurie iš jų gali turėti įtakos Zebinix veikimui arba Zebinix gali turėti įtakos jų veikimui.

Pasakykite gydytojui jeigu vartojate:

- fenitoiną (vaistą, kuriuo gydoma epilepsija), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę.
- karbamazepiną (vaistą, kuris naudojamas epilepsijai gydyti), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę ir gali dažniau pasireikšti šis nepageidaujamas Zebinix poveikis: dvigubas regėjimas, sutrikusi koordinacija ir galvos sukimasis.
- hormoniniai kontraceptikai (pvz., kontraceptinės piliulės), nes Zebinix gali sumažinti jų veiksmingumą.
- simvastatiną (vaistą, kuris vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę.
- rozuvastatiną (vaistą, kuris vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti).
- kraują skystinantį vaistą - varfariną.
- monoaminooksidazės (MAO) inhibitorių grupės antidepresantų.
- Zebinix vartoti negalima kartu su okskarbazepinu (vaistu, kuriuo gydoma epilepsija), nes nežinoma, ar šiuos vaistus saugu vartoti kartu.

Norėdami sužinoti apie kontracepciją žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, Zebinix vartoti nerekomenduojama, nes Zebinix poveikis nėštumui ir vaisiui nežinomas.

Jeigu planuojate pastoti, prieš nustodama vartoti kontracepcijos priemones ir prieš pastodama pasitarkite su gydytoju. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti gydymą.

Duomenų apie eslikarbazepino acetato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai parodė moterų, vartojančių antiepilepsinių vaistų, vaikų padidėjusią įgimtų formavimosi ydų ir nervų sistemos vystymosi (smegenų vystymosi) sutrikimų riziką, ypač, kai tuo pat metu vartojamas ne vienas antiepilepsinis vaistas.

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui. Nenustokite vartoti vaisto, nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti vaistą nepasitarus su gydytoju, gali pasireikšti traukuliai, kurie gali būti pavojingi Jums ir Jūsų vaisiui. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti gydymą.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris ir neplanuojate pastoti, gydymo Zebinix metu turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Zebinix gali veikti tai, kaip veikia hormoniniai kontraceptikai (pvz., kontraceptinės tabletės) ir gali sumažinti jų veiksmingumą saugant nuo nėštumo. Todėl vartojant Zebinix rekomenduojama naudoti kitą saugų ir veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasitarkite su gydytoju, kuris su Jumis aptars, kurį tinkamiausią kontracepcijos metodą naudoti, kol vartojate Zebinix. Jeigu gydymas Zebinix nutraukiamas, turite toliau naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą iki esamo mėnesinių ciklo pabaigos.

Jeigu vartojate Zebinix nėštumo metu, Jūsų naujagimiui taip pat yra kraujavimo sutrikimų rizika iš karto po gimimo. Gydytojas gali Jums ir Jūsų naujagimiui skirti vaistą, kuris nuo to apsaugos.

Nemaitinkite krūtimi, kai vartojate Zebinix. Nežinoma, ar jis išsiskiria į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Zebinix gali sukelti galvos svaigimą, mieguistumą ir veikti Jūsų matymą, ypač gydymo pradžioje. Jeigu taip atsitinka, nevairuokite ir nevaldykite įrankių ar mechanizmų.

## **3. Kaip vartoti Zebinix**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Suaugusieji

#### *Dozė pradėjus gydymą*

400 mg kartą per parą vieną arba dvi savaites, vėliau didinama iki palaikomosios dozės. Apie šios dozės vartojimą vieną ar dvi savaites sprendžia gydytojas.

#### *Palaikomoji dozė*

Įprasta palaikomoji dozė yra 800 mg kartą per parą.

Atsižvelgiant į individualų atsaką vartojant Zebinix, dozę galima didinti iki 1 200 mg kartą per parą. Jeigu vartojate vien Zebinix, gydytojas gali nuspręsti, kad Jums gali būti naudinga 1 600 mg kartą per parą dozė.

### Inkstų ligomis sergantys pacientai

Jeigu sergate inkstų ligomis, paprastai Jums bus paskirta mažesnė Zebinix dozė. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę. Zebinix nerekomenduojama vartoti, jeigu sergate sunkiomis inkstų ligomis.

### Senyvi pacientai (vyresni nei 65 metų)

Jeigu esate senyvo amžiaus ir vartojate vien Zebinix, 1 600 mg dozė nėra Jums tinkama dozė.

## Vyresni kaip 6 metų vaikai

### *Dozė pradėjus gydymą*

Pradinė dozė yra 10 mg vienam kūno svorio kilogramui, ji vartojama kartą per parą vieną arba dvi savaites, vėliau didinama iki palaikomosios dozės.

### *Palaikomoji dozė*

Atsižvelgiant į atsaką į Zebinix, dozė kas vieną ar dvi savaites galima didinti po 10 mg vienam kūno svorio kilogramui iki 30 mg vienam kūno svorio kilogramui. Didžiausia dozė yra 1 200 mg kartą per parą.

### Vaikai, kurie sveria $\geq 60$ kg

Vaikai, kurie sveria 60 kg arba daugiau, turi vartoti tokią pat dozę kaip suaugusieji.

Vaikams labiau gali tikti kita šio vaisto forma, pvz., geriamoji suspensija. Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Vartojimo metodas ir būdas

Zebinix skirtas vartoti per burną.

Nurykite tabletes užgerdami stikline vandens.

Zebinix tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jeigu Jums sunku nuryti sveiką tabletę, tabletę galite susmulkinti, įdėti ją į šiek tiek vandens arba obuolių tyrės ir iš karto išgerti visą dozę.

Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Zebinix dozę?**

Jeigu netyčia pavartojote per didelę Zebinix dozę, Jums gali būti dažnesnių priepuolių rizika arba galite justis, tarsi Jūsų širdies plakimas yra nereguliarus arba pagreitinėjęs. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš pirmiau nurodytų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Kartu pasiimkite vaistų pakuotę. Ją imkite tam, kad gydytojais žinotų, kokius vaistus vartojote.

### **Pamiršus pavartoti Zebinix**

Jeigu pamiršote išgerti tabletę, prisiminę iš karto tai padarykite ir toliau vartokite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Zebinix**

Nenustokite vartoti tablečių iškart. Taip padarius gali pasireikšti daugiau traukulių. Gydytojas nuspręs, kiek laiko turite vartoti Zebinix. Jei gydytojas nuspręs nutraukti gydymą Zebinix, paprastai dozė bus mažinama palaipsniui. Svarbu užbaigti gydymą taip, kaip patarė gydytojas, kitaip Jūsų simptomai gali pasunkėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau pateiktas pasireiškęs šalutinis poveikis gali būti labai sunkus. Nebevartokite Zebinix ir praneškite gydytojui arba nedelsdami kreipkitės į ligoninę, nes gali prireikti skubaus medicininio gydymo, jeigu Jums pasireiškia:

- odos ir (arba) gleivinės pūslelės arba lupimasis, bėrimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti, lūpų, veido, akių vokų, ryklės ar liežuvio tinimas. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai

**Labai dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- galvos svaigimas arba mieguistumas

**Dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- netvirtumo jutimas arba galvos sukimosi ar plūduriavimo pojūtis

- pykinimas arba vėmimas
- galvos skausmas
- viduriavimas
- dvejinimasis akyse arba neryškus matymas
- sunkumas susikaupti
- jėgų stokos jautimas arba nuovargis
- drebulys
- odos bėrimas
- kraujo tyrimai, rodantys, kad sumažėjęs natrio kiekis kraujyje
- sumažėjęs apetitas
- sunkumas užmigti
- judesių koordinavimo sutrikimas (ataksija)
- padidėjęs svoris.

**Nedažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- nerangumas
- alergija
- vidurių užkietėjimas
- traukuliai
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas. Simptomai apima sumažėjusį skydliaukės hormonų kiekį (kurį rodo kraujo tyrimai), šalčio netoleravimą, didelį liežuvį, plonus ir trapius pirštų nagus ar plaukus ir žemą kūno temperatūrą.
- kepenų ligos (pvz., padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas)
- padidėjęs kraujospūdis arba sunkus kraujospūdžio padidėjimas
- sumažėjęs kraujospūdis arba kraujospūdžio kritimas stojantis
- kraujo tyrimai, rodantys, kad druskų (įskaitant chloridą) kraujyje sumažėję, arba sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis
- dehidracija
- akių judesių pokyčiai, neaiškus matymas arba akių paraudimas
- alpimai
- terminiai nudegimai
- prasta atmintis arba užmaršumas
- verkimas, prislėgtumo, nervingumo ar sumišimo jausmas, susidomėjimo ar emocijų trūkumas
- negalėjimas kalbėti, rašyti arba suprasti sakomų ar parašytų žodžių
- sujaudinimas
- dėmesio sutrikimai / hiperaktyvumo sindromas
- dirglumas
- nuotaikos pokyčiai arba haliucinacijos
- sunkumas kalbėti
- kraujavimas iš nosies
- krūtinės skausmas
- dilgčiojimas ir (arba) nutirpimo jausmas bet kurioje kūno dalyje
- migrena
- deginimo pojūtis
- lietimio pojūčio sutrikimas
- uoslės pojūčių sutrikimai
- skambėjimas ausyse
- klausos sutrikimas
- kojų ir rankų tinimas
- rėmuo, skrandžio sutrikimai, pilvo skausmas, pilvo pūtimas ir diskomfortas arba burnos sausumas
- anglies spalvos (tamsios) išmatos
- dantenu uždegimas arba danties skausmas
- prakaituojanti arba sausa oda
- niežulys

- odos pokyčiai (pvz., paraudusi oda)
- plaukų slinkimas
- šlapimo takų infekcija
- bendras silpnumas bloga savijauta arba šaltkrėtis
- svorio netekimas
- raumenų skausmas, galūnių skausmas, raumenų silpnumas
- kaulų metabolizmo sutrikimas
- padidėjęs baltymų kiekis kauluose
- paraudimas, šaltos galūnės
- retesnis ar nereguliarus širdies ritmas
- didelis mieguistumas
- sedacija
- neurologinis judėjimo sutrikimas, kai raumenys susitraukia sukamaisiais ir besikartojančiais judesiais arba pakitusi laikysena. Simptomai apima drebulį, skausmą, mėšlungį.
- vaisto toksinis poveikis
- nerimas.

Šalutinis poveikis, kurio **dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis), yra:

- sumažėjęs trombocitų skaičius, tai padidina kraujavimo ir kraujosruvų susidarymo riziką
- stiprus nugaros ir pilvo skausmas (kurį sukelia kasos uždegimas)
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis, dėl to galimos dažnesnės infekcijos
- rausvos, į taikinių panašios dėmės arba apvalios dėmės, dažnai su pūslelėmis pagrindo viduryje, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos, paraudusios ir patinusios akys, prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ir (arba) į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė)
- iš pradžių į gripą panašūs simptomai, veido bėrimas, po to išplitęs bėrimas, aukšta kūno temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, nenormalūs kraujo rodikliai (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir kitų organų pakitimai (vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromas)
- sunki alerginė reakcija, kuri sukelia veido, gerklės, plaštakų, pėdų, kulkšnių arba kojų apatinių dalių tinimą
- dilgėlinė (odos bėrimas su niežuliu)
- letargija, sumišimas, raumenų trukčiojimas arba reikšmingas traukulių pablogėjimas (galimi mažo natrio kiekio kraujyje dėl sutrikusios antidiurezinio hormono (ADH) sekrecijos simptomai).

