

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 200 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά, επιμήκη δισκία, έχουν εγχάραξη «ESL 200» στη μια πλευρά και μια εγκοπή στην άλλη πλευρά, με μήκος 11 mm. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zebinix ενδείκνυται ως:

- μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία,
- συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Το Zebinix μπορεί να ληφθεί ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματικά προς υφιστάμενη αντισπασμωδική θεραπεία. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 400 mg άπαξ ημερησίως η οποία θα πρέπει να αυξηθεί στα 800 mg άπαξ ημερησίως έπειτα από μία ή δύο εβδομάδες. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα μονοθεραπείας μπορεί να ωφεληθούν από δόση 1.600 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στον ηλικιωμένο πληθυσμό υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία δεν έχει διαταραχθεί. Λόγω των εξαιρετικά περιορισμένων δεδομένων σχετικά με το σχήμα μονοθεραπείας των 1.600 mg στους ηλικιωμένους, αυτή η δόση δεν συνιστάται για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς, ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (CL_{CR}) ως εξής:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας

- CL_{CR} 30-60 ml/min: αρχική δόση των 200 mg (ή 5 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών) άπαξ ημερησίως ή 400 mg (ή 10 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών) μέρα παρά μέρα για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια άπαξ ημερησίως δόση των 400 mg (ή 10 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών). Ωστόσο, βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω ανεπαρκών στοιχείων

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και επομένως η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg/kg/ημέρα μία φορά την ημέρα. Η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται σε προσαυξήσεις των 10 mg/kg/ημέρα έως και 30 mg/kg/ημέρα ανά μία ή δύο εβδομάδες, βάσει της ανταπόκρισης του κάθε ατόμου. Η μέγιστη δόση είναι 1.200 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 60 kg

Παιδιά με σωματικό βάρος 60 kg ή μεγαλύτερο θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια δόση με αυτήν των ενηλίκων.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση αναφορικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Zebinix μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα δισκία μπορούν να θρυμματιστούν και να αναμειχθούν με νερό ή μαλακές τροφές, όπως πολτό μήλου, αμέσως πριν από τη χρήση και να χορηγηθούν από το στόμα.

Εναλλαγή μορφών του φαρμάκου

Με βάση συγκριτικά δεδομένα βιοδιαθεσιμότητας για τις μορφές δισκίου και εναιωρήματος, μπορεί να γίνει μετάβαση των ασθενών από τη μία μορφή του φαρμάκου στην άλλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα παράγωγα καρβοξαμίδης (π.χ. καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κολποκοιλιακός (ΚΚ) αποκλεισμός 2ου ή 3ου βαθμού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικές δραστικές ουσίες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός

ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου για την οξική εσλικαρβαζεπίνη. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται στους ασθενείς (και σε αυτούς που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη έχει συσχετιστεί με ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ζάλη και υπνηλία, που μπορούν να αυξήσουν την εμφάνιση τυχαίων τραυματισμών.

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν η χρήση του Zebinix πρόκειται να διακοπεί, συνιστάται η απόσυρση να γίνει σταδιακά προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο αυξημένης συχνότητας κρίσεων.

Δερματικές αντιδράσεις

Εξάνθημα αναπτύχθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 1,2% του συνολικού πληθυσμού που έλαβε το Zebinix σε κλινικές μελέτες σε επιληπτικούς ασθενείς. Περιπτώσεις κνίδωσης και αγγειοοίδηματος αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν Zebinix. Το αγγειοοίδημα στο πλαίσιο αντίδρασης υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας που συσχετίζεται με λαρυγγικό οίδημα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Εάν αναπτυχθούν σημεία ή συμπτώματα υπερευαισθησίας, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARS), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη θεραπεία με το Zebinix. Κατά τον χρόνο συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Αν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα δηλωτικά αυτών των αντιδράσεων, το Zebinix θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να μελετάται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (κατά περίπτωση). Αν οι ασθενείς έχουν αναπτύξει τέτοιες αντιδράσεις, η θεραπεία με το Zebinix δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε αυτούς οποιαδήποτε στιγμή.

Αλληλόμορφο HLA-B* 1502 - κινεζικός Χαν, ταϊλανδικός και άλλοι ασιατικοί πληθυσμοί

Το HLA B*1502 σε άτομα κινεζικής Χαν ή ταϊλανδικής προέλευσης έχει φανεί ότι σχετίζεται έντονα με τον κίνδυνο ανάπτυξης των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που είναι γνωστές ως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) όταν τους χορηγείται καρβαμαζεπίνη. Η χημική δομή της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι παρόμοια με αυτήν της καρβαμαζεπίνης και είναι δυνατόν ασθενείς θετικοί στο HLA-B*1502 να διατρέχουν επίσης κίνδυνο ανάπτυξης SJS μετά από θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Ο επιπολασμός του φορέα HLA-B*1502 είναι περίπου 10% στον κινεζικό Χαν και στον ταϊλανδικό πληθυσμό. Όταν είναι δυνατό, τα άτομα αυτά θα πρέπει να ελέγχονται για το συγκεκριμένο αλληλόμορφο πριν την εκκίνηση θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή χημικά συγγενείς δραστικές ουσίες. Σε περίπτωση που ασθενείς τέτοιων εθνοτικών προελεύσεων βρεθούν θετικοί στο αλληλόμορφο HLA-B*1502, η χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους.

Λόγω του επιπολασμού αυτού του αλληλόμορφου σε άλλους ασιατικούς πληθυσμούς (π.χ. άνω του 15% στις Φιλιππίνες και τη Μαλαισία) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο γενετικού ελέγχου σε πληθυσμούς κινδύνου για την παρουσία του HLA-B*1502.

Αλληλόμορφο HLA-A*3101- ευρωπαϊκής καταγωγής και ιαπωνικοί πληθυσμοί

Υπάρχουν μερικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι το HLA-A*3101 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη ανεπιθύμητων δερματικών ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), εξανθήματος φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία (DRESS) ή λιγότερο σοβαρής οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) και κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος στα άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής και τους Ιάπωνες.

Η συχνότητα του αλληλόμορφου HLA-A*3101 κυμαίνεται ευρέως μεταξύ εθνικών πληθυσμών. Το αλληλόμορφο HLA-A*3101 έχει επιπολασμό 2 έως 5% σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και περίπου 10% στον ιαπωνικό πληθυσμό.

Η παρουσία του αλληλόμορφου HLA-A*3101 ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη δερματικών αντιδράσεων (κατά κύριο λόγο λιγότερο σοβαρών) από 5,0% στον γενικό πληθυσμό σε 26,0% μεταξύ υποκειμένων ευρωπαϊκής καταγωγής, ενώ η απουσία του μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο από 5,0% σε 3,8%.

Υπάρχουν μη επαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν σύσταση ελέγχου για το HLA-A*3101 πριν την εκκίνηση θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή χημικά συγγενείς ενώσεις.

Σε περίπτωση ασθενών ευρωπαϊκής καταγωγής ή ιαπωνικής προέλευσης για τους οποίους είναι γνωστό ότι είναι θετικοί στο αλληλόμορφο HLA-A*3101, η χρήση καρβαμαζεπίνης ή χημικά συγγενών ενώσεων μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους.

Υπονατρίαμια

Υπονατρίαμια έχει αναφερθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε 1,5% των ασθενών που έλαβαν το Zebinix. Η υπονατρίαμια είναι ασυμπτωματική στις περισσότερες περιπτώσεις, ωστόσο, ενδέχεται να συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα όπως επιδείνωση των κρίσεων, σύγχυση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Η συχνότητα της υπονατρίαμιας αυξήθηκε με αυξημένη δόση οξικής εσλικαρβαζεπίνης. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο που οδηγεί σε υπονατρίαμια, ή σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτοχρόνως φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε υπονατρίαμια (π.χ. διουρητικά, δεσμοπρεσίνη, καρβαμαζεπίνη), τα επίπεδα νατρίου στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Επιπλέον, επίπεδα νατρίου στον ορό θα πρέπει να καθορίζονται εάν παρουσιαστούν κλινικά σημεία υπονατρίαμιας. Εκτός αυτού, τα επίπεδα νατρίου θα πρέπει να καθορίζονται κατά τη διάρκεια των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων. Εάν αναπτυχθεί κλινικά σχετική υπονατρίαμια, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται.

Διάστημα PR

Παρατάσεις του διαστήματος PR έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιατρικές καταστάσεις (π.χ. χαμηλά επίπεδα θυροξίνης, ανωμαλίες καρδιακής αγωγιμότητας), ή όταν λαμβάνουν συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με παράταση του διαστήματος PR.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με $CL_{CR} < 30$ ml/min δεν συνιστάται η χρήση λόγω ανεπαρκών δεδομένων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και απουσιάζουν τα δεδομένα φαρμακοκινητικής και τα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη, η οποία απεκκρίνεται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης. Η *in vitro* εσλικαρβαζεπίνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και των UDP-γλυκουρονικών τρανσφερασών. *In vivo*, η εσλικαρβαζεπίνη έδειξε επαγωγική επίδραση στο μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που απεκκρίνονται κυρίως με μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 (π.χ. Σιμβαστατίνη). Κατά συνέπεια, ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A4, όταν αυτά χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η *in vivo* εσλικαρβαζεπίνη ενδέχεται να έχει επαγωγική επίδραση στο μεταβολισμό φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται κυρίως με σύζευξη μέσω των UDP-γλυκουρονικών τρανσφερασών. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με το οξική εσλικαρβαζεπίνη ή κατά την αλλαγή της δόσης, μπορεί να χρειαστεί να παρέλθουν 2 έως 3 εβδομάδες προκειμένου να επιτευχθεί το νέο επίπεδο της ενζυμικής δραστηριότητας. Η χρονική καθυστέρηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χρησιμοποιείται το Zebinix ακριβώς πριν ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία απαιτούν ρύθμιση της δοσολογίας όταν συγχωρηγούνται με το Zebinix. Η εσλικαρβαζεπίνη έχει ανασταλτικές ιδιότητες όσον αφορά το CYP2C19. Επομένως, αλληλεπιδράσεις μπορεί να προκύψουν κατά τη συγχωρήγηση υψηλών δόσεων οξικής εσλικαρβαζεπίνης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C19 (π.χ. Φαινυτοΐνη).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Καρβαμαζεπίνη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 800 mg άπαξ ημερησίως και καρβαμαζεπίνης 400 mg δις ημερησίως κατέληξε σε μια μέση μείωση κατά 32% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, την εσλικαρβαζεπίνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από την επαγωγή γλυκουρονιδίωσης. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη έκθεση στην καρβαμαζεπίνη ή στον μεταβολίτη της, το εποξειδίο της καρβαμαζεπίνης. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί αν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με καρβαμαζεπίνη. Αποτελέσματα από μελέτες σε ασθενείς έδειξαν ότι η συγχρόνως χορηγούμενη θεραπεία αύξησε τον κίνδυνο των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών: διπλωπία, μη φυσιολογικός συντονισμός και ζάλη. Ο κίνδυνος αύξησης άλλων συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη συγχωρήγηση καρβαμαζεπίνης και οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Φαινυτοΐνη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και φαινυτοΐνης κατέληξε σε μια μέση μείωση κατά 31-33% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, την εσλικαρβαζεπίνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από την επαγωγή γλυκουρονιδίωσης, και μια μέση αύξηση κατά 31-35% στην έκθεση σε φαινυτοΐνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από αναστολή του CYP2C19. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί και η δόση της φαινυτοΐνης μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί.

Λαμοτριγίνη

Η γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός τόσο για την εσλικαρβαζεπίνη όσο και για την λαμοτριγίνη και επομένως μπορεί να αναμένεται να υπάρξει αλληλεπίδραση. Μια μελέτη σε υγιή άτομα με οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg άπαξ ημερησίως έδειξε μικρή κατά μέσο όρο φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση (η έκθεση της λαμοτριγίνης μειώθηκε κατά 15%) μεταξύ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και της λαμοτριγίνης και συνεπώς δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης. Ωστόσο, λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων, η επίδραση μπορεί να είναι κλινικά σχετική σε ορισμένα άτομα.

Τοπιραμάτη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και τοπιραμάτης δεν έδειξε σημαντική αλλαγή στην έκθεση σε εσλικαρβαζεπίνη αλλά έδειξε μείωση στην έκθεση σε τοπιραμάτη κατά 18%, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της τοπιραμάτης. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Βαλπροϊκό οξύ και λεβιτιρακετάμη

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση μελετών φάσης III σε επιληπτικούς ενήλικες ασθενείς υπέδειξε ότι η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ ή λεβιτιρακετάμη δεν επηρέασε την έκθεση στην εσλικαρβαζεπίνη αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από συμβατικές μελέτες αλληλεπίδρασης.

Οξκαρβαζεπίνη

Η ταυτόχρονη χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης με την οξκαρβαζεπίνη δεν συνιστάται διότι μπορεί να προκαλέσει υπερβολική έκθεση στους ενεργούς μεταβολίτες.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα

Η χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά έδειξε μια μέση μείωση κατά 37% και 42% στη συστηματική έκθεση στη λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη, αντίστοιχα, η οποία πιθανότατα προκαλείται από επαγωγή του CYP3A4. Επομένως, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με το Zebinix και έως τη λήξη του τρέχοντος κύκλου εμμηνου ρύσης μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Σιμβαστατίνη

Μια μελέτη σε υγιή άτομα έδειξε μια μέση μείωση κατά 50% στη συστηματική έκθεση στη σιμβαστατίνη όταν συγχορηγείται με οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg άπαξ ημερησίως, η οποία κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4. Ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση της δόσης της σιμβαστατίνης όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Ροσουβαστατίνη

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg άπαξ ημερησίως, υπήρξε μια μέση μείωση κατά 36-39% της συστηματικής έκθεσης σε υγιή άτομα. Ο μηχανισμός αυτής της μείωσης είναι άγνωστος, θα μπορούσε όμως να οφείλεται στην παρεμβολή στη λειτουργία μεταφοράς μόνο της ροσουβαστατίνης ή σε συνδυασμό με την επαγωγή του μεταβολισμού της. Δεδομένου ότι η σχέση μεταξύ της έκθεσης στο φάρμακο και της δράσης του δεν είναι σαφής, συνιστάται η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. επίπεδα χοληστερόλης).

Βαρφαρίνη

Η συγχορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως με βαρφαρίνη έδειξε μια μικρή (23%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στην έκθεση στην S-βαρφαρίνη. Δεν υπήρχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της R-βαρφαρίνης ή σε πήξη. Ωστόσο, λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων στην αλληλεπίδραση, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση του INR τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη λήξη της συγχρόνως χορηγούμενης θεραπείας με βαρφαρίνη και οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Διγοξίνη

Μια μελέτη σε υγιή άτομα δεν έδειξε επίδραση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης, υποδηλώνοντας ότι η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν έχει επίδραση στον μεταφορέα P-γλυκοπρωτεΐνη.

Αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης (αναστολείς MAO)

Βάσει της δομικής σχέσης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αλληλεπίδραση μεταξύ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και των αναστολέων της MAO είναι θεωρητικά δυνατή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος που σχετίζεται με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά

Έχει καταδειχτεί ότι στους απογόνους γυναικών με επιληψία οι οποίες χρησιμοποιούν αντιεπιληπτική θεραπεία, ο επιπολασμός των δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος από το ποσοστό του 3% περίπου στο γενικό πληθυσμό. Πιο συχνά αναφερόμενες είναι ο λαγώχειλος, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Συμβουλές από ειδικό ιατρό αναφορικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο ο οποίος προκαλείται τόσο από τις παροξυσμικές κρίσεις όσο και από την αντιεπιληπτική θεραπεία θα πρέπει να δίνονται σε όλες τις γυναίκες οι οποίες είναι σε αναπαραγωγική ηλικία και λαμβάνουν αντιεπιληπτική θεραπεία, ιδιαίτερα στις γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες και τις γυναίκες που είναι έγκυες. Η αιφνίδια διακοπή της θεραπείας με αντιεπιληπτικό φάρμακο (ΑΕΦ) θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε παροξυσμικές κρίσεις οι οποίες μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις για τη γυναίκα και το αγέννητο παιδί.

Η μονοθεραπεία προτιμάται για την αντιμετώπιση της επιληψίας κατά την εγκυμοσύνη όποτε αυτό είναι δυνατό διότι η θεραπεία με πολλαπλά ΑΕΦ μπορεί να συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών απ' ό,τι η μονοθεραπεία, ανάλογα με τα σχετιζόμενα ΑΕΦ.

Έχουν παρατηρηθεί νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε παιδιά από μητέρες με επιληψία οι οποίες χρησιμοποιούν αντιεπιληπτική θεραπεία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την οξική εσλικαρβαζεπίνη σχετικά με αυτόν τον κίνδυνο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη αλληλεπιδρά με ανεπιθύμητο τρόπο με αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα. Για αυτό το λόγο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως τη λήξη του τρέχοντος κύκλου εμμηνου ρύσης μετά από τη λήξη της πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική, αποτελεσματική και ασφαλής αντισυλληπτική μέθοδος. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται αναφορικά με τη χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (όπως μια ενδομήτρια συσκευή) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι εκάστοτε περιστάσεις, περιλαμβάνοντας την ασθενή στη συζήτηση, κατά την επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης.

Κίνδυνος που σχετίζεται με την οξική εσλικαρβαζεπίνη

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε Γονιμότητα παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τον άνθρωπο (συμπεριλαμβανομένων των μειζόνων συγγενών δυσπλασιών, των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και άλλων τοξικών επιδράσεων στην αναπαραγωγή) είναι άγνωστος.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός και αν κριθεί ότι το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο έπειτα από προσεκτική μελέτη των εναλλακτικών κατάλληλων θεραπευτικών επιλογών.

Σε περίπτωση που γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν οξική εσλικαρβαζεπίνη μείνουν έγκυες ή προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες, η χρήση του Zebinix θα πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά. Θα πρέπει να δίνονται οι ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις, και θα πρέπει να προτιμάται η μονοθεραπεία όποτε αυτό είναι δυνατόν τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών της κύησης. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ενημέρωση σχετικά με την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου δυσπλασιών και να τους δίνεται η ευκαιρία προγεννητικού ελέγχου.

Παρακολούθηση και πρόληψη

Τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να συμβάλουν στην ανεπάρκεια φολικού οξέος, ένας πιθανός λόγος πρόκλησης εμβρυϊκής ανωμαλίας. Η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος συνιστάται πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης. Καθώς η αποτελεσματικότητα της λήψης αυτών των συμπληρωμάτων δεν έχει αποδειχτεί, μια ειδική προγεννητική διάγνωση μπορεί να προσφερθεί ακόμα και για γυναίκες με συμπληρωματική θεραπεία φολικού οξέος.

Στο νεογέννητο παιδί

Έχουν αναφερθεί αιμορραγικές διαταραχές στο νεογέννητο που προκλήθηκαν από αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ως προφύλαξη, θα πρέπει να χορηγείται βιταμίνη K1 ως προληπτικό μέτρο κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης και στο νεογέννητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η εσλικαρβαζεπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της εσλικαρβαζεπίνης στο μητρικό γάλα. Καθώς ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στην γονιμότητα στον άνθρωπο. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει υποβάθμιση της γονιμότητας έπειτα από τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zebinix έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ζάλη, υπνηλία ή οπτικές διαταραχές, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται ότι οι σωματικές ή/και νοητικές ικανότητές τους που απαιτούνται για το χειρισμό μηχανημάτων ή την οδήγηση ενδέχεται να έχουν διαταραχτεί και συνιστάται να μην επιχειρούν τέτοιες ενέργειες μέχρι να καθιερωθεί ότι η ικανότητά τους να επιτελέσουν τέτοιες ενέργειες δεν είναι επηρεασμένη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες (συμπληρωματική θεραπεία και μονοθεραπεία), 2.434 ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις έλαβαν θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη (1.983 ενήλικες ασθενείς και 451 παιδιατρικοί ασθενείς) και το 51% αυτών των ασθενών παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριες σε ένταση και παρουσιάστηκαν κυρίως κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Οι κίνδυνοι που έχουν εντοπιστεί για το Zebinix αποτελούν κυρίως βασιζόμενες στην κατηγορία φαρμάκων, δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες συμπληρωματικής θεραπείας με ενήλικους επιληπτικούς ασθενείς και σε μια ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας που συνέκρινε την οξική εσλικαρβαζεπίνη με την καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης ήταν η ζάλη, η υπνηλία, η κεφαλαλγία και η ναυτία. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο <3% των ασθενών ανεξαρτήτως σκέλους θεραπείας.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARS), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη θεραπεία με το Zebinix (βλ. Παράγραφο 4.4).

Συγκεντρωτική λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες συσχετίστηκαν με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται παρακάτω σε μορφή πίνακα.

Ο παρακάτω πίνακας έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενέργειών, πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές (≥ 1.000 έως $< 1/100$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Εμφανιζόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συσχετίστηκαν με το Zebinix και συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αναιμία	Θρομβοπενία, λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Υποθυρεοειδισμός	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπονατριάμια, μειωμένη όρεξη	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αφυδάτωση, Υπογλωραιμίας	Σύνδρομο ομοιάζον με αυτό της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) με σημεία και συμπτώματα λήθαργου, ναυτίας, ζάλης, μείωσης της ωσμωμοριακότητας του ορού (αίματος), εμέτου, κεφαλαλγίας, συγχυτικής κατάστασης ή άλλων νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων.

Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Ψυχωτική διαταραχή, απάθεια, κατάθλιψη, νευρικότητα, διέγερση, ευερεθιστότητα, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας, συγχυτική κατάσταση, συναισθηματικές διακυμάνσεις, κλάμα, ψυχοκινητική επιβράδυνση, άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, υπνηλία	Κεφαλαλγία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, αταξία, διαταραχή ισορροπίας	Μη φυσιολογικός συντονισμός, επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, υπερβολικός ύπνος, καταστολή, αφασία, δυσαισθησία, δυστονία, λήθαργος, παροσμία, παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, επιληψίας, περιφερική νευροπάθεια, νυσταγμός, διαταραχή ομιλίας, δυσαρθρία, αίσθηση καύσου, παραισθησία, ημικρανία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, θολή όραση	Προβλήματα όρασης, όραση κατά την οποία τα αντικείμενα φαίνονται ταλαντευόμενα, διαταραχή συζυγών κινήσεων των οφθαλμών, υπεραιμία του οφθαλμού	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Τίγγος	Υποακοΐα, εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία	

Αγγειακές διαταραχές			Υπέρταση (συμπεριλαμβανομένων υπερτασικών κρίσεων), υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη, περιφερική ψυχρότητα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Επίσταξη, θωρακικό άλγος	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, έμετος, διάρροια	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, γαστρίτιδα, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακή διάταση, ουλίτιδα, μέλαινα, οδονταλγία	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική διαταραχή	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Αλωπεκία, ξηροδερμία, υπεριδρωσία, ερύθημα, δερματικές διαταραχές, κνησμός, δερματίτιδα αλλεργική	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, αντίδραση στο φάρμακο με ηωσηνοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), αγγειοοίδημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυαλγία, διαταραχή του μεταβολισμού των οστών, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ουρολοίμωξη	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, διαταραχές στη βάδιση, εξασθένιση	Κακουχία, ρίγη, περιφερικό οίδημα	

Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος	Μειωμένη αρτηριακή πίεση, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένο νάτριο αίματος, χλωριούχα αίματος μειωμένα, οστεοκαλσίνη αυξημένη, μειωμένος αιματοκρίτης, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένα ηπατικά ένζυμα	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Τοξικότητα φαρμάκου, πτώση, θερμικό έγκαυμα	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οφθαλμικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα καρβαμαζεπίνη και οξική εσλικαρβαζεπίνη σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: διπλωπία (11,4% των ασθενών με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 2,4% των ασθενών χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης), μη φυσιολογικός συντονισμός (6,7% με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 2,7% χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης) και ζάλη (30% με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 11,5% χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης), βλέπε παράγραφο 4.5.