Zebinix vartojimas siejamas su nenormalia EKG (elektrokardiograma), taip vadinamu PR intervalo pailgėjimu. Gali pasireikšti su nenormalia EKG susijęs šalutinis poveikis (pvz., alpimas ir širdies ritmo sulėtėjimas).

Gauta pranešimų, kad gydant struktūriškai panašiais vaistais nuo epilepsijos, pvz., karbamazepinu ir okskarbazepinu, pasireiškė kaulų sutrikimų, įskaitant osteopeniją ir osteoporozę (kaulų retėjimą) bei lūžius. Jei ilgą laiką buvote gydyti vaistais nuo epilepsijos, sirgote osteoporoze arba vartojote steroidus, pasikonsultuokite su gydytoju ar vaistininku.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Zebinix**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės, buteliuko ir dėžutės po „EXP“ ir „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Zebinix sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra eslikarbazepino acetatas. Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg eslikarbazepino acetato.
- Pagalbinės medžiagos yra povidonas K29/32, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas.

### Zebinix išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zebinix 200 mg tabletės yra baltos ir pailgos. Tablečių vienoje pusėje įspaustas užrašas „ESL 200“, kitoje pusėje yra vagelė, tablečių ilgis – 11 mm. Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Tabletės supakuotos į lizdines plokšteles, sudėtas į kartonines dėžutes po 20 arba 60 tablečių ir į DTPE buteliukus su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, sudėtus į kartonines dėžutes po 60 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas ir gamintojas

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija  
Tel. +351 22 986 61 00  
Faksas +351 22 986 61 99  
El. paštas info@bial.com

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

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

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>., S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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



**Lietuva**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.-{mėnesio} mėn.}**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Zebinix 400 mg tabletės

Eslikarbazepino acetatas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti arba savo vaikui duodami vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zebinix ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zebinix
3. Kaip vartoti Zebinix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zebinix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Zebinix ir kam jis vartojamas

Zebinix sudėtyje yra veikliosios medžiagos eslikarbazepino acetato.

Zebinix priklauso grupei vaistų, kurie vadinami priešepilepsiniais ir kurie naudojami gydant epilepsiją – būklę, kurios metu žmogui atsiranda pasikartojantys traukuliai arba priepuoliai.

Zebinix skiriamas:

- vienas (monoterapija) suaugusiems pacientams, kuriems naujai diagnozuota epilepsija;
- kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos (papildomam gydymui) suaugusiems pacientams, paaugliams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams, kuriems pasireiškia traukuliai, veikiantys vieną galvos smegenų dalį (daliniai traukuliai). Po šių traukulių gali atsirasti arba neatsirasti traukulių, kurie veikia visas galvos smegenis (antrinė generalizacija).

Gydytojas Jums skyrė Zebinix traukulių skaičiui sumažinti.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Zebinix

##### Zebinix vartoti negalima:

- jeigu yra alergija eslikarbazepino acetatui, kitiems karboksamido dariniams (pvz., karbamazepinui arba okskarbazepinui – vaistams, kurie naudojami epilepsijai gydyti) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tam tikru širdies ritmo sutrikimu (antro ir trečio laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada).

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Zebinix.

Tuoju pat kreipkitės į gydytoją:

- jeigu Jums pasireiškia odos ir (arba) gleivinės pūslelės arba lupimasis, bėrimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti, lūpų, veido, akių vokų, gerklės ar liežuvio tinimas. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

- jeigu Jums pasireiškia sumišimas, traukulių pablogėjimas ar sutrikusi sąmonė, nes tai gali būti mažos druskos koncentracijos kraujyje požymiai

Pasakykite gydytojui:

- jeigu Jūs sergate inkstų ligomis. Gydytojui gali reikėti koreguoti dozę. Zebinix nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiomis inkstų ligomis.
- jeigu Jūs sergate kepenų ligomis. Zebinix nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų sutrikimu.
- jeigu Jūs vartojate bet kokius vaistus, kurie gali sukelti EKG (elektrokardiogramos) nenormalų pokytį, vadinamą PR intervalo pailgėjimu. Jei nesate tikri, ar vartojami vaistai galėtų tai sukelti, pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs sergate širdies liga, pvz., širdies nepakankamumu arba širdies priepuoliu arba Jums yra širdies ritmo sutrikimas.
- jeigu Jums pasireiškia traukuliai, kurie prasideda nuo išplitusios elektrinės iškvos, kuri apima abi galvos smegenų puses.

Nedideliame skaičiui žmonių, vartojusių vaistus nuo epilepsijos, atsirado minčių save sužeisti arba nusižudyti. Jeigu bet kuriuo metu vartojant Zebinix Jums atsiras tokių minčių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Zebinix gali sukelti galvos svaigimą ir (arba) mieguistumą, ypač gydymo pradžioje. Vartojant Zebinix specialių atsargumo priemonių reikia, kad išvengtumėte atsitiktinių susižeidimų, pvz., nukritimų.

Vartojant Zebinix reikia specialių atsargumo priemonių

Pacientų gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias ir potencialiai gyvybei pavojingas odos reakcijas, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*) ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Jeigu Jums pasireiškė sunkūs bėrimas arba kiti odos simptomai (žr. 4 skyrių), nustokite vartoti Zebinix ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba medicininės pagalbos.

Kinų hanių ir tajų kilmės pacientams sunkių odos reakcijų pasireiškimo riziką, susijusią su karbamazepino ar kitų panašios cheminės sudėties junginių vartojimu, galima numatyti ištiriant šių pacientų kraujo mėginį. Gydytojas turi Jums nurodyti, ar prieš vartojant Zebinix reikia atlikti kraujo tyrimą.

## Vaikams

Zebinix negalima skirti 6 metų ir jaunesniems vaikams.

## Kiti vaistai ir Zebinix

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip reikia daryti dėl to, kad kai kurie iš jų gali turėti įtakos Zebinix veikimui arba Zebinix gali turėti įtakos jų veikimui.

Pasakykite gydytojui jeigu vartojate:

- fenitoiną (vaistą, kuriuo gydoma epilepsija), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę.
- karbamazepiną (vaistą, kuris naudojamas epilepsijai gydyti), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę ir gali dažniau pasireikšti šis nepageidaujamas Zebinix poveikis: dvigubas regėjimas, sutrikusi koordinacija ir galvos sukimasis.
- hormoniniai kontraceptikai (pvz., kontraceptinės piliulės), nes Zebinix gali sumažinti jų veiksmingumą.
- simvastatiną (vaistą, kuris vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę.
- rozuvastatiną (vaistą, kuris vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti).
- kraują skystinantį vaistą - varfariną.
- monoamino oksidazės (MAO) inhibitorių grupės antidepresantų.
- Zebinix vartoti negalima kartu su okskarbazepinu (vaistu, kuriuo gydoma epilepsija), nes nežinoma, ar šiuos vaistus saugu vartoti kartu.

Norėdami sužinoti apie kontracepciją žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, Zebinix vartoti nerekomenduojama, nes Zebinix poveikis nėštumui ir vaisiui nežinomas.

Jeigu planuojate pastoti, prieš nustodama vartoti kontracepcijos priemones ir prieš pastodama pasitarkite su gydytoju. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti gydymą.

Duomenų apie eslikarbazepino acetato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai parodė moterų, vartojančių antiepilepsinių vaistų, vaikų padidėjusią įgimtų formavimosi ydų ir nervų sistemos vystymosi (smegenų vystymosi) sutrikimų riziką, ypač, kai tuo pat metu vartojamas ne vienas antiepilepsinis vaistas.

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui. Nenustokite vartoti vaisto, nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti vaistą nepasitarus su gydytoju, gali pasireikšti traukuliai, kurie gali būti pavojingi Jums ir Jūsų vaisiui. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti gydymą.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris ir neplanuojate pastoti, gydymo Zebinix metu turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Zebinix gali veikti tai, kaip veikia hormoniniai kontraceptikai (pvz., kontraceptinės tabletės) ir gali sumažinti jų veiksmingumą saugant nuo nėštumo. Todėl vartojant Zebinix rekomenduojama naudoti kitą saugų ir veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasitarkite su gydytoju, kuris su Jumis aptars, kurį tinkamiausią kontracepcijos metodą naudoti, kol vartojate Zebinix. Jeigu gydymas Zebinix nutraukiamas, turite toliau naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą iki esamo mėnesinių ciklo pabaigos.

Jeigu vartojate Zebinix nėštumo metu, Jūsų naujagimiui taip pat yra kraujavimo sutrikimų rizika iš karto po gimimo. Gydytojas gali Jums ir Jūsų naujagimiui skirti vaistą, kuris nuo to apsaugos.

Nemaitinkite krūtimi, kai vartojate Zebinix. Nežinoma, ar jis išsiskiria į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Zebinix gali sukelti galvos svaigimą, mieguistumą ir veikti Jūsų matymą, ypač gydymo pradžioje. Jeigu taip atsitinka, nevairuokite ir nevaldykite įrankių ar mechanizmų.

## **3. Kaip vartoti Zebinix**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Suaugusieji

#### *Dozė pradėjus gydymą*

400 mg kartą per parą vieną arba dvi savaites, vėliau didinama iki palaikomosios dozės. Apie šios dozės vartojimą vieną ar dvi savaites sprendžia gydytojas.

#### *Palaikomoji dozė*

Įprasta palaikomoji dozė yra 800 mg kartą per parą.

Atsižvelgiant į individualų atsaką vartojant Zebinix, dozę galima didinti iki 1 200 mg kartą per parą. Jeigu vartojate vien Zebinix, gydytojas gali nuspręsti, kad Jums gali būti naudinga 1 600 mg kartą per parą dozė.

### Inkstų ligomis sergantys pacientai

Jeigu sergate inkstų ligomis, paprastai Jums bus paskirta mažesnė Zebinix dozė. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę. Zebinix nerekomenduojama vartoti, jeigu sergate sunkiomis inkstų ligomis.

### Senyvi pacientai (vyresni nei 65 metų)

Jeigu esate senyvo amžiaus ir vartojate vien Zebinix, 1 600 mg dozė nėra Jums tinkama dozė.

## Vyresni kaip 6 metų vaikai

### *Dozė pradėjus gydymą*

Pradinė dozė yra 10 mg vienam kūno svorio kilogramui, ji vartojama kartą per parą vieną arba dvi savaites, vėliau didinama iki palaikomosios dozės.

### *Palaikomoji dozė*

Atsižvelgiant į atsaką į Zebinix, dozė kas vieną ar dvi savaites galima didinti po 10 mg vienam kūno svorio kilogramui iki 30 mg vienam kūno svorio kilogramui. Didžiausia dozė yra 1 200 mg kartą per parą.

### Vaikai, kurie sveria $\geq 60$ kg

Vaikai, kurie sveria 60 kg arba daugiau, turi vartoti tokią pat dozę kaip suaugusieji.

Vaikams labiau gali tikti kita šio vaisto forma, pvz., geriamoji suspensija. Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Vartojimo metodas ir būdas

Zebinix skirtas vartoti per burną.

Nurykite tabletes užgerdami stikline vandens.

Zebinix tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jeigu Jums sunku nuryti sveiką tabletę, tabletę galite susmulkinti, įdėti ją į šiek tiek vandens arba obuolių tyrės ir iš karto išgerti visą dozę.

Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, jeigu ją visą būtų sunku nuryti.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Zebinix dozę?**

Jeigu netyčia pavartojote per didelę Zebinix dozę, Jums gali būti dažnesnių priepuolių rizika arba galite justis, tarsi Jūsų širdies plakimas yra nereguliarus arba pagreitinėjęs. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš pirmiau nurodytų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Kartu pasiimkite vaistų pakuotę. Ją imkite tam, kad gydytojui žinotų, kokius vaistus vartojote.