Διάστημα PR

Η χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης σχετίζεται με αύξηση στο διάστημα PR. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την παράταση του διαστήματος PR (π.χ. κολποκοιλιακός αποκλεισμός, συγκοπή, βραδυκαρδία) ενδέχεται να συμβούν.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την κατηγορία φαρμάκων

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καταστολή του μυελού των οστών, αναφυλακτικές αντιδράσεις, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος ή σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες δεν παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών του προγράμματος επιληψίας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί με την οξικαρβαζεπίνη. Επομένως, η εμφάνισή τους μετά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Έχουν αναφερθεί μειωμένη οστική πυκνότητα, οστεοπενία, οστεοπόρωση και κατάγματα σε ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με δομικά σχετιζόμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα καρβαμαζεπίνης και οξικαρβαζεπίνης. Δεν έχει εξακριβωθεί ο μηχανισμός που επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς ηλικίας από 2 έως 18 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις (238 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη και 189 με εικονικό φάρμακο), το 35,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη και το 19% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που

υποβλήθηκε σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη ήταν η διπλωπία (5,0%), η υπνηλία (8,0%) και ο έμετος (4,6%).

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι γενικά παρόμοιο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Στην ηλικιακή ομάδα από 6 έως 11 ετών, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε περισσότερους από δύο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη ήταν η διπλωπία (9,5%), η υπνηλία (7,4%), η ζάλη (6,3%), οι σπασμοί (6,3%) και η ναυτία (3,2%), ενώ στην ηλικιακή ομάδα από 12 έως 18 ετών ήταν η υπνηλία (7,4%), ο έμετος (4,2%), η διπλωπία (3,2%) και η κόπωση (3,2%). Η ασφάλεια του Zebinix στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Το προφίλ ασφαλείας της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ήταν γενικά παρόμοιο μεταξύ ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών, εκτός από τη διέγερση (συχνή, 1,3%) και το κοιλιακό άλγος (συχνή, 2,1%) που ήταν συχνότερες στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικους. Η ζάλη, η υπνηλία, ο ίλιγγος, η αδυναμία, η διαταραχή στη βάδιση, ο τρόμος, η αταξία, η διαταραχή της ισορροπίας, η θολή όραση, η διάρροια, το εξάνθημα και η υπονατριαιμία ήταν λιγότερο συχνά στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες. Αλλεργική δερματίτιδα (όχι συχνή, 0,8%) αναφέρθηκε μόνο στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφαλείας στον παιδιατρικό πληθυσμό, τα οποία ελήφθησαν από ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις της μελέτης φάσης III ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του προϊόντος χωρίς νέα ευρήματα που να εγείρουν ανησυχία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα που παρατηρούνται έπειτα από υπερδοσολογία οξικής εσλικαρβαζεπίνης σχετίζονται κατά κύριο λόγο με συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. επιληπτικές κρίσεις όλων των τύπων, επιληπτική κατάσταση) και καρδιακές διαταραχές (π.χ. καρδιακή αρρυθμία). Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο. Συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται ανάλογα με την περίπτωση. Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορούν αποτελεσματικά να καθαρίζονται μέσω αιμοδιύλισης, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, παράγωγα καρβοξαμίδης, κωδικός ATC: N03AF04

Μηχανισμός δράσης

Οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι άγνωστοι. Ωστόσο, in vitro ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τόσο η οξική εσλικαρβαζεπίνη όσο και οι μεταβολίτες της σταθεροποιούν την αδρανοποιημένη κατάσταση τασεοελεγχόμενων διαύλων νατρίου, εμποδίζοντας την επιστροφή τους στην ενεργοποιημένη κατάσταση και επομένως αποτρέποντας επαναλαμβανόμενη νευρωνική πυροδότηση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη και οι ενεργοί μεταβολίτες της απέτρεψαν την ανάπτυξη κρίσεων σε μη κλινικά μοντέλα προβλεπτικά για την αντισπασμωδική αποτελεσματικότητα στον άνθρωπο. Στον άνθρωπο, η φαρμακολογική δράση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ασκείται κυρίως μέσω του ενεργού μεταβολίτη εσλικαρβαζεπίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ενήλικος πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας έχει καταδειχθεί σε τέσσερις διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε 1.703 τυχαιοποιημένους ενήλικες ασθενείς με μερική επιληψία ανθεκτικούς σε θεραπεία με ένα έως τρία συγχωρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η οξικαρβαζεπίνη και η φελβαμάτη δεν επιτράπηκαν ως συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε αυτές τις μελέτες. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη εξετάστηκε σε δόσεις των 400 mg (σε -301 και -302 μελέτες μόνο), 800 mg και 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg άπαξ ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από ό,τι το εικονικό φάρμακο στη μείωση της συχνότητας των κρίσεων κατά τη διάρκεια διαστήματος συντήρησης 12 εβδομάδων. Το ποσοστό των ατόμων με $\geq 50\%$ μείωση (1.581 αναλυομένων) στη συχνότητα των κρίσεων στις μελέτες φάσης III ήταν 19,3% για το εικονικό φάρμακο, 20,8% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 400 mg, 30,5% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg και 35,3% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως μονοθεραπείας έχει καταδειχθεί σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης) μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 815 τυχαιοποιημένοι ενήλικοι ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσες εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη ελέγχθηκε σε δόσεις των 800 mg, των 1.200 mg και των 1.600 mg άπαξ ημερησίως. Οι δόσεις της δραστικής ουσίας σύγκρισης, της καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης ήταν 200 mg, 400 mg και 600 mg, δις ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο και μόνον εφόσον εμφανιζόταν κρίση υπήρχε κλιμάκωση της δόσης στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο. Από τους 815 τυχαιοποιημένους ασθενείς, οι 401 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη άπαξ ημερησίως [271 ασθενείς (67,6%) παρέμειναν στη δόση των 800 mg, 70 ασθενείς (17,5%) παρέμειναν στη δόση των 1,200 mg και 60 ασθενείς (15,0%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1.600 mg]. Στην πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας, στην οποία οι ασθενείς που εγκατέλειπαν τη μελέτη θεωρούνταν μη ανταποκριθέντες, το 71,1% των ασθενών κατηγοριοποιήθηκε ως ελεύθερο επιληπτικών κρίσεων στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και το 75,6% στην ομάδα καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 26 εβδομάδων (μέση διαφορά κινδύνου - 4,28%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-10,30, 1,74]). Η επίδραση της θεραπείας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 26 εβδομάδων διατηρήθηκε για πάνω από 1 χρόνο θεραπείας, με το 64,7% των ασθενών που λάμβαναν οξική εσλικαρβαζεπίνη και το 70,3% των ασθενών που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης να κατηγοριοποιείται ως ελεύθερο κρίσεων (μέση διαφορά κινδύνου -5,46%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-11,88, 0,97]). Στην ανάλυση αποτυχίας της θεραπείας (κίνδυνος επιληπτικής κρίσης) με βάση την ανάλυση του χρόνου έως το συμβάν (ανάλυση Kaplan-Meier και παλινδρόμηση Cox), οι εκτιμήσεις της ανάλυσης Kaplan-Meier για τον κίνδυνο επιληπτικής κρίσης κατά το τέλος της περιόδου αξιολόγησης ήταν 0,06 με την καρβαμαζεπίνη και 0,12 με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και μέχρι το τέλος του 1 έτους με επιπλέον αυξημένο κίνδυνο 0,11 με την καρβαμαζεπίνη και 0,19 με την οξική εσλικαρβαζεπίνη ($p=0,0002$).

Στο 1 έτος, η πιθανότητα απόσυρσης των ασθενών λόγω άλλων ανεπιθύμητων αντιδράσεων ή απουσίας αποτελεσματικότητας ήταν 0,26 για την οξική εσλικαρβαζεπίνη και 0,21 για την καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως μετατροπής σε μονοθεραπεία αξιολογήθηκε σε 2 διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε 365 ενήλικους ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη ελέγχθηκε σε δόσεις των 1.200 mg και των 1.600 mg άπαξ ημερησίως. Τα ποσοστά ασθενών ελεύθερων κρίσεων καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου

μονοθεραπείας 10 εβδομάδων ήταν 7,6% (1.600 mg) και 8,3 % (1.200 mg) στη μία μελέτη και 10,0% (1.600 mg) και 7,4 % (1.200 mg) στην άλλη μελέτη, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για εστιακές επιληπτικές κρίσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς αξιολογήθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων σε 72 ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών). Τα δεδομένα δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτόν τον πληθυσμό (65,3%) είναι παρόμοια με τη συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό που εγγράφηκε στις διπλά τυφλές μελέτες της επιληψίας (66,8%). Οι συχνότερες μεμονωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ζάλη (12,5% των συμμετεχόντων), η υπνηλία (9,7%), η κόπωση, οι σπασμοί και η υπονατριαιμία (8,3% έκαστη), η ρινοφαρυγγίτιδα (6,9%) και η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (5,6%). Ένα σύνολο 50 εκ των 72 συμμετεχόντων που ξεκίνησαν τη μελέτη ολοκλήρωσε την περίοδο θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό διατήρησης της τάξης του 69,4% (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στους ηλικιωμένους).

Τα διαθέσιμα δεδομένα για το σχήμα μονοθεραπείας που είναι διαθέσιμο στον ηλικιωμένο πληθυσμό είναι περιορισμένα. Λίγοι μόνο ασθενείς (N=27) ηλικίας άνω των 65 ετών έλαβαν οξική εσλικαρβαζεπίνη στη μελέτη μονοθεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις στα παιδιά αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης II η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας από 6 έως 16 ετών (N=123) και μία μελέτη φάσης III η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 18 ετών (N=304). Αμφότερες οι μελέτες ήταν διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με διάρκεια περιόδου συντήρησης 8 εβδομάδων (μελέτη 208) και 12 εβδομάδων (μελέτη 305), αντίστοιχα. Η Μελέτη 208 περιελάμβανε 2 επιπλέον επακόλουθες μακροπρόθεσμες, ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις (1 έτος στο μέρος II και 2 έτη στο μέρος III), ενώ η Μελέτη 305 περιελάμβανε 4 επακόλουθες μακροπρόθεσμες, ανοικτής επισήμανσης περιόδους επέκτασης (1 έτος στα Μέρη II, III και IV και 2 έτη στο Μέρος V). Η οξική εσλικαρβαζεπίνη εξετάστηκε σε δόσεις 20 και 30 mg/kg/ημέρα, έως και 1.200 mg/ημέρα κατά μέγιστο. Η στοχευόμενη δόση ήταν 30 mg/kg/ημέρα στη μελέτη 208 και 20 mg/kg/ημέρα στη μελέτη 305. Οι δόσεις μπορούσαν να προσαρμοστούν βάσει της ανεκτικότητας και της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης φάσης II, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αποτελούσε δευτερεύοντα στόχο. Η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων από την τιμή αναφοράς έως την περίοδο συντήρησης ήταν σημαντικά ($p < 0,001$) υψηλότερη με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (-34,8%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-13,8%). Σαράντα δύο ασθενείς (50,6%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 10 ασθενείς (25,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($\geq 50\%$ μείωση της συχνότητας τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων), οδηγώντας σε σημαντική διαφορά ($p = 0,009$).

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης φάσης III, η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (-18,1% έναντι της τιμής αναφοράς) ήταν διαφορετική από αυτήν με το εικονικό φάρμακο (-8,6% έναντι της τιμής αναφοράς), αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,2490$). Σαράντα ένας ασθενείς (30,6%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 40 ασθενείς (31,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($\geq 50\%$ μείωση της συχνότητας τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων), οδηγώντας σε μια μη σημαντική διαφορά ($p = 0,9017$ *post-hoc* αναλύσεις υποομάδων ανά ηλικιακό στρώμα και για την ηλικία των 6 ετών και άνω, καθώς και ανά δόση. Στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, 36 ασθενείς (35,0%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 29 ασθενείς (30,2%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p = 0,4759$) και η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν υψηλότερη στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-24,4% έναντι -10,5%). Ωστόσο, η διαφορά του 13,9% δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,1040$). Σε ένα σύνολο 39% ασθενών στη μελέτη 305 έγινε τιτλοδότηση προς τα επάνω, στη μέγιστη δυνατή δόση

(30 mg/kg/ημέρα). Μεταξύ αυτών, όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς ηλικίας 6 ετών και κάτω, 14 (48,3%) και 11 (30,6%) ασθενείς στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p=0,1514$). Αν και η ευρωστία αυτών των *post-hoc* αναλύσεων υποομάδων είναι περιορισμένη, τα δεδομένα υποδεικνύουν εξαρτώμενη από την ηλικία και τη δόση αύξηση στην έκταση της αποτελεσματικότητας.

Στην επακόλουθη ανοικτής επισήμανσης επέκταση διάρκειας 1 έτους (Μέρος II) της μελέτης φάσης III (σύνολο ITT N = 225), το συνολικό ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 46,7% (αυξανόμενο σταθερά από το 44,9% (εβδομάδες 1-4) στο 57,5% (εβδομάδες > 40)). Η συνολική μέση μείωση στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν 6,1 (μειώθηκε από το 7,0 (εβδομάδες 1-4) στο 4,0 (εβδομάδες > 40), οδηγώντας σε μια διάμεση σχετική μεταβολή σε σύγκριση με την περίοδο αναφοράς της τάξης του -46,7%). Η διάμεση σχετική μεταβολή ήταν μεγαλύτερη στην προηγούμενη ομάδα εικονικού φαρμάκου (-51,4%) απ' ό,τι στην προηγούμενη ομάδα του ESL (-40,4%). Η αναλογία των ασθενών με παρόξυνση (αύξηση της τάξης του $\geq 25\%$) συγκριτικά με την περίοδο αναφοράς ήταν 14,2%.

Στις επακόλουθες 3 ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις (σύνολο ITT N = 148), το συνολικό ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 26,6% σε σύγκριση με τα Μέρη III-V της περιόδου αναφοράς (δηλ. τις τελευταίες 4 εβδομάδες του μέρους II). Η συνολική μέση μείωση στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν 2,4 (οδηγώντας σε μια διάμεση σχετική μεταβολή από το Μέρος III-V της περιόδου αναφοράς της τάξης του -22,9%). Η συνολική μέση σχετική μείωση στο Μέρος I ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ESL (-25,8%) απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (-16,4%). Η συνολική αναλογία των ασθενών με παρόξυνση (αύξηση της τάξης του $\geq 25\%$) συγκριτικά με τα Μέρη III-V της περιόδου αναφοράς ήταν 25,7%.

Από τους 183 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τα μέρη I και II της μελέτης, οι 152 ασθενείς εγγράφηκαν στο μέρος III. Εξ αυτών, οι 65 ασθενείς είχαν λάβει ESL και οι 87 ασθενείς είχαν λάβει εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια του διπλά τυφλού μέρους της μελέτης. 14 ασθενείς (9,2%) ολοκλήρωσαν την ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με ESL έως το Μέρος V. Ο συχνότερος λόγος απόσυρσης κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε μέρους της μελέτης ήταν το αίτημα από τον χορηγό (30 ασθενείς στο μέρος III [19,7% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος III], 9 στο μέρος IV [9,6% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος IV], και 43 στο μέρος V [64,2% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος V]).

Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς των μη ελεγχόμενων δεδομένων της ανοικτής επισήμανσης, γενικά διατηρήθηκε η μακροπρόθεσμη ανταπόκριση στην οξική εσλικαρβαζεπίνη στα ανοικτής επισήμανσης μέρη της μελέτης.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zebinix σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία εστιακών επιληπτικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη. Τα επίπεδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στο πλάσμα συνήθως παραμένουν κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού, έπειτα από του στόματος χορήγηση. Η τιμή C_{max} της εσλικαρβαζεπίνης επιτυγχάνεται 2 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (t_{max}). Η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να θεωρηθεί υψηλή επειδή η ποσότητα των μεταβολιτών που ανακτήθηκε στα ούρα αντιστοιχούσε σε περισσότερο από το 90% μιας δόσης οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) είναι συγκρίσιμη για την εσλικαρβαζεπίνη που χορηγείται από του στόματος με τη μορφή θρυμματισμένου δισκίου αναμεμιγμένου με πολτό μήλου και λαμβάνεται με νερό, συγκριτικά με ένα ολόκληρο δισκίο.

Κατανομή

Η δέσμευση της εσλικαρβαζεπίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι σχετικά χαμηλή (<40%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία βαρφαρίνης, διαζεπάμης, διγοξίνης, φαινυτοΐνης και τολβουταμίδης. Η δέσμευση βαρφαρίνης, διαζεπάμης, διγοξίνης, φαινυτοΐνης και τολβουταμίδης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία εσλικαρβαζεπίνης.

Βιομετασχηματισμός

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη βιομετασχηματίζεται ταχέως και εκτενώς στον κύριο ενεργό μεταβολίτη της, την εσλικαρβαζεπίνη, μέσω υδρολυτικού μεταβολισμού πρώτης διόδου. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από 4 έως 5 ημέρες άπαξ ημερησίως δοσολογίας, συνεπείς με αποτελεσματική ημίσεια ζωής της τάξης των 20-24 ωρών. Σε μελέτες σε υγιή άτομα και επιληπτικούς ενήλικες ασθενείς, η φαινόμενη ημίσεια ζωής της εσλικαρβαζεπίνης ήταν 10-20 ώρες και 13-20 ώρες, αντίστοιχα. Μικροί μεταβολίτες στο πλάσμα είναι η R-λικαρβαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη, οι οποίοι φάνηκε ότι είναι ενεργοί, και τα παράγωγα γλυκουρονικού οξέος της οξικής εσλικαρβαζεπίνης, η εσλικαρβαζεπίνη, η R-λικαρβαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν επηρεάζει τον δικό της μεταβολισμό ή την κάθαρσή της.

Η εσλικαρβαζεπίνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και έχει ανασταλτικές ιδιότητες σε σχέση με το CYP2C19 (όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.5).

Σε μελέτες με εσλικαρβαζεπίνη σε νωπά ανθρώπινα ηπατοκύτταρα παρατηρήθηκε ήπια επαγωγή της γλυκουρονιδίωσης που προκαλείται από το UGT1A1.

Αποβολή

Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης απεκκρίνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης, σε αμετάβλητη μορφή και συζευγμένοι με γλυκουρονίδιο. Συνολικά, η εσλικαρβαζεπίνη και το γλυκουρονίδιο της αντιστοιχούν σε περισσότερο από το 90% των ολικών μεταβολιτών που απεκκρίνονται στα ούρα, περίπου τα δύο τρίτα στην αμετάβλητη μορφή και το ένα τρίτο ως συζευγμένοι με γλυκουρονίδιο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι γραμμική και ανάλογη με τη δόση στο εύρος των 400-1.200 mg τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι ανεπηρέαστο στους ηλικιωμένους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης απεκκρίνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης. Μια μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατέδειξε ότι η κάθαρση εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zebinix συνιστάται να γίνεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς, ενήλικους και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2). Στα παιδιά ηλικίας από 2 έως 6 ετών, η χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν συνιστάται. Σε αυτήν την ηλικία, η ενδογενής δράση της διαδικασίας αποβολής δεν έχει ακόμα ωριμάσει.

Η αιμοδιύλιση απομακρύνει τους μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης από το πλάσμα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική και ο μεταβολισμός της οξικής εσλικαρβαζεπίνης αξιολογήθηκε σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έπειτα από πολλαπλές από το στόματος δόσεις. Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης. Δεν συνιστάται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της εσλικαρβαζεπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Φύλο

Μελέτες σε υγιή άτομα και ασθενείς κατέδειξαν ότι η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν επηρεάστηκε από το φύλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Όπως συμβαίνει και στους ενήλικες, η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη. Τα επίπεδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στο πλάσμα παραμένουν συνήθως κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης, έπειτα από χορήγηση από το στόμα. Για την εσλικαρβαζεπίνη η τιμή C_{max} επιτυγχάνεται στις 2 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (t_{max}). Το σωματικό βάρος αποδείχθηκε ότι επηρεάζει την κατανομή του όγκου και την αποβολή. Περαιτέρω, δεν ήταν δυνατό να αποκλειστεί πιθανός ρόλος της ηλικίας, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους, στην αποβολή της οξικής εσλικαρβαζεπίνης, ιδιαίτερα στην μικρότερη ηλικιακή ομάδα (2-6 ετών).

Παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υποδεικνύει ότι στην υποομάδα των παιδιών ηλικίας από 2 έως 6 ετών, απαιτούνται δόσεις των 27,5 mg/kg/ημέρα και 40 mg/kg/ημέρα προκειμένου να επιτευχθεί έκθεση αντίστοιχη με τις θεραπευτικές δόσεις των 20 και των 30 mg/kg/ημέρα στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υποδεικνύει ότι συγκρίσιμη έκθεση στην εσλικαρβαζεπίνη παρατηρείται μεταξύ 20 και 30 mg/kg/ημέρα στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών και στους ενήλικες με 800 και 1.200 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης αισθητά χαμηλότερα από ό,τι σε κλινικά επίπεδα έκθεσης σε εσλικαρβαζεπίνη (ο κύριος και φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης). Επομένως δεν έχουν καθιερωθεί όρια ασφαλείας βάσει συγκριτικής έκθεσης.

Αποδείξεις νεφροτοξικότητας παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ποντικούς ή σκύλους, και είναι συνεπείς με παρόξυνση αυτόματης χρόνιας προιούσας νεφροπάθειας σε αυτά τα είδη.

Κεντρολοβιακή υπερτροφία του ήπατος παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς και αρουραίους και αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ηπατικών όγκων παρατηρήθηκαν στη μελέτη καρκινογένεσης σε ποντικούς. Αυτά τα ευρήματα είναι συνεπή με επαγωγή μικροσωμικών ηπατικών ενζύμων, μια επίδραση η οποία δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων που πραγματοποιήθηκαν σε νεαρούς σκύλους, το προφίλ τοξικότητας ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε στα ενήλικα ζώα. Στη μελέτη διάρκειας 10 μηνών, μειώσεις στην οστική περιεκτικότητα, στην επιφάνεια οστού ή/και στην οστική πυκνότητα στους οσφυϊκούς σπονδύλους ή/και στο μηριαίο παρατηρήθηκαν στα θηλυκά ζώα που ελάμβαναν υψηλή δόση σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τα επίπεδα κλινικής έκθεσης στην εσλικαρβαζεπίνη στα παιδιά.

Μελέτες γονοτοξικότητας με οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν κατέδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Μείωση της γονιμότητας παρατηρήθηκε στους θηλυκούς αρουραίους. Οι μειώσεις στις εμφυτεύσεις και τα ζώντα έμβρυα που παρατηρήθηκαν στη μελέτη γονιμότητας σε ποντικούς μπορεί επίσης να υποδεικνύουν επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών. Ωστόσο, δεν αξιολογήθηκαν οι μετρήσεις των ωχρών σωματίων. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους ή τους κονίκλους, αλλά προκάλεσε σκελετικές ανωμαλίες στους ποντικούς. Καθυστερήσεις στην οστεοποίηση, μειωμένο εμβρυϊκό βάρος, αύξηση των ελασσόνων σκελετικών και σπλαχνικών ανωμαλιών παρατηρήθηκαν σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας στα ποντίκια, τους αρουραίους και τους κονίκλους. Μια μείωση στη σεξουαλική ανάπτυξη της F1 γενεάς παρατηρήθηκε σε περι/μεταγεννητικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντίκια και αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ποβιδόνη Κ 29/32
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από αλουμίνιο/PVC τοποθετημένες σε χάρτινες συσκευασίες που περιέχουν 20 ή 60 δισκία.