### **Pamiršus pavartoti Zebinix**

Jeigu pamiršote išgerti tabletę, prisiminę iš karto tai padarykite ir toliau vartokite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Zebinix**

Nenustokite vartoti tablečių iškart. Taip padarius gali pasireikšti daugiau traukulių. Gydytojas nuspręs, kiek laiko turite vartoti Zebinix. Jei gydytojas nuspręs nutraukti gydymą Zebinix, paprastai dozė bus mažinama palaipsniui. Svarbu užbaigti gydymą taip, kaip patarė gydytojas, kitaip Jūsų simptomai gali pasunkėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau pateiktas pasireiškęs šalutinis poveikis gali būti labai sunkus. Nebevartokite Zebinix ir praneškite gydytojui arba nedelsdami kreipkitės į ligoninę, nes gali prireikti skubaus medicininio gydymo, jeigu Jums pasireiškia:

- odos ir (arba) gleivinės pūslelės arba lupimasis, bėrimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti, lūpų, veido, akių vokų, ryklės ar liežuvio tinimas. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai

**Labai dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- galvos svaigimas arba mieguistumas

**Dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- netvirtumo jautimas arba galvos sukimosi ar plūduriavimo pojūtis

- pykinimas arba vėmimas
- galvos skausmas
- viduriavimas
- dvejinimasis akyse arba neryškus matymas
- sunkumas susikaupti
- jėgų stokos jautimas arba nuovargis
- drebulys
- odos bėrimas
- kraujo tyrimai, rodantys, kad sumažėjęs natrio kiekis kraujyje
- sumažėjęs apetitas
- sunkumas užmigti
- judesių koordinavimo sutrikimas (ataksija)
- padidėjęs svoris.

**Nedažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- nerangumas
- alergija
- vidurių užkietėjimas
- traukuliai
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas. Simptomai apima sumažėjusį skydliaukės hormonų kiekį (kurį rodo kraujo tyrimai), šalčio netoleravimą, didelį liežuvį, plonus ir trapius pirštų nagus ar plaukus ir žemą kūno temperatūrą.
- kepenų ligos (pvz., padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas)
- padidėjęs kraujospūdis arba sunkus kraujospūdžio padidėjimas
- sumažėjęs kraujospūdis arba kraujospūdžio kritimas stojantis
- kraujo tyrimai, rodantys, kad druskų (įskaitant chloridą) kraujyje sumažėję, arba sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis
- dehidracija
- akių judesių pokyčiai, neaiškus matymas arba akių paraudimas
- alpimai
- terminiai nudegimai
- prasta atmintis arba užmaršumas
- verkimas, prislėgtumo, nervingumo ar sumišimo jausmas, susidomėjimo ar emocijų trūkumas
- negalėjimas kalbėti, rašyti arba suprasti sakomų ar parašytų žodžių
- sujaudinimas
- dėmesio sutrikimai / hiperaktyvumo sindromas
- dirglumas
- nuotaikos pokyčiai arba haliucinacijos
- sunkumas kalbėti
- kraujavimas iš nosies
- krūtinės skausmas
- dilgčiojimas ir (arba) nutirpimo jausmas bet kurioje kūno dalyje
- migrena
- deginimo pojūtis
- lietimio pojūčio sutrikimas
- uoslės pojūčių sutrikimai
- skambėjimas ausyse
- klausos sutrikimas
- kojų ir rankų tinimas
- rėmuo, skrandžio sutrikimai, pilvo skausmas, pilvo pūtimas ir diskomfortas arba burnos sausumas
- anglies spalvos (tamsios) išmatos
- dantenu uždegimas arba danties skausmas
- prakaituojanti arba sausa oda
- niežulys

- odos pokyčiai (pvz., paraudusi oda)
- plaukų slinkimas
- šlapimo takų infekcija
- bendras silpnumas bloga savijauta arba šaltkrėtis
- svorio netekimas
- raumenų skausmas, galūnių skausmas, raumenų silpnumas
- kaulų metabolizmo sutrikimas
- padidėjęs baltymų kiekis kauluose
- paraudimas, šaltos galūnės
- retesnis ar nereguliarus širdies ritmas
- didelis mieguistumas
- sedacija
- neurologinis judėjimo sutrikimas, kai raumenys susitraukia sukamaisiais ir besikartojančiais judesiais arba pakitusi laikysena. Simptomai apima drebulį, skausmą, mėšlungį.
- vaisto toksinis poveikis
- nerimas.

Šalutinis poveikis, kurio **dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis), yra:

- sumažėjęs trombocitų skaičius, tai padidina kraujavimo ir kraujosruvų susidarymo riziką
- stiprus nugaros ir pilvo skausmas (kurį sukelia kasos uždegimas)
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis, dėl to galimos dažnesnės infekcijos
- rausvos, į taikinį panašios dėmės arba apvalios dėmės, dažnai su pūslelėmis pagrindo viduryje, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos, paraudusios ir patinusios akys, prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ir (arba) į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė)
- iš pradžių į gripą panašūs simptomai, veido bėrimas, po to išplitęs bėrimas, aukšta kūno temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, nenormalūs kraujo rodikliai (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir kitų organų pakitimai (vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromas)
- sunki alerginė reakcija, kuri sukelia veido, gerklės, plaštakų, pėdų, kulkšnių arba kojų apatinių dalių tinimą
- dilgėlinė (odos bėrimas su niežuliu)
- letargija, sumišimas, raumenų trukčiojimas arba reikšmingas traukulių pablogėjimas (galimi mažo natrio kiekio kraujyje dėl sutrikusios antidiurezinio hormono (ADH) sekrecijos simptomai).

Zebinix vartojimas siejamas su nenormalia EKG (elektrokardiograma), taip vadinamu PR intervalo pailgėjimu. Gali pasireikšti su nenormalia EKG susijęs šalutinis poveikis (pvz., alpimas ir širdies ritmo sulėtėjimas).

Gauta pranešimų, kad gydant struktūriškai panašiais vaistais nuo epilepsijos, pvz., karbamazepinu ir okskarbazepinu, pasireiškė kaulų sutrikimų, įskaitant osteopeniją ir osteoporozę (kaulų retėjimą) bei lūžius. Jei ilgą laiką buvote gydyti vaistais nuo epilepsijos, sirgote osteoporoze arba vartojote steroidus, pasikonsultuokite su gydytoju ar vaistininku.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Zebinix**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės, buteliuko pakuotės ir dėžutės po „EXP“ ir „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Zebinix sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra eslikarbazepino acetatas. Kiekvienoje tabletėje yra 400 mg eslikarbazepino acetato.
- Pagalbinės medžiagos yra povidonas K29/32, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas.

### Zebinix išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zebinix 400 mg tabletės yra baltos, apvalios ir abipus išgaubtos. Tablečių vienoje pusėje įspaustas užrašas „ESL 400“, o kitoje pusėje yra vagelė, tablečių skersmuo – 11 mm.

Tabletės supakuotos į lizdines plokšteles, sudėtas į kartono dėžutes po 7, 14 arba 28 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas ir gamintojas

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugalija

Tel. +351 22 986 61 00

Faksas +351 22 986 61 99

El. paštas info@bial.com

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

#### **България**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Тел.: + 351 22 986 61 00

(Португалия)

#### **Magyarország**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

#### **Česká republika**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

#### **Malta**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Il-Portugall)

#### **Danmark**

Nordicinfu Care AB

Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

#### **Nederland**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)



**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>., S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Lietuva**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.-{mėnesio} mėn.}**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Zebinix 600 mg tabletės

Eslikarbazepino acetatas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti arba savo vaikui duodami vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zebinix ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zebinix
3. Kaip vartoti Zebinix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zebinix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Zebinix ir kam jis vartojamas

Zebinix sudėtyje yra veikliosios medžiagos eslikarbazepino acetato.

Zebinix priklauso grupei vaistų, kurie vadinami priešepilepsiniais ir kurie naudojami gydant epilepsiją – būklę, kurios metu žmogui atsiranda pasikartojantys traukuliai arba priepuoliai.

Zebinix skiriamas:

- vienas (monoterapija) suaugusiems pacientams, kuriems naujai diagnozuota epilepsija;
- kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos (papildomam gydymui) suaugusiems pacientams, paaugliams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams, kuriems pasireiškia traukuliai, veikiantys vieną galvos smegenų dalį (daliniai traukuliai). Po šių traukulių gali atsirasti arba neatsirasti traukulių, kurie veikia visas galvos smegenis (antrinė generalizacija).

Gydytojas Jums skyrė Zebinix traukulių skaičiui sumažinti.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Zebinix

##### Zebinix vartoti negalima:

- jeigu yra alergija eslikarbazepino acetatui, kitiems karboksamido dariniais (pvz., karbamazepinui arba okskarbazepinui – vaistams, kurie naudojami epilepsijai gydyti) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tam tikru širdies ritmo sutrikimu (antro ir trečio laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada).

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Zebinix.

Tuoju pat kreipkitės į gydytoją:

- jeigu Jums pasireiškia odos ir (arba) gleivinės pūslelės arba lupimasis, bėrimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti, lūpų, veido, akių vokų, gerklės ar liežuvio tinimas. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

- jeigu Jums pasireiškia sumišimas, traukulių pablogėjimas ar sutrikusi sąmonė, nes tai gali būti mažos druskos koncentracijos kraujyje požymiai.

Pasakykite gydytojui:

- jeigu Jūs sergate inkstų ligomis. Gydytojui gali reikėti koreguoti dozę. Zebinix nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiomis inkstų ligomis.
- jeigu Jūs sergate kepenų ligomis. Zebinix nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų sutrikimu.
- jeigu Jūs vartojate bet kokius vaistus, kurie gali sukelti EKG (elektrokardiogramos) nenormalų pokytį, vadinamą PR intervalo pailgėjimu. Jei nesate tikri, ar vartojami vaistai galėtų tai sukelti, pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs sergate širdies liga, pvz., širdies nepakankamumu arba širdies priepuoliu arba Jums yra širdies ritmo sutrikimas.
- jeigu Jums pasireiškia traukuliai, kurie prasideda nuo išplitusios elektrinės iškvos, kuri apima abi galvos smegenų puses.

Nedideliame skaičiui žmonių, vartojusių vaistus nuo epilepsijos, atsirado minčių save sužeisti arba nusižudyti. Jeigu bet kuriuo metu vartojant Zebinix Jums atsiras tokių minčių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Zebinix gali sukelti galvos svaigimą ir (arba) mieguistumą, ypač gydymo pradžioje. Vartojant Zebinix specialių atsargumo priemonių reikia, kad išvengtumėte atsitiktinių susižeidimų, pvz., nukritimų.

Vartojant Zebinix reikia specialių atsargumo priemonių

Pacientų gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias ir potencialiai gyvybei pavojingas odos reakcijas, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*) ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Jeigu Jums pasireiškė sunkus bėrimas arba kiti odos simptomai (žr. 4 skyrių), nustokite vartoti Zebinix ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba medicininės pagalbos.

Kinų hanių ir tajų kilmės pacientams sunkių odos reakcijų pasireiškimo riziką, susijusią su karbamazepino ar kitų panašios cheminės sudėties junginių vartojimu, galima numatyti ištiriant šių pacientų kraujo mėginį. Gydytojas turi Jums nurodyti, ar prieš vartojant Zebinix reikia atlikti kraujo tyrimą.

## Vaikams

Zebinix negalima skirti 6 metų ir jaunesniems vaikams.