Φιάλες από HDPE με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, τοποθετημένες σε χάρτινες συσκευασίες που περιέχουν 60 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/021-023

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Απρίλιος 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Ιανουάριος 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 400 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, έχουν εγχάραξη «ESL 400» στη μια πλευρά και μια εγκοπή στην άλλη πλευρά, με διάμετρο 11 mm. Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zebinix ενδείκνυται ως:

- μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία,
- συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Το Zebinix μπορεί να ληφθεί ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματικά προς υφιστάμενη αντισπασμωδική θεραπεία. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 400 mg άπαξ ημερησίως η οποία θα πρέπει να αυξηθεί στα 800 mg άπαξ ημερησίως έπειτα από μία ή δύο εβδομάδες. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα μονοθεραπείας μπορεί να ωφεληθούν από δόση 1.600 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στον ηλικιωμένο πληθυσμό υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία δεν έχει διαταραχθεί. Λόγω των εξαιρετικά περιορισμένων δεδομένων σχετικά με το σχήμα μονοθεραπείας των 1.600 mg στους ηλικιωμένους, αυτή η δόση δεν συνιστάται για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς, ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατίνης (CL_{CR}) ως εξής:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας

- CL_{CR} 30-60 ml/min: αρχική δόση των 200 mg (ή 5 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών) άπαξ ημερησίως ή 400 mg (ή 10 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών) μέρα παρά μέρα για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια άπαξ ημερησίως δόση των 400 mg (ή 10 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών). Ωστόσο, βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω ανεπαρκών στοιχείων

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και επομένως η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg/kg/ημέρα μία φορά την ημέρα. Η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται σε προσαυξήσεις των 10 mg/kg/ημέρα έως και 30 mg/kg/ημέρα ανά μία ή δύο εβδομάδες, βάσει της ανταπόκρισης του κάθε ατόμου. Η μέγιστη δόση είναι 1.200 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 60 kg

Παιδιά με σωματικό βάρος 60 kg ή μεγαλύτερο θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια δόση με αυτήν των ενηλίκων.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση αναφορικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Zebinix μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα δισκία μπορούν να θρυμματιστούν και να αναμειχθούν με νερό ή μαλακές τροφές, όπως πολτό μήλου, αμέσως πριν από τη χρήση και να χορηγηθούν από το στόμα.

Εναλλαγή μορφών του φαρμάκου

Με βάση συγκριτικά δεδομένα βιοδιαθεσιμότητας για τις μορφές δισκίου και εναιωρήματος, μπορεί να γίνει μετάβαση των ασθενών από τη μία μορφή του φαρμάκου στην άλλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα παράγωγα καρβοξαμίδης (π.χ. καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κολποκοιλιακός (ΚΚ) αποκλεισμός 2ου ή 3ου βαθμού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικές δραστικές ουσίες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός

ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου για την οξική εσλικαρβαζεπίνη. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται στους ασθενείς (και σε αυτούς που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη έχει συσχετιστεί με ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ζάλη και υπνηλία, που μπορούν να αυξήσουν την εμφάνιση τυχαίων τραυματισμών.

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν η χρήση του Zebinix πρόκειται να διακοπεί, συνιστάται η απόσυρση να γίνει σταδιακά προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο αυξημένης συχνότητας κρίσεων.

Δερματικές αντιδράσεις

Εξάνθημα αναπτύχθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 1,2% του συνολικού πληθυσμού που έλαβε το Zebinix σε κλινικές μελέτες σε επιληπτικούς ασθενείς. Περιπτώσεις κνίδωσης και αγγειοοίδηματος αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν Zebinix. Το αγγειοοίδημα στο πλαίσιο αντίδρασης υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας που συσχετίζεται με λαρυγγικό οίδημα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Εάν αναπτυχθούν σημεία ή συμπτώματα υπερευαισθησίας, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARS), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη θεραπεία με το Zebinix. Κατά τον χρόνο συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Αν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα δηλωτικά αυτών των αντιδράσεων, το Zebinix θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να μελετάται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (κατά περίπτωση). Αν οι ασθενείς έχουν αναπτύξει τέτοιες αντιδράσεις, η θεραπεία με το Zebinix δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε αυτούς οποιαδήποτε στιγμή.

Αλληλόμορφο HLA-B* 1502 - κινεζικός Χαν, ταϊλανδικός και άλλοι ασιατικοί πληθυσμοί

Το HLA B*1502 σε άτομα κινεζικής Χαν ή ταϊλανδικής προέλευσης έχει φανεί ότι σχετίζεται έντονα με τον κίνδυνο ανάπτυξης των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που είναι γνωστές ως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) όταν τους χορηγείται καρβαμαζεπίνη. Η χημική δομή της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι παρόμοια με αυτήν της καρβαμαζεπίνης και είναι δυνατόν ασθενείς θετικοί στο HLA-B*1502 να διατρέχουν επίσης κίνδυνο ανάπτυξης SJS μετά από θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Ο επιπολασμός του φορέα HLA-B*1502 είναι περίπου 10% στον κινεζικό Χαν και στον ταϊλανδικό πληθυσμό. Όταν είναι δυνατό, τα άτομα αυτά θα πρέπει να ελέγχονται για το συγκεκριμένο αλληλόμορφο πριν την εκκίνηση θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή χημικά συγγενείς δραστικές ουσίες. Σε περίπτωση που ασθενείς τέτοιων εθνοτικών προελεύσεων βρεθούν θετικοί στο αλληλόμορφο HLA-B*1502, η χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους.

Λόγω του επιπολασμού αυτού του αλληλόμορφου σε άλλους ασιατικούς πληθυσμούς (π.χ. άνω του 15% στις Φιλιππίνες και τη Μαλαισία) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο γενετικού ελέγχου σε πληθυσμούς κινδύνου για την παρουσία του HLA-B*1502.

Αλληλόμορφο HLA-A*3101- ευρωπαϊκής καταγωγής και ιαπωνικοί πληθυσμοί

Υπάρχουν μερικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι το HLA-A*3101 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη ανεπιθύμητων δερματικών ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), εξανθήματος φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία (DRESS) ή λιγότερο σοβαρής οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) και κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος στα άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής και τους Ιάπωνες.

Η συχνότητα του αλληλόμορφου HLA-A*3101 κυμαίνεται ευρέως μεταξύ εθνικών πληθυσμών. Το αλληλόμορφο HLA-A*3101 έχει επιπολασμό 2 έως 5% σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και περίπου 10% στον ιαπωνικό πληθυσμό.

Η παρουσία του αλληλόμορφου HLA-A*3101 ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη δερματικών αντιδράσεων (κατά κύριο λόγο λιγότερο σοβαρών) από 5,0% στον γενικό πληθυσμό σε 26,0% μεταξύ υποκειμένων ευρωπαϊκής καταγωγής, ενώ η απουσία του μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο από 5,0% σε 3,8%.

Υπάρχουν μη επαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν σύσταση ελέγχου για το HLA-A*3101 πριν την εκκίνηση θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή χημικά συγγενείς ενώσεις.

Σε περίπτωση ασθενών ευρωπαϊκής καταγωγής ή ιαπωνικής προέλευσης για τους οποίους είναι γνωστό ότι είναι θετικοί στο αλληλόμορφο HLA-A*3101, η χρήση καρβαμαζεπίνης ή χημικά συγγενών ενώσεων μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους.

Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία έχει αναφερθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε 1,5% των ασθενών που έλαβαν το Zebinix. Η υπονατριαιμία είναι ασυμπτωματική στις περισσότερες περιπτώσεις, ωστόσο, ενδέχεται να συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα όπως επιδείνωση των κρίσεων, σύγχυση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Η συχνότητα της υπονατριαιμίας αυξήθηκε με αυξημένη δόση οξικής εσλικαρβαζεπίνης. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο που οδηγεί σε υπονατριαιμία, ή σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε υπονατριαιμία (π.χ. διουρητικά, δεσμοπρεσίνη, καρβαμαζεπίνη), τα επίπεδα νατρίου στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Επιπλέον, επίπεδα νατρίου στον ορό θα πρέπει να καθορίζονται εάν παρουσιαστούν κλινικά σημεία υπονατριαιμίας. Εκτός αυτού, τα επίπεδα νατρίου θα πρέπει να καθορίζονται κατά τη διάρκεια των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων. Εάν αναπτυχθεί κλινικά σχετική υπονατριαιμία, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται.

Διάστημα PR

Παρατάσεις του διαστήματος PR έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιατρικές καταστάσεις (π.χ. χαμηλά επίπεδα θυροξίνης, ανωμαλίες καρδιακής αγωγιμότητας), ή όταν λαμβάνουν συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με παράταση του διαστήματος PR.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με $CL_{CR} < 30$ ml/min δεν συνιστάται η χρήση λόγω ανεπαρκών δεδομένων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και απουσιάζουν τα δεδομένα φαρμακοκινητικής και τα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη, η οποία απεκκρίνεται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης. Η *in vitro* εσλικαρβαζεπίνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και των UDP-γλυκουρονικών τρανσφερασών. *In vivo*, η εσλικαρβαζεπίνη έδειξε επαγωγική επίδραση στο μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που απεκκρίνονται κυρίως με μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 (π.χ. Σιμβαστατίνη). Κατά συνέπεια, ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A4, όταν αυτά χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η *in vivo* εσλικαρβαζεπίνη ενδέχεται να έχει επαγωγική επίδραση στο μεταβολισμό φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται κυρίως με σύζευξη μέσω των UDP-γλυκουρονικών τρανσφερασών. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με το οξική εσλικαρβαζεπίνη ή κατά την αλλαγή της δόσης, μπορεί να χρειαστεί να παρέλθουν 2 έως 3 εβδομάδες προκειμένου να επιτευχθεί το νέο επίπεδο της ενζυμικής δραστηριότητας. Η χρονική καθυστέρηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χρησιμοποιείται το Zebinix ακριβώς πριν ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία απαιτούν ρύθμιση της δοσολογίας όταν συγχωρηγούνται με το Zebinix. Η εσλικαρβαζεπίνη έχει ανασταλτικές ιδιότητες όσον αφορά το CYP2C19. Επομένως, αλληλεπιδράσεις μπορεί να προκύψουν κατά τη συγχωρήγηση υψηλών δόσεων οξικής εσλικαρβαζεπίνης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C19 (π.χ. Φαιντοϊνη).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Καρβαμαζεπίνη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 800 mg άπαξ ημερησίως και καρβαμαζεπίνης 400 mg δις ημερησίως κατέληξε σε μια μέση μείωση κατά 32% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, την εσλικαρβαζεπίνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από την επαγωγή γλυκουρονιδίωσης. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη έκθεση στην καρβαμαζεπίνη ή στον μεταβολίτη της, το εποξειδίο της καρβαμαζεπίνης. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί αν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με καρβαμαζεπίνη. Αποτελέσματα από μελέτες σε ασθενείς έδειξαν ότι η συγχρόνως χορηγούμενη θεραπεία αύξησε τον κίνδυνο των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών: διπλωπία, μη φυσιολογικός συντονισμός και ζάλη. Ο κίνδυνος αύξησης άλλων συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη συγχωρήγηση καρβαμαζεπίνης και οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Φαιντοϊνη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και φαιντοϊνης κατέληξε σε μια μέση μείωση κατά 31-33% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, την εσλικαρβαζεπίνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από την επαγωγή γλυκουρονιδίωσης, και μια μέση αύξηση κατά 31-35% στην έκθεση σε φαιντοϊνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από αναστολή του CYP2C19. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί και η δόση της φαιντοϊνης μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί.

Λαμοτριγίνη

Η γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός τόσο για την εσλικαρβαζεπίνη όσο και για την λαμοτριγίνη και επομένως μπορεί να αναμένεται να υπάρξει αλληλεπίδραση. Μια μελέτη σε υγιή άτομα με οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg άπαξ ημερησίως έδειξε μικρή κατά μέσο όρο φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση (η έκθεση της λαμοτριγίνης μειώθηκε κατά 15%) μεταξύ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και της λαμοτριγίνης και συνεπώς δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης. Ωστόσο, λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων, η επίδραση μπορεί να είναι κλινικά σχετική σε ορισμένα άτομα.

Τοπιραμάτη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και τοπιραμάτης δεν έδειξε σημαντική αλλαγή στην έκθεση σε εσλικαρβαζεπίνη αλλά έδειξε μείωση στην έκθεση σε τοπιραμάτη κατά 18%, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της τοπιραμάτης. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Βαλπροϊκό οξύ και λεβετιρακετάμη

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση μελετών φάσης III σε επιληπτικούς ενήλικες ασθενείς υπέδειξε ότι η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ ή λεβετιρακετάμη δεν επηρέασε την έκθεση στην εσλικαρβαζεπίνη αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από συμβατικές μελέτες αλληλεπίδρασης.