## Kiti vaistai ir Zebinix

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip reikia daryti dėl to, kad kai kurie iš jų gali turėti įtakos Zebinix veikimui arba Zebinix gali turėti įtakos jų veikimui.

Pasakykite gydytojui jeigu vartojate:

- fenitoiną (vaistą, kuriuo gydoma epilepsija), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę.
- karbamazepiną (vaistą, kuris naudojamas epilepsijai gydyti), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę ir gali dažniau pasireikšti šis nepageidaujamas Zebinix poveikis: dvigubas regėjimas, sutrikusi koordinacija ir galvos sukimasis.
- hormoniniai kontraceptikai (pvz., kontraceptinės piliulės), nes Zebinix gali sumažinti jų veiksmingumą.
- simvastatiną (vaistą, kuris vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę.
- rozuvastatiną (vaistą, kuris vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti).
- kraują skystinantį vaistą - varfariną.
- monoamino oksidazės (MAO) inhibitorių grupės antidepresantų.
- Zebinix vartoti negalima kartu su okskarbazepinu (vaistu, kuriuo gydoma epilepsija), nes nežinoma, ar šiuos vaistus saugu vartoti kartu.

Norėdami sužinoti apie kontracepciją žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, Zebinix vartoti nerekomenduojama, nes Zebinix poveikis nėštumui ir vaisiui nežinomas.

Jeigu planuojate pastoti, prieš nustodama vartoti kontracepcijos priemones ir prieš pastodama pasitarkite su gydytoju. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti gydymą.

Duomenų apie eslikarbazepino acetato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai parodė moterų, vartojančių antiepilepsinių vaistų, vaikų padidėjusią įgimtų formavimosi ydų ir nervų sistemos vystymosi (smegenų vystymosi) sutrikimų riziką, ypač, kai tuo pat metu vartojamas ne vienas antiepilepsinis vaistas.

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui. Nenustokite vartoti vaisto, nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti vaistą nepasitarus su gydytoju, gali pasireikšti traukuliai, kurie gali būti pavojingi Jums ir Jūsų vaisiui. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti gydymą.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris ir neplanuojate pastoti, gydymo Zebinix metu turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Zebinix gali veikti tai, kaip veikia hormoniniai kontraceptikai (pvz., kontraceptinės tabletės) ir gali sumažinti jų veiksmingumą saugant nuo nėštumo. Todėl vartojant Zebinix rekomenduojama naudoti kitą saugų ir veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasitarkite su gydytoju, kuris su Jumis aptars, kurį tinkamiausią kontracepcijos metodą naudoti, kol vartojate Zebinix. Jeigu gydymas Zebinix nutraukiamas, turite toliau naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą iki esamo mėnesinių ciklo pabaigos.

Jeigu vartojate Zebinix nėštumo metu, Jūsų naujagimiui taip pat yra kraujavimo sutrikimų rizika iš karto po gimimo. Gydytojas gali Jums ir Jūsų naujagimiui skirti vaistą, kuris nuo to apsaugos.

Nemaitinkite krūtimi, kai vartojate Zebinix. Nežinoma, ar jis išsiskiria į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Zebinix gali sukelti galvos svaigimą, mieguistumą ir veikti Jūsų matymą, ypač gydymo pradžioje. Jeigu taip atsitinka, nevairuokite ir nevaldykite įrankių ar mechanizmų.

## **3. Kaip vartoti Zebinix**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Suaugusieji

#### *Dozė pradėjus gydymą*

400 mg kartą per parą vieną arba dvi savaites, vėliau didinama iki palaikomosios dozės. Apie šios dozės vartojimą vieną ar dvi savaites sprendžia gydytojas.

#### *Palaikomoji dozė*

Įprasta palaikomoji dozė yra 800 mg kartą per parą.

Atsižvelgiant į individualų atsaką vartojant Zebinix, dozę galima didinti iki 1 200 mg kartą per parą. Jeigu vartojate vien Zebinix, gydytojas gali nuspręsti, kad Jums gali būti naudinga 1 600 mg kartą per parą dozė.

### Inkstų ligomis sergantys pacientai

Jeigu sergate inkstų ligomis, paprastai Jums bus paskirta mažesnė Zebinix dozė. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę. Zebinix nerekomenduojama vartoti, jeigu sergate sunkiomis inkstų ligomis.

### Senyvi pacientai (vyresni nei 65 metų)

Jeigu esate senyvo amžiaus ir vartojate vien Zebinix, 1 600 mg dozė nėra Jums tinkama dozė.

## Vyresni kaip 6 metų vaikai

### *Dozė pradėjus gydymą*

Pradinė dozė yra 10 mg vienam kūno svorio kilogramui, ji vartojama kartą per parą vieną arba dvi savaites, vėliau didinama iki palaikomosios dozės.

### *Palaikomoji dozė*

Atsižvelgiant į atsaką į Zebinix, dozę kas vieną ar dvi savaites galima didinti po 10 mg vienam kūno svorio kilogramui iki 30 mg vienam kūno svorio kilogramui. Didžiausia dozė yra 1 200 mg kartą per parą.

## Vaikai, kurie sveria $\geq 60$ kg

Vaikai, kurie sveria 60 kg arba daugiau, turi vartoti tokią pat dozę kaip suaugusieji.

Vaikams labiau gali tikti kita šio vaisto forma, pvz., geriamoji suspensija. Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## Vartojimo metodas ir būdas

Zebinix skirtas vartoti per burną.

Nurykite tabletes užgerdami stikline vandens.

Zebinix tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jeigu Jums sunku nuryti sveiką tabletę, tabletę galite susmulkinti, įdėti ją į šiek tiek vandens arba obuolių tyrės ir iš karto išgerti visą dozę.

Šią tabletę galima padalyti į lygias dozes.

## **Ką daryti pavartojus per didelę Zebinix dozę?**

Jeigu netyčia pavartojote per didelę Zebinix dozę, Jums gali būti dažnesnių priepuolių rizika arba galite justis, tarsi Jūsų širdies plakimas yra nereguliarus arba pagreitinėjęs. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš pirmiau nurodytų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Kartu pasiimkite vaistų pakuotę. Ją imkite tam, kad gydytojui žinotų, kokius vaistus vartojote.

## **Pamiršus pavartoti Zebinix**

Jeigu pamiršote išgerti tabletę, prisiminę iš karto tai padarykite ir toliau vartokite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

## **Nustojus vartoti Zebinix**

Nenustokite vartoti tablečių iškart. Taip padarius gali pasireikšti daugiau traukulių. Gydytojas nuspręs, kiek laiko turite vartoti Zebinix. Jei gydytojas nuspręs nutraukti gydymą Zebinix, paprastai dozė bus mažinama palaipsniui. Svarbu užbaigti gydymą taip, kaip patarė gydytojas, kitaip Jūsų simptomai gali pasunkėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau pateiktas pasireiškęs šalutinis poveikis gali būti labai sunkus. Nebevartokite Zebinix ir praneškite gydytojui arba nedelsdami kreipkitės į ligoninę, nes gali prireikti skubaus medicininio gydymo, jeigu Jums pasireiškia:

- odos ir (arba) gleivinės pūslelės arba lupimasis, bėrimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti, lūpų, veido, akių vokų, ryklės ar liežuvio tinimas. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai

**Labai dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- galvos svaigimas arba mieguistumas

**Dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- netvirtumo jautimas arba galvos sukimosi ar plūduriavimo pojūtis

- pykinimas arba vėmimas
- galvos skausmas
- viduriavimas
- dvejinimasis akyse arba neryškus matymas
- sunkumas susikaupti
- jėgų stokos jautimas arba nuovargis
- drebulys
- odos bėrimas
- kraujo tyrimai, rodantys, kad sumažėjęs natrio kiekis kraujyje
- sumažėjęs apetitas
- sunkumas užmigti
- judesių koordinavimo sutrikimas (ataksija)
- padidėjęs svoris.

**Nedažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- nerangumas
- alergija
- vidurių užkietėjimas
- traukuliai
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas. Simptomai apima sumažėjusį skydliaukės hormonų kiekį (kurį rodo kraujo tyrimai), šalčio netoleravimą, didelį liežuvį, plonus ir trapius pirštų nagus ar plaukus ir žemą kūno temperatūrą.
- kepenų ligos (pvz., padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas)
- padidėjęs kraujospūdis arba sunkus kraujospūdžio padidėjimas
- sumažėjęs kraujospūdis arba kraujospūdžio kritimas stojantis
- kraujo tyrimai, rodantys, kad druskų (įskaitant chloridą) kraujyje sumažėję, arba sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis
- dehidracija
- akių judesių pokyčiai, neaiškus matymas arba akių paraudimas
- alpimai
- terminiai nudegimai
- prasta atmintis arba užmaršumas
- verkimas, prislėgtumo, nervingumo ar sumišimo jausmas, susidomėjimo ar emocijų trūkumas
- negalėjimas kalbėti, rašyti arba suprasti sakomų ar parašytų žodžių
- sujaudinimas
- dėmesio sutrikimai / hiperaktyvumo sindromas
- dirglumas
- nuotaikos pokyčiai arba haliucinacijos
- sunkumas kalbėti
- kraujavimas iš nosies
- krūtinės skausmas
- dilgčiojimas ir (arba) nutirpimo jausmas bet kurioje kūno dalyje
- migrena
- deginimo pojūtis
- lietimio pojūčio sutrikimas
- uoslės pojūčių sutrikimai
- skambėjimas ausyse
- klausos sutrikimas
- kojų ir rankų tinimas
- rėmuo, skrandžio sutrikimai, pilvo skausmas, pilvo pūtimas ir diskomfortas arba burnos sausumas
- anglies spalvos (tamsios) išmatos
- dantenu uždegimas arba danties skausmas
- prakaituojanti arba sausa oda
- niežulys

- odos pokyčiai (pvz., paraudusi oda)
- plaukų slinkimas
- šlapimo takų infekcija
- bendras silpnumas bloga savijauta arba šaltkrėtis
- svorio netekimas
- raumenų skausmas, galūnių skausmas, raumenų silpnumas
- kaulų metabolizmo sutrikimas
- padidėjęs baltymų kiekis kauluose
- paraudimas, šaltos galūnės
- retesnis ar nereguliarus širdies ritmas
- didelis mieguistumas
- sedacija
- neurologinis judėjimo sutrikimas, kai raumenys susitraukia sukamaisiais ir besikartojančiais judesiais arba pakitusi laikysena. Simptomai apima drebulį, skausmą, mėšlungį.
- vaisto toksinis poveikis
- nerimas.

Šalutinis poveikis, kurio **dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis), yra:

- sumažėjęs trombocitų skaičius, tai padidina kraujavimo ir kraujosruvų susidarymo riziką
- stiprus nugaros ir pilvo skausmas (kurį sukelia kasos uždegimas)
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis, dėl to galimos dažnesnės infekcijos
- rausvos, į taikinį panašios dėmės arba apvalios dėmės, dažnai su pūslelėmis pagrindo viduryje, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos, paraudusios ir patinusios akys, prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ir (arba) į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė)
- iš pradžių į gripą panašūs simptomai, veido bėrimas, po to išplitęs bėrimas, aukšta kūno temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, nenormalūs kraujo rodikliai (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir kitų organų pakitimai (vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromas)
- sunki alerginė reakcija, kuri sukelia veido, gerklės, plaštakų, pėdų, kulkšnių arba kojų apatinių dalių tinimą
- dilgėlinė (odos bėrimas su niežuliu)
- letargija, sumišimas, raumenų trukčiojimas arba reikšmingas traukulių pablogėjimas (galimi mažo natrio kiekio kraujyje dėl sutrikusios antidiurezinio hormono (ADH) sekrecijos simptomai).

Zebinix vartojimas siejamas su nenormalia EKG (elektrokardiograma), taip vadinamu PR intervalo pailgėjimu. Gali pasireikšti su nenormalia EKG susijęs šalutinis poveikis (pvz., alpimas ir širdies ritmo sulėtėjimas).

Gauta pranešimų, kad gydant struktūriškai panašiais vaistais nuo epilepsijos, pvz., karbamazepinu ir okskarbazepinu, pasireiškė kaulų sutrikimų, įskaitant osteopeniją ir osteoporozę (kaulų retėjimą) bei lūžius. Jei ilgą laiką buvote gydyti vaistais nuo epilepsijos, sirgote osteoporoze arba vartojote steroidus, pasikonsultuokite su gydytoju ar vaistininku.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Zebinix**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.



Ant lizdinės plokštelės, buteliuko ir dėžutės po „EXP“ ir „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Zebinix sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra eslikarbazepino acetatas. Kiekvienoje tabletėje yra 600 mg eslikarbazepino acetato.
- Pagalbinės medžiagos yra povidonas K29/32, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas.

### Zebinix išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zebinix 600 mg tabletės yra baltos ir pailgos. Tablečių vienoje pusėje įspaustas užrašas „ESL 600“, kitoje pusėje yra vagelė, tablečių ilgis – 17,3 mm. Šią tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Tabletės supakuotos į lizdines plokšteles, sudėtas į kartonines dėžutes po 30 arba 60 tablečių ir į DTPE buteliukus su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, sudėtus į kartonines dėžutes po 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas ir gamintojas

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija  
Tel. +351 22 986 61 00  
Faksas +351 22 986 61 99  
El. paštas info@bial.com

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

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

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Lietuva**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.-{mėnesio} mėn.}**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Zebinix 800 mg tabletės

Eslikarbazepino acetatas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti arba savo vaikui duodami vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

Kas yra Zebinix ir kam jis vartojamas

2. Kas žinotina prieš vartojant Zebinix
3. Kaip vartoti Zebinix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zebinix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### 1. Kas yra Zebinix ir kam jis vartojamas

Zebinix sudėtyje yra veikliosios medžiagos eslikarbazepino acetato.

Zebinix priklauso grupei vaistų, kurie vadinami priešepilepsiniais ir kurie naudojami gydant epilepsiją – būklę, kurios metu žmogui atsiranda pasikartojantys traukuliai arba priepuoliai.

Zebinix skiriamas:

- vienas (monoterapija) suaugusiems pacientams, kuriems naujai diagnozuota epilepsija;
- kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos (papildomam gydymui) suaugusiems pacientams, paaugliams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams, kuriems pasireiškia traukuliai, veikiantys vieną galvos smegenų dalį (daliniai traukuliai). Po šių traukulių gali atsirasti arba neatsirasti traukulių, kurie veikia visas galvos smegenis (antrinė generalizacija).

Gydytojas Jums skyrė Zebinix traukulių skaičiui sumažinti.

### 2. Kas žinotina prieš vartojant Zebinix

#### Zebinix vartoti negalima:

- jeigu yra alergija eslikarbazepino acetatui, kitiems karboksamido dariniais (pvz., karbamazepinui arba okskarbazepinui – vaistams, kurie naudojami epilepsijai gydyti) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tam tikru širdies ritmo sutrikimu (antro ir trečio laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada).

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Zebinix.

Tuoju pat kreipkitės į gydytoją:

- jeigu Jums pasireiškia odos ir (arba) gleivinės pūslelės arba lupimasis, bėrimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti, lūpų, veido, akių vokų, gerklės ar liežuvio tinimas. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

- jeigu Jums pasireiškia sumišimas, traukulių pablogėjimas ar sutrikusi sąmonė, nes tai gali būti mažos druskos koncentracijos kraujyje požymiai

Pasakykite gydytojui:

- jeigu Jūs sergate inkstų ligomis. Gydytojui gali reikėti koreguoti dozę. Zebinix nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiomis inkstų ligomis.
- jeigu Jūs sergate kepenų ligomis. Zebinix nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų sutrikimu.
- jeigu Jūs vartojate bet kokius vaistus, kurie gali sukelti EKG (elektrokardiogramos) nenormalų pokytį, vadinamą PR intervalo pailgėjimu. Jei nesate tikri, ar vartojami vaistai galėtų tai sukelti, pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs sergate širdies liga, pvz., širdies nepakankamumu arba širdies priepuoliu arba Jums yra širdies ritmo sutrikimas.
- jeigu Jums pasireiškia traukuliai, kurie prasideda nuo išplitusios elektrinės iškvos, kuri apima abi galvos smegenų puses.

Nedideliame skaičiui žmonių, vartojusių vaistus nuo epilepsijos, atsirado minčių save sužeisti arba nusižudyti. Jeigu bet kuriuo metu vartojant Zebinix Jums atsiras tokių minčių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Zebinix gali sukelti galvos svaigimą ir (arba) mieguistumą, ypač gydymo pradžioje. Vartojant Zebinix specialių atsargumo priemonių reikia, kad išvengtumėte atsitiktinių susižeidimų, pvz., nukritimų.

Vartojant Zebinix reikia specialių atsargumo priemonių

Pacientų gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias ir potencialiai gyvybei pavojingas odos reakcijas, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*) ir (arba) toksinę epidermio nekrolizę bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Jeigu Jums pasireiškė sunkūs bėrimas arba kiti odos simptomai (žr. 4 skyrių), nustokite vartoti Zebinix ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba medicininės pagalbos.

Kinų hanių ir tajų kilmės pacientams sunkių odos reakcijų pasireiškimo riziką, susijusią su karbamazepino ar kitų panašios cheminės sudėties junginių vartojimu, galima numatyti ištiriant šių pacientų kraujo mėginių. Gydytojas turi Jums nurodyti, ar prieš vartojant Zebinix reikia atlikti kraujo tyrimą.

## Vaikams

Zebinix negalima skirti 6 metų ir jaunesniems vaikams.

## Kiti vaistai ir Zebinix

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip reikia daryti dėl to, kad kai kurie iš jų gali turėti įtakos Zebinix veikimui arba Zebinix gali turėti įtakos jų veikimui.

Pasakykite gydytojui jeigu vartojate:

- fenitoiną (vaistą, kuriuo gydoma epilepsija), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę.
- karbamazepiną (vaistą, kuris naudojamas epilepsijai gydyti), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę ir gali dažniau pasireikšti šis nepageidaujamas Zebinix poveikis: dvigubas regėjimas, sutrikusi koordinacija ir galvos sukimasis.
- hormoniniai kontraceptikai (pvz., kontraceptinės piliulės), nes Zebinix gali sumažinti jų veiksmingumą.
- simvastatiną (vaistą, kuris vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę.
- rozuvastatiną (vaistą, kuris vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti).
- kraują skystinantį vaistą - varfariną.
- monoamino oksidazės (MAO) inhibitorių grupės antidepresantų.
- Zebinix vartoti negalima kartu su okskarbazepinu (vaistu, kuriuo gydoma epilepsija), nes nežinoma, ar šiuos vaistus saugu vartoti kartu.

Norėdami sužinoti apie kontracepciją žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, Zebinix vartoti nerekomenduojama, nes Zebinix poveikis nėštumui ir vaisiui nežinomas.

Jeigu planuojate pastoti, prieš nustodama vartoti kontracepcijos priemones ir prieš pastodama pasitarkite su gydytoju. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti gydymą.

Duomenų apie eslikarbazepino acetato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai parodė moterų, vartojančių antiepilepsinių vaistų, vaikų padidėjusią įgimtų formavimosi ydų ir nervų sistemos vystymosi (smegenų vystymosi) sutrikimų riziką, ypač, kai tuo pat metu vartojamas ne vienas antiepilepsinis vaistas.

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui. Nenustokite vartoti vaisto, nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti vaistą nepasitarus su gydytoju, gali pasireikšti traukuliai, kurie gali būti pavojingi Jums ir Jūsų vaisiui. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti gydymą.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris ir neplanuojate pastoti, gydymo Zebinix metu turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Zebinix gali veikti tai, kaip veikia hormoniniai kontraceptikai (pvz., kontraceptinės tabletės) ir gali sumažinti jų veiksmingumą saugant nuo nėštumo. Todėl vartojant Zebinix rekomenduojama naudoti kitą saugų ir veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasitarkite su gydytoju, kuris su Jumis aptars, kurį tinkamiausią kontracepcijos metodą naudoti, kol vartojate Zebinix. Jeigu gydymas Zebinix nutraukiamas, turite toliau naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą iki esamo mėnesinių ciklo pabaigos.

Jeigu vartojate Zebinix nėštumo metu, Jūsų naujagimiui taip pat yra kraujavimo sutrikimų rizika iš karto po gimimo. Gydytojas gali Jums ir Jūsų naujagimiui skirti vaistą, kuris nuo to apsaugos.

Nemaitinkite krūtimi, kai vartojate Zebinix. Nežinoma, ar jis išsiskiria į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Zebinix gali sukelti galvos svaigimą, mieguistumą ir veikti Jūsų matymą, ypač gydymo pradžioje. Jeigu taip atsitinka, nevairuokite ir nevaldykite įrankių ar mechanizmų.

## **3. Kaip vartoti Zebinix**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Suaugusieji

#### *Dozė pradėjus gydymą*

400 mg kartą per parą vieną arba dvi savaites, vėliau didinama iki palaikomosios dozės. Apie šios dozės vartojimą vieną ar dvi savaites sprendžia gydytojas.

#### *Palaikomoji dozė*

Įprasta palaikomoji dozė yra 800 mg kartą per parą.

Atsižvelgiant į individualų atsaką vartojant Zebinix, dozę galima didinti iki 1 200 mg kartą per parą. Jeigu vartojate vien Zebinix, gydytojas gali nuspręsti, kad Jums gali būti naudinga 1 600 mg kartą per parą dozė.

### Inkstų ligomis sergantys pacientai

Jeigu sergate inkstų ligomis, paprastai Jums bus paskirta mažesnė Zebinix dozė. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę. Zebinix nerekomenduojama vartoti, jeigu sergate sunkiomis inkstų ligomis.

### Senyvi pacientai (vyresni nei 65 metų)

Jeigu esate senyvo amžiaus ir vartojate vien Zebinix, 1 600 mg dozė nėra Jums tinkama dozė.

## Vyresni kaip 6 metų vaikai

### *Dozė pradėjus gydymą*

Pradinė dozė yra 10 mg vienam kūno svorio kilogramui, ji vartojama kartą per parą vieną arba dvi savaites, vėliau didinama iki palaikomosios dozės.

### *Palaikomoji dozė*

Atsižvelgiant į atsaką į Zebinix, dozę kas vieną ar dvi savaites galima didinti po 10 mg vienam kūno svorio kilogramui iki 30 mg vienam kūno svorio kilogramui. Didžiausia dozė yra 1 200 mg kartą per parą.

### Vaikai, kurie sveria $\geq 60$ kg

Vaikai, kurie sveria 60 kg arba daugiau, turi vartoti tokią pat dozę kaip suaugusieji.

Vaikams labiau gali tikti kita šio vaisto forma, pvz., geriamoji suspensija. Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Vartojimo metodas ir būdas

Zebinix skirtas vartoti per burną.

Nurykite tabletes užgerdami stikline vandens.