Οξκαρβαζεπίνη

Η ταυτόχρονη χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης με την οξκαρβαζεπίνη δεν συνιστάται διότι μπορεί να προκαλέσει υπερβολική έκθεση στους ενεργούς μεταβολίτες.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα

Η χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά έδειξε μια μέση μείωση κατά 37% και 42% στη συστηματική έκθεση στη λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη, αντίστοιχα, η οποία πιθανότατα προκαλείται από επαγωγή του CYP3A4. Επομένως, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με το Zebinix και έως τη λήξη του τρέχοντος κύκλου εμμηνου ρύσης μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Σιμβαστατίνη

Μια μελέτη σε υγιή άτομα έδειξε μια μέση μείωση κατά 50% στη συστηματική έκθεση στη σιμβαστατίνη όταν συγχορηγείται με οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg άπαξ ημερησίως, η οποία κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4. Ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση της δόσης της σιμβαστατίνης όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Ροσουβαστατίνη

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg άπαξ ημερησίως, υπήρξε μια μέση μείωση κατά 36 - 39% της συστηματικής έκθεσης σε υγιή άτομα. Ο μηχανισμός αυτής της μείωσης είναι άγνωστος, θα μπορούσε όμως να οφείλεται στην παρεμβολή στη λειτουργία μεταφοράς μόνο της ροσουβαστατίνης ή σε συνδυασμό με την επαγωγή του μεταβολισμού της. Δεδομένου ότι η σχέση μεταξύ της έκθεσης στο φάρμακο και της δράσης του δεν είναι σαφής, συνιστάται η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. επίπεδα χοληστερόλης).

Βαρφαρίνη

Η συγχορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως με βαρφαρίνη έδειξε μια μικρή (23%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στην έκθεση στην S-βαρφαρίνη. Δεν υπήρχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της R-βαρφαρίνης ή σε πήξη. Ωστόσο, λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων στην αλληλεπίδραση, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση του INR τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη λήξη της συγχρόνως χορηγούμενης θεραπείας με βαρφαρίνη και οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Διγοξίνη

Μια μελέτη σε υγιή άτομα δεν έδειξε επίδραση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης, υποδηλώνοντας ότι η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν έχει επίδραση στον μεταφορέα P-γλυκοπρωτεΐνη.

Αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης (αναστολείς MAO)

Βάσει της δομικής σχέσης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αλληλεπίδραση μεταξύ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και των αναστολέων της MAO είναι θεωρητικά δυνατή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος που σχετίζεται με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά

Έχει καταδειχτεί ότι στους απογόνους γυναικών με επιληψία οι οποίες χρησιμοποιούν αντιεπιληπτική θεραπεία, ο επιπολασμός των δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος από το ποσοστό του 3% περίπου στο γενικό πληθυσμό. Πιο συχνά αναφερόμενες είναι ο λαγώχειλος, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Συμβουλές από ειδικό ιατρό αναφορικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο ο οποίος προκαλείται τόσο από τις παροξυσμικές κρίσεις όσο και από την αντιεπιληπτική θεραπεία θα πρέπει να δίνονται σε όλες τις γυναίκες οι οποίες είναι σε αναπαραγωγική ηλικία και λαμβάνουν αντιεπιληπτική θεραπεία, ιδιαίτερα στις γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες και τις γυναίκες που είναι έγκυες. Η αιφνίδια διακοπή της θεραπείας με αντιεπιληπτικό φάρμακο (ΑΕΦ) θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε παροξυσμικές κρίσεις οι οποίες μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις για τη γυναίκα και το αγέννητο παιδί.

Η μονοθεραπεία προτιμάται για την αντιμετώπιση της επιληψίας κατά την εγκυμοσύνη όποτε αυτό είναι δυνατό διότι η θεραπεία με πολλαπλά ΑΕΦ μπορεί να συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών απ' ό,τι η μονοθεραπεία, ανάλογα με τα σχετιζόμενα ΑΕΦ.

Έχουν παρατηρηθεί νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε παιδιά από μητέρες με επιληψία οι οποίες χρησιμοποιούν αντιεπιληπτική θεραπεία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την οξική εσλικαρβαζεπίνη σχετικά με αυτόν τον κίνδυνο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη αλληλεπιδρά με ανεπιθύμητο τρόπο με αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα. Για αυτό το λόγο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως τη λήξη του τρέχοντος κύκλου εμμηνου ρύσης μετά από τη λήξη της πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική, αποτελεσματική και ασφαλής αντισυλληπτική μέθοδος. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται αναφορικά με τη χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (όπως μια ενδομήτρια συσκευή) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι εκάστοτε περιστάσεις, περιλαμβάνοντας την ασθενή στη συζήτηση, κατά την επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης.

Κίνδυνος που σχετίζεται με την οξική εσλικαρβαζεπίνη

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε Γονιμότητα παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τον άνθρωπο (συμπεριλαμβανομένων των μειζόνων συγγενών δυσπλασιών, των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και άλλων τοξικών επιδράσεων στην αναπαραγωγή) είναι άγνωστος.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός και αν κριθεί ότι το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο έπειτα από προσεκτική μελέτη των εναλλακτικών κατάλληλων θεραπευτικών επιλογών.

Σε περίπτωση που γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν οξική εσλικαρβαζεπίνη μείνουν έγκυες ή προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες, η χρήση του Zebinix θα πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά. Θα πρέπει να δίνονται οι ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις, και θα πρέπει να προτιμάται η μονοθεραπεία όποτε αυτό είναι δυνατόν τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών της κύησης. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ενημέρωση σχετικά με την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου δυσπλασιών και να τους δίνεται η ευκαιρία προγεννητικού ελέγχου.

Παρακολούθηση και πρόληψη

Τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να συμβάλουν στην ανεπάρκεια φολικού οξέος, ένας πιθανός λόγος πρόκλησης εμβρυϊκής ανωμαλίας. Η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος συνιστάται πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης. Καθώς η αποτελεσματικότητα της λήψης αυτών των συμπληρωμάτων δεν έχει αποδειχτεί, μια ειδική προγεννητική διάγνωση μπορεί να προσφερθεί ακόμα και για γυναίκες με συμπληρωματική θεραπεία φολικού οξέος.

Στο νεογέννητο παιδί

Έχουν αναφερθεί αιμορραγικές διαταραχές στο νεογέννητο που προκλήθηκαν από αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ως προφύλαξη, θα πρέπει να χορηγείται βιταμίνη K1 ως προληπτικό μέτρο κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης και στο νεογέννητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η εσλικαρβαζεπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της εσλικαρβαζεπίνης στο μητρικό γάλα. Καθώς ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στην γονιμότητα στον άνθρωπο. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει υποβάθμιση της γονιμότητας έπειτα από τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zebinix έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ζάλη, υπνηλία ή οπτικές διαταραχές, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται ότι οι σωματικές ή/και νοητικές ικανότητές τους που απαιτούνται για το χειρισμό μηχανημάτων ή την οδήγηση ενδέχεται να έχουν διαταραχτεί και συνιστάται να μην επιχειρούν τέτοιες ενέργειες μέχρι να καθιερωθεί ότι η ικανότητά τους να επιτελέσουν τέτοιες ενέργειες δεν είναι επηρεασμένη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες (συμπληρωματική θεραπεία και μονοθεραπεία), 2.434 ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις έλαβαν θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη (1.983 ενήλικες ασθενείς και 451 παιδιατρικοί ασθενείς) και το 51% αυτών των ασθενών παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριες σε ένταση και παρουσιάστηκαν κυρίως κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Οι κίνδυνοι που έχουν εντοπιστεί για το Zebinix αποτελούν κυρίως βασιζόμενες στην κατηγορία φαρμάκων, δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες συμπληρωματικής θεραπείας με ενήλικους επιληπτικούς ασθενείς και σε μια ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας που συνέκρινε την οξική εσλικαρβαζεπίνη με την καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης, ήταν η ζάλη, η υπνηλία, η κεφαλαλγία και η ναυτία. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο <3% των ασθενών ανεξαρτήτως σκέλους θεραπείας.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARS), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη θεραπεία με το Zebinix (βλ. Παράγραφο 4.4).

Συγκεντρωτική λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες συσχετίστηκαν με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται παρακάτω σε μορφή πίνακα.

Ο παρακάτω πίνακας έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενέργειών, πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές (≥ 1.000 έως $< 1/100$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Εμφανιζόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συσχετίστηκαν με το Zebinix και συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αναιμία	Θρομβοπενία, λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Υποθυρεοειδισμός	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπονατριάμια, μειωμένη όρεξη	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αφυδάτωση, Υποχλωραιμία	Σύνδρομο ομοιάζον με αυτό της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) με σημεία και συμπτώματα λήθαργου, ναυτίας, ζάλης, μείωσης της ωσμωμοριακότητας του ορού (αίματος), εμέτου, κεφαλαλγίας, συγχυτικής κατάστασης ή άλλων νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων.

Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Ψυχωτική διαταραχή, απάθεια, κατάθλιψη, νευρικότητα, διέγερση, ευερεθιστότητα, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας, συγχυτική κατάσταση, συναισθηματικές διακυμάνσεις, κλάμα, ψυχοκινητική επιβράδυνση, άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, υπνηλία	Κεφαλαλγία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, αταξία, διαταραχή ισορροπίας	Μη φυσιολογικός συντονισμός, επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, υπερβολικός ύπνος, καταστολή, αφασία, δυσαισθησία, δυστονία, λήθαργος, παροσμία, παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, επιληψίας, περιφερική νευροπάθεια, νυσταγμός, διαταραχή ομιλίας, δυσαρθρία, αίσθηση καύσου, παραισθησία, ημικρανία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, θολή όραση	Προβλήματα όρασης, όραση κατά την οποία τα αντικείμενα φαίνονται ταλαντευόμενα, διαταραχή συζυγών κινήσεων των οφθαλμών, υπεραιμία του οφθαλμού	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Τίγγος	Υποακοΐα, εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία	

Αγγειακές διαταραχές			Υπέρταση, (συμπεριλαμβανομένων υπερτασικών κρίσεων), υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη, περιφερική ψυχρότητα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Επίσταξη, θωρακικό άλγος	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, έμετος, διάρροια	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, γαστρίτιδα, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακή διάταση, ουλίτιδα, μέλαινα, οδονταλγία	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική διαταραχή	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Αλωπεκία, ξηροδερμία, υπεριδρωσία, ερύθημα, δερματικές διαταραχές, κνησμός, δερματίτιδα αλλεργική	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, αντίδραση στο φάρμακο με ηωσηνοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), αγγειοοίδημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυαλγία, διαταραχή του μεταβολισμού των οστών, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ουρολοίμωξη	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, διαταραχές στη βάδιση, εξασθένηση	Κακουχία, ρίγη, περιφερικό οίδημα	

Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος	Μειωμένη αρτηριακή πίεση, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένο νάτριο αίματος, χλωριούχα αίματος μειωμένα, οστεοκαλσίνη αυξημένη, μειωμένος αιματοκρίτης, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένα ηπατικά ένζυμα	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Τοξικότητα φαρμάκου, πτώση, θερμικό έγκαυμα	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οφθαλμικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα καρβαμαζεπίνη και οξική εσλικαρβαζεπίνη σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: διπλωπία (11,4% των ασθενών με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 2,4% των ασθενών χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης), μη φυσιολογικός συντονισμός (6,7% με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 2,7% χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης) και ζάλη (30% με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 11,5% χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης), βλέπε παράγραφο 4.5.

Διάστημα PR

Η χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης σχετίζεται με αύξηση στο διάστημα PR. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την παράταση του διαστήματος PR (π.χ. κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σύγκοπή, βραδυκαρδία) ενδέχεται να συμβούν.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την κατηγορία φαρμάκων

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καταστολή του μυελού των οστών, αναφυλακτικές αντιδράσεις, συστηματικός ερυθματώδης λύκος ή σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες δεν παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών του προγράμματος επιληψίας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί με την οξικαρβαζεπίνη. Επομένως, η εμφάνισή τους μετά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Έχουν αναφερθεί μειωμένη οστική πυκνότητα, οστεοπενία, οστεοπόρωση και κατάγματα σε ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με δομικά σχετιζόμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα καρβαμαζεπίνης και οξικαρβαζεπίνης. Δεν έχει εξακριβωθεί ο μηχανισμός που επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς ηλικίας από 2 έως 18 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις (238 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη και 189 με εικονικό φάρμακο), το 35,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη και το 19% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που

υποβλήθηκε σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη ήταν η διπλωπία (5,0%), η υπνηλία (8,0%) και ο έμετος (4,6%).