Zebinix tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jeigu Jums sunku nuryti sveiką tabletę, tabletę galite susmulkinti, įdėti ją į šiek tiek vandens arba obuolių tyrės ir iš karto išgerti visą dozę.

Šią tabletę galima padalyti į lygias dozes.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Zebinix dozę?**

Jeigu netyčia pavartojote per didelę Zebinix dozę, Jums gali būti dažnesnių priepuolių rizika arba galite justis, tarsi Jūsų širdies plakimas yra nereguliarus arba pagreitėjęs. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš pirmiau nurodytų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Kartu pasiimkite vaistų pakuotę. Ją imkite tam, kad gydytojais žinotų, kokius vaistus vartojote.

### **Pamiršus pavartoti Zebinix**

Jeigu pamiršote išgerti tabletę, prisiminę iš karto tai padarykite ir toliau vartokite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Zebinix**

Nenustokite vartoti tablečių iškart. Taip padarius gali pasireikšti daugiau traukulių. Gydytojas nuspręs, kiek laiko turite vartoti Zebinix. Jei gydytojas nuspręs nutraukti gydymą Zebinix, paprastai dozė bus mažinama palaipsniui. Svarbu užbaigti gydymą taip, kaip patarė gydytojas, kitaip Jūsų simptomai gali pasunkėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau pateiktas pasireiškęs šalutinis poveikis gali būti labai sunkus. Nebevartokite Zebinix ir praneškite gydytojui arba nedelsdami kreipkitės į ligoninę, nes gali prireikti skubaus medicininio gydymo, jeigu Jums pasireiškia:

- odos ir (arba) gleivinės pūslelės arba lupimasis, bėrimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti, lūpų, veido, akių vokų, ryklės ar liežuvio tinimas. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai

**Labai dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- galvos svaigimas arba mieguistumas

**Dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- netvirtumo jautimas arba galvos sukimosi ar plūduriavimo pojūtis

- pykinimas arba vėmimas
- galvos skausmas
- viduriavimas
- dvejinimasis akyse arba neryškus matymas
- sunkumas susikaupti
- jėgų stokos jautimas arba nuovargis
- drebulys
- odos bėrimas
- kraujo tyrimai, rodantys, kad sumažėjęs natrio kiekis kraujyje
- sumažėjęs apetitas
- sunkumas užmigti
- judesių koordinavimo sutrikimas (ataksija)
- padidėjęs svoris.

**Nedažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100) :

- nerangumas
- alergija
- vidurių užkietėjimas
- traukuliai
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas. Simptomai apima sumažėjusį skydliaukės hormonų kiekį (kurį rodo kraujo tyrimai), šalčio netoleravimą, didelį liežuvį, plonus ir trapius pirštų nagus ar plaukus ir žemą kūno temperatūrą.
- kepenų ligos (pvz., padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas)
- padidėjęs kraujospūdis arba sunkus kraujospūdžio padidėjimas
- sumažėjęs kraujospūdis arba kraujospūdžio kritimas stojantis
- kraujo tyrimai, rodantys, kad druskų (įskaitant chloridą) kraujyje sumažėję, arba sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis
- dehidracija
- akių judesių pokyčiai, neaiškus matymas arba akių paraudimas
- alpimai
- terminiai nudegimai
- prasta atmintis arba užmaršumas
- verkimas, prislėgtumo, nervingumo ar sumišimo jausmas, susidomėjimo ar emocijų trūkumas
- negalėjimas kalbėti, rašyti arba suprasti sakomų ar parašytų žodžių
- sujaudinimas
- dėmesio sutrikimai / hiperaktyvumo sindromas
- dirglumas
- nuotaikos pokyčiai arba haliucinacijos
- sunkumas kalbėti
- kraujavimas iš nosies
- krūtinės skausmas
- dilgčiojimas ir (arba) nutirpimo jausmas bet kurioje kūno dalyje
- migrena
- deginimo pojūtis
- lietimą pojūčio sutrikimas
- uoslės pojūčių sutrikimai
- skambėjimas ausyse
- klausos sutrikimas
- kojų ir rankų tinimas
- rėmuo, skrandžio sutrikimai, pilvo skausmas, pilvo pūtimas ir diskomfortas arba burnos sausumas
- anglies spalvos (tamsios) išmatos
- dantenu uždegimas arba danties skausmas
- prakaituojanti arba sausa oda
- niežulys



- odos pokyčiai (pvz., paraudusi oda)
- plaukų slinkimas
- šlapimo takų infekcija
- bendras silpnumas bloga savijauta arba šaltkrėtis
- svorio netekimas
- raumenų skausmas, galūnių skausmas, raumenų silpnumas
- kaulų metabolizmo sutrikimas
- padidėjęs baltymų kiekis kauluose
- paraudimas, šaltos galūnės
- retesnis ar nereguliarus širdies ritmas
- didelis mieguistumas
- sedacija
- neurologinis judėjimo sutrikimas, kai raumenys susitraukia sukamaisiais ir besikartojančiais judesiais arba pakitusi laikysena. Simptomai apima drebulį, skausmą, mėšlungį.
- vaisto toksinis poveikis
- nerimas.

Šalutinis poveikis, kurio **dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis), yra:

- sumažėjęs trombocitų skaičius, tai padidina kraujavimo ir kraujosruvų susidarymo riziką
- stiprus nugaros ir pilvo skausmas (kurį sukelia kasos uždegimas)
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis, dėl to galimos dažnesnės infekcijos
- rausvos, į taikinį panašios dėmės arba apvalios dėmės, dažnai su pūslelėmis pagrindo viduryje, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos, paraudusios ir patinusios akys, prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ir (arba) į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė)
- iš pradžių į gripą panašūs simptomai, veido bėrimas, po to išplitęs bėrimas, aukšta kūno temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, nenormalūs kraujo rodikliai (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir kitų organų pakitimai (vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromas)
- sunki alerginė reakcija, kuri sukelia veido, gerklės, plaštakų, pėdų, kulkšnių arba kojų apatinių dalių tinimą
- dilgėlinė (odos bėrimas su niežuliu)
- letargija, sumišimas, raumenų trukčiojimas arba reikšmingas traukulių pablogėjimas (galimi mažo natrio kiekio kraujyje dėl sutrikusios antidiurezinio hormono (ADH) sekrecijos simptomai).

Zebinix vartojimas siejamas su nenormalia EKG (elektrokardiograma), taip vadinamu PR intervalo pailgėjimu. Gali pasireikšti su nenormalia EKG susijęs šalutinis poveikis (pvz., alpimas ir širdies ritmo sulėtėjimas).

Gauta pranešimų, kad gydant struktūriškai panašiais vaistais nuo epilepsijos, pvz., karbamazepinu ir okskarbazepinu, pasireiškė kaulų sutrikimų, įskaitant osteopeniją ir osteoporozę (kaulų retėjimą) bei lūžius. Jei ilgą laiką buvote gydyti vaistais nuo epilepsijos, sirgote osteoporoze arba vartojote steroidus, pasikonsultuokite su gydytoju ar vaistininku.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Zebinix**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės, buteliuko ir dėžutės po „EXP“ ir „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Zebinix sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra eslikarbazepino acetatas. Kiekvienoje tabletėje yra 800 mg eslikarbazepino acetato.
- Pagalbinės medžiagos yra povidonas K29/32, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas.

### Zebinix išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zebinix 800 mg tabletės yra baltos ir pailgos. Tablečių vienoje pusėje įspaustas užrašas „ESL 800“, kitoje pusėje yra vagelė, tablečių ilgis – 19 mm. Šią tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Tabletės supakuotos į lizdines plokšteles, sudėtas į kartonines dėžutes po 20, 30, 60 arba 90 tablečių arba sudėtinėje pakuotėje, kurioje yra 180 (2x90) tablečių, ir į DTPE buteliukus su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, sudėtus į kartonines dėžutes po 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas ir gamintojas

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija  
Tel. +351 22 986 61 00  
Faksas +351 22 986 61 99  
El. paštas info@bial.com

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

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

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>., S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Lietuva**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugalija)

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.-{mėnesio} mėn.}**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Zebinix 50 mg/ml geriamoji suspensija** Eslikarbazepino acetatas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti arba savo vaikui duodami vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Zebinix ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zebinix
3. Kaip vartoti Zebinix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zebinix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Zebinix ir kam jis vartojamas**

Zebinix sudėtyje yra veikliosios medžiagos eslikarbazepino acetato.

Zebinix priklauso grupei vaistų, kurie vadinami priešepilepsiniais ir kurie naudojami gydant epilepsiją – būklę, kurios metu žmogui atsiranda pasikartojantys traukuliai arba priepuoliai.

Zebinix skiriamas:

- vienas (monoterapija) suaugusiems pacientams, kuriems naujai diagnozuota epilepsija;
- kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos (papildomam gydymui) suaugusiems pacientams, paaugliams ir vyresniems kaip 6 metų vaikams, kuriems pasireiškia traukuliai, veikiantys vieną galvos smegenų dalį (daliniai traukuliai). Po šių traukulių gali atsirasti arba neatsirasti traukulių, kurie veikia visas galvos smegenis (antrinė generalizacija).

Gydytojas Jums skyrė Zebinix traukulių skaičiui sumažinti.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Zebinix**

##### **Zebinix vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija eslikarbazepino acetatui, kitiems karboksamido dariniams (pvz., karbamazepinui arba okskarbazepinui – vaistams, kurie naudojami epilepsijai gydyti) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tam tikru širdies ritmo sutrikimu (antro ir trečio laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Zebinix.

Tuoju pat kreipkitės į gydytoją:

- jeigu Jums pasireiškia odos ir (arba) gleivinės pūslelės arba lupimasis, bėrimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti, lūpų, veido, akių vokų, gerklės ar liežuvio tinimas. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

- jeigu Jums pasireiškia sumišimas, traukulių pablogėjimas ar sutrikusi sąmonė, nes tai gali būti mažos druskos koncentracijos kraujyje požymiai

Pasakykite gydytojui:

- jeigu Jūs sergate inkstų ligomis. Gydytojui gali reikėti koreguoti dozę. Zebinix nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiomis inkstų ligomis.
- jeigu Jūs sergate kepenų ligomis. Zebinix nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų sutrikimu.
- jeigu Jūs vartojate bet kokius vaistus, kurie gali sukelti EKG (elektrokardiogramos) nenormalų pokytį, vadinamą PR intervalo pailgėjimu. Jei nesate tikri, ar vartojami vaistai galėtų tai sukelti, pasitarkite su gydytoju.
- jeigu Jūs sergate širdies liga, pvz., širdies nepakankamumu arba širdies priepuoliu arba Jums yra širdies ritmo sutrikimas.
- jeigu Jums pasireiškia traukuliai, kurie prasideda nuo išplitusios elektrinės iškvos, kuri apima abi galvos smegenų puses.

Nedideliame skaičiui žmonių, vartojusių vaistus nuo epilepsijos, atsirado minčių save sužeisti arba nusižudyti. Jeigu bet kuriuo metu vartojant Zebinix Jums atsiras tokių minčių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Zebinix gali sukelti galvos svaigimą ir (arba) mieguistumą, ypač gydymo pradžioje. Vartojant Zebinix specialią atsargumo priemonių reikia, kad išvengtumėte atsitiktinių susižeidimų, pvz., nukritimų.

Vartojant Zebinix reikia specialių atsargumo priemonių

Pacientų gydymo Zebinix po vaistinio preparato registracijos patirtis rodo pasireiškusias sunkias ir potencialiai gyvybei pavojingas odos reakcijas, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*) ir (arba) toksiinę epidermio nekrolizę bei vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Jeigu Jums pasireiškė sunkus bėrimas arba kiti odos simptomai (žr. 4 skyrių), nustokite vartoti Zebinix ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba medicininės pagalbos.