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι γενικά παρόμοιο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Στην ηλικιακή ομάδα από 6 έως 11 ετών, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε περισσότερους από δύο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη ήταν η διπλωπία (9,5%), η υπνηλία (7,4%), η ζάλη (6,3%), οι σπασμοί (6,3%) και η ναυτία (3,2%), ενώ στην ηλικιακή ομάδα από 12 έως 18 ετών ήταν η υπνηλία (7,4%), ο έμετος (4,2%), η διπλωπία (3,2%) και η κόπωση (3,2%). Η ασφάλεια του Zebinix στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Το προφίλ ασφαλείας της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ήταν γενικά παρόμοιο μεταξύ ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών, εκτός από τη διέγερση (συχνή, 1,3%) και το κοιλιακό άλγος (συχνή, 2,1%) που ήταν συχνότερες στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικους. Η ζάλη, η υπνηλία, ο ίλιγγος, η αδυναμία, η διαταραχή στη βάδιση, ο τρόμος, η αταξία, η διαταραχή της ισορροπίας, η θολή όραση, η διάρροια, το εξάνθημα και η υπονατρίαμια ήταν λιγότερο συχνά στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες. Αλλεργική δερματίτιδα (όχι συχνή, 0,8%) αναφέρθηκε μόνο στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφαλείας στον παιδιατρικό πληθυσμό, τα οποία ελήφθησαν από ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις της μελέτης φάσης III ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του προϊόντος χωρίς νέα ευρήματα που να εγείρουν ανησυχία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα που παρατηρούνται έπειτα από υπερδοσολογία οξικής εσλικαρβαζεπίνης σχετίζονται κατά κύριο λόγο με συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. επιληπτικές κρίσεις όλων των τύπων, επιληπτική κατάσταση) και καρδιακές διαταραχές (π.χ. καρδιακή αρρυθμία). Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο. Συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται ανάλογα με την περίπτωση. Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορούν αποτελεσματικά να καθαρίζονται μέσω αιμοδιύλισης, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, παράγωγα καρβοξαμίδης, κωδικός ATC: N03AF04

Μηχανισμός δράσης

Οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι άγνωστοι. Ωστόσο, in vitro ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τόσο η οξική εσλικαρβαζεπίνη όσο και οι μεταβολίτες της σταθεροποιούν την αδρανοποιημένη κατάσταση τασειελεγχόμενων διαύλων νατρίου, εμποδίζοντας την επιστροφή τους στην ενεργοποιημένη κατάσταση και επομένως αποτρέποντας επαναλαμβανόμενη νευρωνική πυροδότηση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη και οι ενεργοί μεταβολίτες της απέτρεψαν την ανάπτυξη κρίσεων σε μη κλινικά μοντέλα προβλεπτικά για την αντισπασμωδική αποτελεσματικότητα στον άνθρωπο. Στον άνθρωπο, η φαρμακολογική δράση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ασκείται κυρίως μέσω του ενεργού μεταβολίτη εσλικαρβαζεπίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ενήλικος πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας έχει καταδειχθεί σε τέσσερις διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε 1.703 τυχαιοποιημένους ενήλικες ασθενείς με μερική επιληψία ανθεκτικούς σε θεραπεία με ένα έως τρία συγχωρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η οξικαρβαζεπίνη και η φελβαμάτη δεν επιτράπηκαν ως συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε αυτές τις μελέτες. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη εξετάστηκε σε δόσεις των 400 mg (σε -301 και -302 μελέτες μόνο), 800 mg και 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg άπαξ ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από ό,τι το εικονικό φάρμακο στη μείωση της συχνότητας των κρίσεων κατά τη διάρκεια διαστήματος συντήρησης 12 εβδομάδων. Το ποσοστό των ατόμων με $\geq 50\%$ μείωση (1.581 αναλυομένων) στη συχνότητα των κρίσεων στις μελέτες φάσης III ήταν 19,3% για το εικονικό φάρμακο, 20,8% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 400 mg, 30,5% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg και 35,3% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως μονοθεραπείας έχει καταδειχθεί σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης) μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 815 τυχαιοποιημένοι ενήλικοι ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσες εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη ελέγχθηκε σε δόσεις των 800 mg, των 1.200 mg και των 1.600 mg άπαξ ημερησίως. Οι δόσεις της δραστικής ουσίας σύγκρισης, της καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης ήταν 200 mg, 400 mg και 600 mg, δις ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο και μόνον εφόσον εμφανιζόταν κρίση υπήρχε κλιμάκωση της δόσης στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο. Από τους 815 τυχαιοποιημένους ασθενείς, οι 401 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη άπαξ ημερησίως [271 ασθενείς (67,6%) παρέμειναν στη δόση των 800 mg, 70 ασθενείς (17,5%) παρέμειναν στη δόση των 1,200 mg και 60 ασθενείς (15,0%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1.600 mg]. Στην πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας, στην οποία οι ασθενείς που εγκατέλειπαν τη μελέτη θεωρούνταν μη ανταποκριθέντες, το 71,1% των ασθενών κατηγοριοποιήθηκε ως ελεύθερο επιληπτικών κρίσεων στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και το 75,6% στην ομάδα καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 26 εβδομάδων (μέση διαφορά κινδύνου - 4,28%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-10,30, 1,74]). Η επίδραση της θεραπείας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 26 εβδομάδων διατηρήθηκε για πάνω από 1 χρόνο θεραπείας, με το 64,7% των ασθενών που λάμβαναν οξική εσλικαρβαζεπίνη και το 70,3 % των ασθενών που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης να κατηγοριοποιείται ως ελεύθερο κρίσεων (μέση διαφορά κινδύνου -5,46%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-11,88, 0,97]). Στην ανάλυση αποτυχίας της θεραπείας (κίνδυνος επιληπτικής κρίσης) με βάση την ανάλυση του χρόνου έως το συμβάν (ανάλυση Kaplan-Meier και παλινδρόμηση Cox), οι εκτιμήσεις της ανάλυσης Kaplan-Meier για τον κίνδυνο επιληπτικής κρίσης κατά το τέλος της περιόδου αξιολόγησης ήταν 0,06 με την καρβαμαζεπίνη και 0,12 με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και μέχρι το τέλος του 1 έτους με επιπλέον αυξημένο κίνδυνο 0,11 με την καρβαμαζεπίνη και 0,19 με την οξική εσλικαρβαζεπίνη ($p=0,0002$).

Στο 1 έτος, η πιθανότητα απόσυρσης των ασθενών λόγω άλλων ανεπιθύμητων αντιδράσεων ή απουσίας αποτελεσματικότητας ήταν 0,26 για την οξική εσλικαρβαζεπίνη και 0,21 για την καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως μετατροπής σε μονοθεραπεία αξιολογήθηκε σε 2 διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε 365 ενήλικους ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη ελέγχθηκε σε δόσεις των 1.200 mg και των 1.600 mg άπαξ ημερησίως. Τα ποσοστά ασθενών ελεύθερων κρίσεων καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου

μονοθεραπείας 10 εβδομάδων ήταν 7,6% (1.600 mg) και 8,3 % (1.200 mg) στη μία μελέτη και 10,0% (1.600 mg) και 7,4 % (1.200 mg) στην άλλη μελέτη, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για εστιακές επιληπτικές κρίσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς αξιολογήθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων σε 72 ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών). Τα δεδομένα δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτόν τον πληθυσμό (65,3%) είναι παρόμοια με τη συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό που εγγράφηκε στις διπλά τυφλές μελέτες της επιληψίας (66,8%). Οι συχνότερες μεμονωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ζάλη (12,5% των συμμετεχόντων), η υπνηλία (9,7%), η κόπωση, οι σπασμοί και η υπονατριαιμία (8,3% έκαστη), η ρινοφαρυγγίτιδα (6,9%) και η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (5,6%). Ένα σύνολο 50 εκ των 72 συμμετεχόντων που ξεκίνησαν τη μελέτη ολοκλήρωσε την περίοδο θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό διατήρησης της τάξης του 69,4% (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στους ηλικιωμένους). Τα διαθέσιμα δεδομένα για το σχήμα μονοθεραπείας που είναι διαθέσιμο στον ηλικιωμένο πληθυσμό είναι περιορισμένα. Λίγοι μόνο ασθενείς (N=27) ηλικίας άνω των 65 ετών έλαβαν οξική εσλικαρβαζεπίνη στη μελέτη μονοθεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις στα παιδιά αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης II η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας από 6 έως 16 ετών (N=123) και μία μελέτη φάσης III η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 18 ετών (N=304). Αμφότερες οι μελέτες ήταν διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με διάρκεια περιόδου συντήρησης 8 εβδομάδων (μελέτη 208) και 12 εβδομάδων (μελέτη 305), αντίστοιχα. Η Μελέτη 208 περιελάμβανε 2 επιπλέον επακόλουθες μακροπρόθεσμες, ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις (1 έτος στο μέρος II και 2 έτη στο μέρος III), ενώ η Μελέτη 305 περιελάμβανε 4 επακόλουθες μακροπρόθεσμες, ανοικτής επισήμανσης περιόδους επέκτασης (1 έτος στα Μέρη II, III και IV και 2 έτη στο Μέρος V). Η οξική εσλικαρβαζεπίνη εξετάστηκε σε δόσεις 20 και 30 mg/kg/ημέρα, έως και 1.200 mg/ημέρα κατά μέγιστο. Η στοχευόμενη δόση ήταν 30 mg/kg/ημέρα στη μελέτη 208 και 20 mg/kg/ημέρα στη μελέτη 305. Οι δόσεις μπορούσαν να προσαρμοστούν βάσει της ανεκτικότητας και της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης φάσης II, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αποτελούσε δευτερεύοντα στόχο. Η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων από την τιμή αναφοράς έως την περίοδο συντήρησης ήταν σημαντικά ($p < 0,001$) υψηλότερη με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (-34,8%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-13,8%). Σαράντα δύο ασθενείς (50,6%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 10 ασθενείς (25,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($\geq 50\%$ μείωση της συχνότητας τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων), οδηγώντας σε σημαντική διαφορά ($p = 0,009$).

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης φάσης III, η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (-18,1% έναντι της τιμής αναφοράς) ήταν διαφορετική από αυτήν με το εικονικό φάρμακο (-8,6% έναντι της τιμής αναφοράς), αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,2490$). Σαράντα ένας ασθενείς (30,6%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 40 ασθενείς (31,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($\geq 50\%$ μείωση της συχνότητας τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων), οδηγώντας σε μια μη σημαντική διαφορά ($p = 0,9017$ *post-hoc* αναλύσεις υποομάδων ανά ηλικιακό στρώμα και για την ηλικία των 6 ετών και άνω, καθώς και ανά δόση. Στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, 36 ασθενείς (35,0%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 29 ασθενείς (30,2%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p = 0,4759$) και η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν υψηλότερη στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-24,4% έναντι -10,5%). Ωστόσο, η διαφορά του 13,9% δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,1040$). Σε ένα σύνολο 39% ασθενών στη μελέτη 305 έγινε τιτλοδότηση προς τα επάνω, στη μέγιστη δυνατή δόση

(30 mg/kg/ημέρα). Μεταξύ αυτών, όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς ηλικίας 6 ετών και κάτω, 14 (48,3%) και 11 (30,6%) ασθενείς στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p=0,1514$). Αν και η ευρωστία αυτών των *post-hoc* αναλύσεων υποομάδων είναι περιορισμένη, τα δεδομένα υποδεικνύουν εξαρτώμενη από την ηλικία και τη δόση αύξηση στην έκταση της αποτελεσματικότητας.