Kinų hanių ir tajų kilmės pacientams sunkių odos reakcijų pasireiškimo riziką, susijusią su karbamazepino ar kitų panašios cheminės sudėties junginių vartojimu, galima numatyti ištiriant šių pacientų kraujo mėginį. Gydytojas turi Jums nurodyti, ar prieš vartojant Zebinix reikia atlikti kraujo tyrimą.

### **Vaikams**

Zebinix negalima skirti 6 metų ir jaunesniems vaikams.

### **Kiti vaistai ir Zebinix**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip reikia daryti dėl to, kad kai kurie iš jų gali turėti įtakos Zebinix veikimui arba Zebinix gali turėti įtakos jų veikimui.

Pasakykite gydytojui jeigu vartojate:

- fenitoiną (vaistą, kuriuo gydoma epilepsija), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę.
- karbamazepiną (vaistą, kuris naudojamas epilepsijai gydyti), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę ir gali dažniau pasireikšti šis nepageidaujamas Zebinix poveikis: dvigubas regėjimas, sutrikusi koordinacija ir galvos sukimasis.
- hormoniniai kontraceptikai (pvz., kontraceptinės piliulės), nes Zebinix gali sumažinti jų veiksmingumą.
- simvastatiną (vaistą, kuris vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti), nes gali reikėti koreguoti Jums skiriamą dozę.
- rozuvastatiną (vaistą, kuris vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti).
- kraują skystinantį vaistą - varfariną.
- monoamino oksidazės (MAO) inhibitorių grupės antidepresantų.
- Zebinix vartoti negalima kartu su okskarbazepinu (vaistu, kuriuo gydoma epilepsija), nes nežinoma, ar šiuos vaistus saugu vartoti kartu.

Norėdami sužinoti apie kontracepciją žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, Zebinix vartoti nerekomenduojama, nes Zebinix poveikis nėštumui ir vaisiui nežinomas.

Jeigu planuojate pastoti, prieš nustodama vartoti kontracepcijos priemones ir prieš pastodama pasitarkite su gydytoju. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti gydymą.

Duomenų apie eslikarbazepino acetato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai parodė moterų, vartojančių antiepilepsinių vaistų, vaikų padidėjusią įgimtų formavimosi ydų ir nervų sistemos vystymosi (smegenų vystymosi) sutrikimų riziką, ypač, kai tuo pat metu vartojamas ne vienas antiepilepsinis vaistas.

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui. Nenustokite vartoti vaisto, nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti vaistą nepasitarus su gydytoju, gali pasireikšti traukuliai, kurie gali būti pavojingi Jums ir Jūsų vaisiui. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti gydymą.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris ir neplanuojate pastoti, gydymo Zebinix metu turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Zebinix gali veikti tai, kaip veikia hormoniniai kontraceptikai (pvz., kontraceptinės tabletės) ir gali sumažinti jų veiksmingumą saugant nuo nėštumo. Todėl vartojant Zebinix rekomenduojama naudoti kitą saugų ir veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasitarkite su gydytoju, kuris su Jumis aptars, kurį tinkamiausią kontracepcijos metodą naudoti, kol vartojate Zebinix. Jeigu gydymas Zebinix nutraukiamas, turite toliau naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą iki esamo mėnesinių ciklo pabaigos.

Jeigu vartojate Zebinix nėštumo metu, Jūsų naujagimiui taip pat yra kraujavimo sutrikimų rizika iš karto po gimimo. Gydytojas gali Jums ir Jūsų naujagimiui skirti vaistą, kuris nuo to apsaugos.

Nemaitinkite krūtimi, kai vartojate Zebinix. Nežinoma, ar jis išsiskiria į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Zebinix gali sukelti galvos svaigimą, mieguistumą ir veikti Jūsų matymą, ypač gydymo pradžioje. Jeigu taip atsitinka, nevairuokite ir nevaldykite įrankių ar mechanizmų.

### **Zebinix sudėtyje yra metilparahidroksibenzoato (E218) ir sulfitų**

Zebinix geriamosios supensijos sudėtyje yra metilparahidroksibenzoato (E218), kuris gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos, ir sulfitų, kurie retais atvejais gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų ir bronchų spazmą.

## **3. Kaip vartoti Zebinix**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Suaugusieji

#### *Dozė pradėjus gydymą*

400 mg kartą per parą vieną arba dvi savaites, vėliau didinama iki palaikomosios dozės. Apie šios dozės vartojimą vieną ar dvi savaites sprendžia gydytojas.

#### *Palaikomoji dozė*

Įprasta palaikomoji dozė yra 800 mg kartą per parą.

Atsižvelgiant į individualų atsaką vartojant Zebinix, dozę galima didinti iki 1 200 mg kartą per parą.

Jeigu vartojate vien Zebinix, gydytojas gali nuspręsti, kad Jums gali būti naudinga 1 600 mg kartą per parą dozė.

### Inkstų ligomis sergantys pacientai

Jeigu sergate inkstų ligomis, paprastai Jums bus paskirta mažesnė Zebinix dozė. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę. Zebinix nerekomenduojama vartoti, jeigu sergate sunkiomis inkstų ligomis.

#### Senyvi pacientai (vyresni nei 65 metų)

Jeigu esate senyvo amžiaus ir vartojate vien Zebinix, 1 600 mg dozė nėra Jums tinkama dozė.

#### Vyresni kaip 6 metų vaikai

##### *Dozė pradėjus gydymą*

Pradinė dozė yra 10 mg vienam kūno svorio kilogramui, ji vartojama kartą per parą vieną arba dvi savaites, vėliau didinama iki palaikomosios dozės.

##### *Palaikomoji dozė*

Atsižvelgiant į atsaką į Zebinix, dozę kas vieną ar dvi savaites galima didinti po 10 mg vienam kūno svorio kilogramui iki 30 mg vienam kūno svorio kilogramui. Didžiausia dozė yra 1 200 mg kartą per parą.

#### Vaikai, kurie sveria $\geq 60$ kg

Vaikai, kurie sveria 60 kg arba daugiau, turi vartoti tokią pat dozę kaip suaugusieji.

Vaikams labiau gali tikti kita šio vaisto forma, pvz., geriamoji suspensija. Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### Vartojimo metodas ir būdas

Zebinix skirtas vartoti per burną.

Zebinix geriamąją suspensiją galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

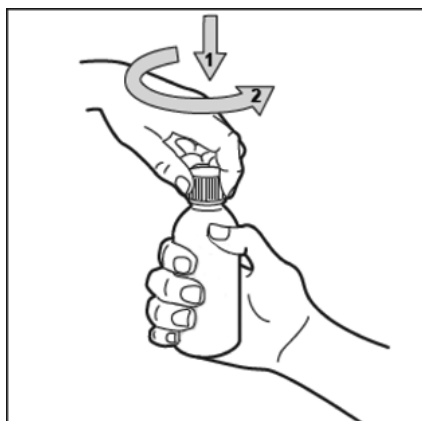
Prieš vartodami gerai, bet švelniai sukratykite.

Vaistui vartoti visada naudokite tiekiamą geriamąjį švirkštą.

#### **Vartojimo instrukcija**

1 veiksmas. Išimkite buteliuką, geriamąjį švirkštą ir buteliuko adapterį iš dėžutės.

2 veiksmas. Pakratykite buteliuką mažiausiai 10 sekundžių ir nuimkite vaikų sunkiai atidaromą uždorį, spausdami jį žemyn ir sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę (į kairę).

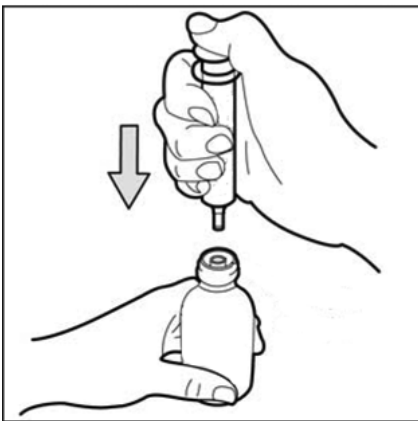




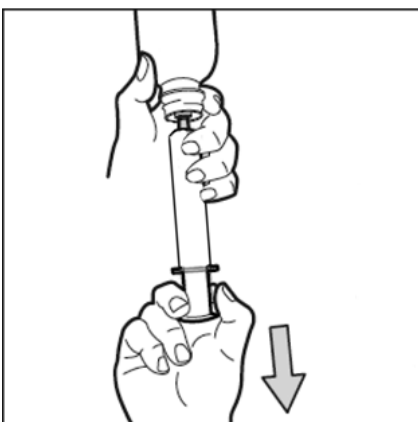
3 veiksmas. Įkiškite buteliuko adapterį į buteliuko kaklelio angą. Kad tvirtai jį įkištumėte, gali tekti šiek tiek paspausti. Įkišus, buteliuko adapterio iš buteliuko išimti negalima. Buteliuką galima uždaryti uždoriu, paliekant buteliuko adapterį vietoje.



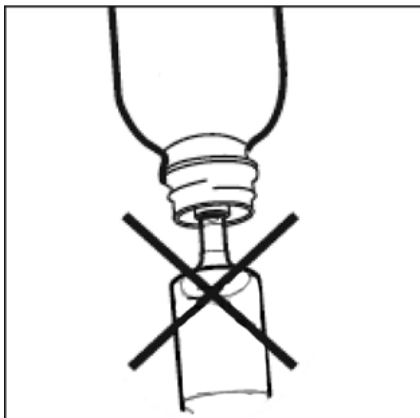
4 veiksmas. Procesui palengvinti turite pažymėti reikiamą tūrį švirkšte judindami stūmoklį. Įkiškite geriamojo švirkšto galiuką į buteliuko adapterio angą, laikydami buteliuką tiesioje padėtyje. Stumkite stūmoklį iki galo žemyn. Taip buteliuko viduje susidarys slėgis, kuris padės dozuoti suspensiją, išstumiant ją iš buteliuko į geriamąjį švirkštą.



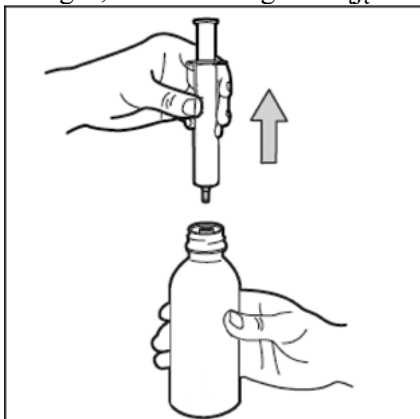
5 veiksmas. Laikydami įkištą geriamąjį švirkštą, apverskite buteliuką. Švelniai traukite geriamojo švirkšto stūmoklį iki reikiamo tūrio.



6 veiksmas. Jeigu geriamajame švirkšte matote oro burbuliukų, stumkite stūmoklį aukštyn tik tiek, kad visiškai išstumtumėte didelius oro burbuliukus. Švelniai traukite stūmoklį atgal žemyn iki gydytojo Jums skirtos dozės žymos.



7 veiksmas. Pastatykite buteliuką tiesioje padėtyje ir ištraukite visą geriamąjį švirkštą iš buteliuko. Būkite atsargūs, ištraukdami geriamąjį švirkštą iš buteliuko nestumkite stūmoklio žemyn.



8 veiksmas. Uždarykite buteliuko uždorį, sukdami pagal laikrodžio rodyklę (į dešinę).



9 veiksmas. Įveskite geriamąjį švirkštą į burną ties vidine skruosto dalimi. Lėtai spauskite stūmoklį žemyn, kad išstumtumėte Zebinix į burną.

10 veiksmas. Po kiekvieno naudojimo praskalaukite geriamąjį švirkštą švaraus vandens stiklinėje. Pakartokite šį valymo procesą 3 kartus. Iki kito vartojimo laikykite buteliuką ir geriamąjį švirkštą kartu dėžutėje.

**Ką daryti pavartojus per didelę Zebinix dozę?**

Jeigu netyčia pavartojote per didelę Zebinix dozę, Jums gali būti dažnesnių priepuolių rizika arba galite justis, tarsi Jūsų širdies plakimas yra nereguliarus arba pagreitėjęs. Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš pirmiau nurodytų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Kartu pasiimkite vaistų pakuotę. Ją imkite tam, kad gydytojui žinotų, kokius vaistus vartojote.

#### **Pamiršus pavartoti Zebinix**

Jeigu pamiršote išgerti dozę, prisiminę iš karto tai padarykite ir toliau vartokite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### **Nustojus vartoti Zebinix**

Nenustokite vartoti geriamosios suspensijos iškart. Taip padarius gali pasireikšti daugiau traukulių. Gydytojas nuspręs, kiek laiko turite vartoti Zebinix. Jei gydytojas nuspręs nutraukti gydymą Zebinix, paprastai dozė bus mažinama palaipsniui. Svarbu užbaigti gydymą taip, kaip patarė gydytojas, kitaip Jūsų simptomai gali pasunkėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau pateiktas pasireiškęs šalutinis poveikis gali būti labai sunkus. Nebevartokite Zebinix ir praneškite gydytojui arba nedelsdami kreipkitės į ligoninę, nes gali prireikti skubaus medicininio gydymo, jeigu Jums pasireiškia:

- odos ir (arba) gleivinės pūslelės arba lupimasis, bėrimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti, lūpų, veido, akių vokų, ryklės ar liežuvio tinimas. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai

**Labai dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- galvos svaigimas arba mieguistumas

**Dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- netvirtumo jautimas arba galvos sukimosi ar plūduriavimo pojūtis
- pykinimas arba vėmimas
- galvos skausmas
- viduriavimas
- dvejinimasis akyse arba neryškus matymas
- sunkumas susikaupti
- jėgų stokos jautimas arba nuovargis
- drebulys
- odos bėrimas
- kraujo tyrimai, rodantys, kad sumažėjęs natrio kiekis kraujyje
- sumažėjęs apetitas
- sunkumas užmigti
- judesių koordinavimo sutrikimas (ataksija)
- padidėjęs svoris.

**Nedažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- nerangumas
- alergija
- vidurių užkietėjimas
- traukuliai
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas. Simptomai apima sumažėjusį skydliaukės hormonų kiekį (kurį rodo kraujo tyrimai), šalčio netoleravimą, didelį liežuvį, plonus ir trapius pirštų nagus ar plaukus ir žemą kūno temperatūrą.
- kepenų ligos (pvz., padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas)

- padidėjęs kraujospūdis arba sunkus kraujospūdžio padidėjimas
- sumažėjęs kraujospūdis arba kraujospūdžio kritimas stojantis
- kraujo tyrimai, rodantys, kad druskų (įskaitant chloridą) kraujyje sumažėję, arba sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis
- dehidracija
- akių judesių pokyčiai, neaiškus matymas arba akių paraudimas
- alpimai
- terminiai nudegimai
- prasta atmintis arba užmaršumas
- verkimas, prislėgtumo, nervingumo ar sumišimo jausmas, susidomėjimo ar emocijų trūkumas
- negalėjimas kalbėti, rašyti arba suprasti sakomų ar parašytų žodžių
- sujaudinimas
- dėmesio sutrikimai / hiperaktyvumo sindromas
- dirglumas
- nuotaikos pokyčiai arba haliucinacijos
- sunkumas kalbėti
- kraujavimas iš nosies
- krūtinės skausmas
- dilgčiojimas ir (arba) nutirpimo jausmas bet kurioje kūno dalyje
- migrena
- deginimo pojūtis
- lietimio pojūčio sutrikimas
- uoslės pojūčių sutrikimai
- skambėjimas ausyse
- klausos sutrikimas
- kojų ir rankų tinimas
- rėmuo, skrandžio sutrikimai, pilvo skausmas, pilvo pūtimas ir diskomfortas arba burnos sausumas
- anglies spalvos (tamsios) išmatos
- dantėnų uždegimas arba danties skausmas
- prakaituojanti arba sausa oda
- niežulys
- odos pokyčiai (pvz., paraudusi oda)
- plaukų slinkimas
- šlapimo takų infekcija
- bendras silpnumas bloga savijauta arba šaltkrėtis
- svorio netekimas
- raumenų skausmas, galūnių skausmas, raumenų silpnumas
- kaulų metabolizmo sutrikimas
- padidėjęs baltymų kiekis kauluose
- paraudimas, šaltos galūnės
- retesnis ar nereguliarus širdies ritmas
- didelis mieguistumas
- sedacija
- neurologinis judėjimo sutrikimas, kai raumenys susitraukia sukamaisiais ir besikartojančiais judesiais arba pakitusi laikysena. Simptomai apima drebulį, skausmą, mėšlungį.
- vaisto toksinis poveikis
- nerimas.

Šalutinis poveikis, kurio **dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis), yra:

- sumažėjęs trombocitų skaičius, tai padidina kraujavimo ir kraujosruvų susidarymo riziką
- stiprus nugaros ir pilvo skausmas (kurį sukelia kasos uždegimas)
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis, dėl to galimos dažnesnės infekcijos
- rausvos, į taikinį panašios dėmės arba apvalios dėmės, dažnai su pūslelėmis pagrindo viduryje, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos, paraudusios ir patinusios akys, prieš tai

gali pasireikšti karščiavimas ir (arba) į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė)

- iš pradžių į gripą panašūs simptomai, veido bėrimas, po to išplitęs bėrimas, aukšta kūno temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, nenormalūs kraujo rodikliai (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir kitų organų pakitimai (vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromas)
- sunki alerginė reakcija, kuri sukelia veido, gerklės, plaštakų, pėdų, kulkšnių arba kojų apatinių dalių tinimą
- dilgėlinė (odos bėrimas su niežuliu)
- letargija, sumišimas, raumenų trukčiojimas arba reikšmingas traukulių pablogėjimas (galimi mažo natrio kiekio kraujyje dėl sutrikusios antidiurezinio hormono (ADH) sekrecijos simptomai).

Zebinix vartojimas siejamas su nenormalia EKG (elektrokardiograma), taip vadinamu PR intervalo pailgėjimu. Gali pasireikšti su nenormalia EKG susijęs šalutinis poveikis (pvz., alpimas ir širdies ritmo sulėtėjimas).

Gauta pranešimų, kad gydant struktūriškai panašiais vaistais nuo epilepsijos, pvz., karbamazepinu ir okskarbazepinu, pasireiškė kaulų sutrikimų, įskaitant osteopeniją ir osteoporozę (kaulų retėjimą) bei lūžius. Jei ilgą laiką buvote gydyti vaistais nuo epilepsijos, sirgote osteoporoze arba vartojote steroidus, pasikonsultuokite su gydytoju ar vaistininku.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Zebinix**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „EXP“ ir „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Atidarius buteliuką, negalima vartoti jo turinio ilgiau kaip 2 mėnesius.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Zebinix sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra eslikarbazepino acetatas. Kiekviename mililitre geriamosios suspensijos yra 50 mg eslikarbazepino acetato.  
Pagalbinės medžiagos yra ksantano guma (E415), makrogolio 100 stearatas, metilparahidroksibenzoatas (E218), sacharino natrio druska (E954), dirbtinė kvapioji medžiaga *Tutti-Frutti* (sudėtyje yra maltodekstrino, propilenglikolio, natūralios ir dirbtinės kvapiosios medžiagos bei gumiarabiko (E414)), maskuojamoji kvapioji medžiaga (sudėtyje yra propilenglikolio, vandens ir natūralios bei dirbtinės kvapiosios medžiagos), išgrynintas vanduo.

### **Zebinix išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Zebinix 50 mg/ml yra balkšva arba balta geriamoji suspensija.

Geriamoji suspensija supakuota į gintaro spalvos buteliukus su DTPE vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriuose yra po 200 ml geriamosios suspensijos, kartono dėžuteje. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 10 ml polipropilėninis graduotas švirkštas su 0,2 ml padalomis ir kopolimerinis įstumiamasis buteliuko adapteris.

### **Registruotojas ir gamintojas**

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A.,  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugalija  
Tel. +351 22 986 61 00  
Faksas +351 22 986 61 99  
El. paštas info@bial.com

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

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

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

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

#### **Österreich**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Polska**

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

#### **España**

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

#### **Portugal**

BIAL-Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
Tel.: + 351 22 986 61 00

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.-{mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**IV priedas**  
**Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas**



## **Mokslinės išvados**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) eslikarbazepino acetato periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

### Į sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą (angl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH*) panašus sindromas

Atsižvelgiant į turimus duomenis apie *SIADH* arba į *SIADH* panašų sindromą, buvo du atvejai su tikėtiniu ryšiu ir 13 atvejų su galimu priežastiniu ryšiu su eslikarbazepinu (*ESL*) – *PRAC* nuomone, vaistinio preparato informacinius dokumentus reikia atitinkamai pakeisti. Siūloma formuluotė atitinka kitų dibenzazepinų struktūros vaistinių preparatų, t. y., karbamazepino ir okskarbazepino, vaistinio preparato informacinius dokumentus.

### Su vaistais susijęs kepenų funkcijos sutrikimas

Atsižvelgiant į turimus duomenis apie su vaistais susijusį kepenų funkcijos sutrikimą, buvo šeši padidėjusio gama-glutamilttransferazės aktyvumo atvejai, kurie galimai buvo susiję su *ESL* pagal *RUCAM* (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method*). Duomenų apie sunkesnę vaistų sukeltą kepenų pažeidimą (angl. *Drug induced liver injury, DILI*), t. y., ūminį hepatitą arba kepenų ląstelių pažeidimą nepakako, kad būtų galima nustatyti priežastinį ryšį. Buvo tik vienas sunkesnio *DILI* (ūminio hepatito) atvejis su galima teigiama reakcija į *ESL* vartojimo nutraukimą (galima pagal *RUCAM*). Kadangi padidėjusį transaminazių aktyvumą gali lydėti padidėjęs *GGT* aktyvumas, rekomenduojama pažymėti platesnį terminą „padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas“.

### Vartojimas nėštumo metu ir vaisingoms moterims

Atsižvelgiant į turimus duomenis apie vartojimą nėštumo metu ir vaisingoms moterims, *PRAC* rekomenduoja atnaujinti 4.6 skyriaus formuluotę. Šiuo metu teiginys, ar *ESL* vartojimas nėštumo metu rekomenduojamas ar ne, neįtrauktas. Taip pat pateikiamą informaciją reikia pakeisti pagal kitų antiepilepsinių vaistų (*AEV*) informacinius dokumentus, kurie buvo neseniai peržiūrėti, kad būtų įtraukta informacija apie riziką, susijusią su vartojimu nėštumo metu, veiksmingų kontracepcijos metodų poreikį ir vaisingų moterų konsultavimą apie galimą sąveiką su hormoniniais kontraceptikais, siekiant pateikti panašaus lygio informaciją.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl eslikarbazepino acetato, laikosi nuomonės, kad vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra eslikarbazepino acetato, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.