Στην επακόλουθη ανοικτής επισήμανσης επέκταση διάρκειας 1 έτους (Μέρος II) της μελέτης φάσης III (σύνολο ITT N = 225), το συνολικό ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 46,7% (αυξανόμενο σταθερά από το 44,9% (εβδομάδες 1-4) στο 57,5% (εβδομάδες > 40)). Η συνολική μέση μείωση στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν 6,1 (μειώθηκε από το 7,0 (εβδομάδες 1-4) στο 4,0 (εβδομάδες > 40), οδηγώντας σε μια διάμεση σχετική μεταβολή σε σύγκριση με την περίοδο αναφοράς της τάξης του -46,7%). Η διάμεση σχετική μεταβολή ήταν μεγαλύτερη στην προηγούμενη ομάδα εικονικού φαρμάκου (-51,4%) απ' ό,τι στην προηγούμενη ομάδα του ESL (-40,4%). Η αναλογία των ασθενών με παρόξυνση (αύξηση της τάξης του $\geq 25\%$) συγκριτικά με την περίοδο αναφοράς ήταν 14,2%.

Στις επακόλουθες 3 ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις (σύνολο ITT N = 148), το συνολικό ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 26,6% σε σύγκριση με τα Μέρη III–V της περιόδου αναφοράς (δηλ. τις τελευταίες 4 εβδομάδες του μέρους II). Η συνολική μέση μείωση στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν 2,4 (οδηγώντας σε μια διάμεση σχετική μεταβολή από το Μέρος III–V της περιόδου αναφοράς της τάξης του -22,9%). Η συνολική μέση σχετική μείωση στο Μέρος I ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ESL (-25,8%) απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (-16,4%). Η συνολική αναλογία των ασθενών με παρόξυνση (αύξηση της τάξης του $\geq 25\%$) συγκριτικά με τα Μέρη III–V της περιόδου αναφοράς ήταν 25,7%.

Από τους 183 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τα μέρη I και II της μελέτης, οι 152 ασθενείς εγγράφηκαν στο μέρος III. Εξ αυτών, οι 65 ασθενείς είχαν λάβει ESL και οι 87 ασθενείς είχαν λάβει εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια του διπλά τυφλού μέρους της μελέτης. 14 ασθενείς (9,2%) ολοκλήρωσαν την ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με ESL έως το Μέρος V. Ο συχνότερος λόγος απόσυρσης κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε μέρους της μελέτης ήταν το αίτημα από τον χορηγό (30 ασθενείς στο μέρος III [19,7% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος III], 9 στο μέρος IV [9,6% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος IV], και 43 στο μέρος V [64,2% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος V]).

Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς των μη ελεγχόμενων δεδομένων της ανοικτής επισήμανσης, γενικά διατηρήθηκε η μακροπρόθεσμη ανταπόκριση στην οξική εσλικαρβαζεπίνη στα ανοικτής επισήμανσης μέρη της μελέτης.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zebinix σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία εστιακών επιληπτικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη. Τα επίπεδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στο πλάσμα συνήθως παραμένουν κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού, έπειτα από του στόματος χορήγηση. Η τιμή C_{max} της εσλικαρβαζεπίνης επιτυγχάνεται 2 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (t_{max}). Η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να θεωρηθεί υψηλή επειδή η ποσότητα των μεταβολιτών που ανακτήθηκε στα ούρα αντιστοιχούσε σε περισσότερο από το 90% μιας δόσης οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) είναι συγκρίσιμη για την εσλικαρβαζεπίνη που χορηγείται από του στόματος με τη μορφή θρυμματισμένου δισκίου αναμειγμένου με πολύ μίλου και λαμβάνεται με νερό, συγκριτικά με ένα ολόκληρο δισκίο.

Κατανομή

Η δέσμευση της εσλικαρβαζεπίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι σχετικά χαμηλή (<40%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία βαρφαρίνης, διαζεπάμης, διγοξίνης, φαινυτοΐνης και τολβουταμίδης. Η δέσμευση βαρφαρίνης, διαζεπάμης, διγοξίνης, φαινυτοΐνης και τολβουταμίδης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία εσλικαρβαζεπίνης.

Βιομετασχηματισμός

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη βιομετασχηματίζεται ταχέως και εκτενώς στον κύριο ενεργό μεταβολίτη της, την εσλικαρβαζεπίνη, μέσω υδρολυτικού μεταβολισμού πρώτης διόδου. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από 4 έως 5 ημέρες άπαξ ημερησίως δοσολογίας, συνεπείς με αποτελεσματική ημίσεια ζωής της τάξης των 20-24 ωρών. Σε μελέτες σε υγιή άτομα και επιληπτικούς ενήλικες ασθενείς, η φαινόμενη ημίσεια ζωής της εσλικαρβαζεπίνης ήταν 10-20 ώρες και 13-20 ώρες, αντίστοιχα. Μικροί μεταβολίτες στο πλάσμα είναι η R-λικαρβαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη, οι οποίοι φάνηκε ότι είναι ενεργοί, και τα παράγωγα γλυκουρονικού οξέος της οξικής εσλικαρβαζεπίνης, η εσλικαρβαζεπίνη, η R-λικαρβαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν επηρεάζει τον δικό της μεταβολισμό ή την κάθαρσή της.

Η εσλικαρβαζεπίνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και έχει ανασταλτικές ιδιότητες σε σχέση με το CYP2C19 (όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.5).

Σε μελέτες με εσλικαρβαζεπίνη σε νωπά ανθρώπινα ηπατοκύτταρα παρατηρήθηκε ήπια επαγωγή της γλυκουρονιδίωσης που προκαλείται από το UGT1A1.

Αποβολή

Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης απεκκρίνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης, σε αμετάβλητη μορφή και συζευγμένοι με γλυκουρονίδιο. Συνολικά, η εσλικαρβαζεπίνη και το γλυκουρονίδιο της αντιστοιχούν σε περισσότερο από το 90% των ολικών μεταβολιτών που απεκκρίνονται στα ούρα, περίπου τα δύο τρίτα στην αμετάβλητη μορφή και το ένα τρίτο ως συζευγμένοι με γλυκουρονίδιο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι γραμμική και ανάλογη με τη δόση στο εύρος των 400-1.200 mg τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι ανεπηρέαστο στους ηλικιωμένους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης απεκκρίνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης. Μια μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατέδειξε ότι η κάθαρση εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zebinix συνιστάται να γίνεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς, ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2). Στα παιδιά ηλικίας από 2 έως 6 ετών, η χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν συνιστάται. Σε αυτήν την ηλικία, η ενδογενής δράση της διαδικασίας αποβολής δεν έχει ακόμα ωριμάσει.

Η αιμοδιύλιση απομακρύνει τους μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης από το πλάσμα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική και ο μεταβολισμός της οξικής εσλικαρβαζεπίνης αξιολογήθηκε σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έπειτα από πολλαπλές από το στόματος δόσεις. Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης. Δεν συνιστάται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της εσλικαρβαζεπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Φύλο

Μελέτες σε υγιή άτομα και ασθενείς κατέδειξαν ότι η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν επηρεάστηκε από το φύλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Όπως συμβαίνει και στους ενήλικες, η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη. Τα επίπεδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στο πλάσμα παραμένουν συνήθως κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης, έπειτα από χορήγηση από το στόμα. Για την εσλικαρβαζεπίνη η τιμή C_{max} επιτυγχάνεται στις 2 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (t_{max}). Το σωματικό βάρος αποδείχθηκε ότι επηρεάζει την κατανομή του όγκου και την αποβολή. Περαιτέρω, δεν ήταν δυνατό να αποκλειστεί πιθανός ρόλος της ηλικίας, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους, στην αποβολή της οξικής εσλικαρβαζεπίνης, ιδιαίτερα στην μικρότερη ηλικιακή ομάδα (2-6 ετών).

Παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υποδεικνύει ότι στην υποομάδα των παιδιών ηλικίας από 2 έως 6 ετών, απαιτούνται δόσεις των 27,5 mg/kg/ημέρα και 40 mg/kg/ημέρα προκειμένου να επιτευχθεί έκθεση αντίστοιχη με τις θεραπευτικές δόσεις των 20 και των 30 mg/kg/ημέρα στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υποδεικνύει ότι συγκρίσιμη έκθεση στην εσλικαρβαζεπίνη παρατηρείται μεταξύ 20 και 30 mg/kg/ημέρα στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών και στους ενήλικες με 800 και 1.200 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης αισθητά χαμηλότερα από ό,τι σε κλινικά επίπεδα έκθεσης σε εσλικαρβαζεπίνη (ο κύριος και φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης). Επομένως δεν έχουν καθιερωθεί όρια ασφαλείας βάσει συγκριτικής έκθεσης.

Αποδείξεις νεφροτοξικότητας παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ποντικούς ή σκύλους, και είναι συνεπείς με παρόξυνση αυτόματης χρόνιας προΐουσας νεφροπάθειας σε αυτά τα είδη.

Κεντρολοβιακή υπερτροφία του ήπατος παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς και αρουραίους και αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ηπατικών όγκων παρατηρήθηκαν στη μελέτη καρκινογένεσης σε ποντικούς. Αυτά τα ευρήματα είναι συνεπή με επαγωγή μικροσωμικών ηπατικών ενζύμων, μια επίδραση η οποία δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων που πραγματοποιήθηκαν σε νεαρούς σκύλους, το προφίλ τοξικότητας ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε στα ενήλικα ζώα. Στη μελέτη διάρκειας 10 μηνών, μειώσεις στην οστική περιεκτικότητα, στην επιφάνεια οστού ή/και στην οστική πυκνότητα στους οσφυϊκούς σπονδύλους ή/και στο μηριαίο παρατηρήθηκαν στα θηλυκά ζώα που ελάμβαναν υψηλή δόση σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τα επίπεδα κλινικής έκθεσης στην εσλικαρβαζεπίνη στα παιδιά.

Μελέτες γονοτοξικότητας με οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν κατέδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Μείωση της γονιμότητας παρατηρήθηκε στους θηλυκούς αρουραίους. Οι μειώσεις στις εμφυτεύσεις και τα ζώντα έμβρυα που παρατηρήθηκαν στη μελέτη γονιμότητας σε ποντικούς μπορεί επίσης να υποδεικνύουν επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών. Ωστόσο, δεν αξιολογήθηκαν οι μετρήσεις των ωχρών σωματίων. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους ή τους κονίκλους, αλλά προκάλεσε σκελετικές ανωμαλίες στους ποντικούς. Καθυστερήσεις στην οστεοποίηση, μειωμένο εμβρυϊκό βάρος, αύξηση των ελασσόνων σκελετικών και σπλαχνικών ανωμαλιών παρατηρήθηκαν σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας στα ποντίκια, τους αρουραίους και τους κονίκλους. Μια μείωση στη σεξουαλική ανάπτυξη της F1 γενεάς παρατηρήθηκε σε περι/μεταγεννητικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντίκια και αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ποβιδόνη Κ 29/32
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από αλουμίνιο/αλουμίνιο ή αλουμίνιο/PVC τοποθετημένες σε χάρτινες συσκευασίες που περιέχουν 7, 14 ή 28 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/001-006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Απρίλιος 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Ιανουάριος 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 600 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 600 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά, επιμήκη δισκία, έχουν εγχάραξη «ESL 600» στη μια πλευρά και μια εγκοπή στην άλλη πλευρά. με μήκος 17,3 mm. Το δισκίο μπορεί να διαχωρισθεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zebinix ενδείκνυται ως:

- μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία,
- συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, με εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Το Zebinix μπορεί να ληφθεί ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματικά προς υφιστάμενη αντισπασμωδική θεραπεία. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 400 mg άπαξ ημερησίως η οποία θα πρέπει να αυξηθεί στα 800 mg άπαξ ημερησίως έπειτα από μία ή δύο εβδομάδες. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα μονοθεραπείας μπορεί να ωφεληθούν από δόση 1.600 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ειδικόί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στον ηλικιωμένο πληθυσμό υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία δεν έχει διαταραχθεί. Λόγω των εξαιρετικά περιορισμένων δεδομένων σχετικά με το σχήμα μονοθεραπείας των 1.600 mg στους ηλικιωμένους, αυτή η δόση δεν συνιστάται για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς, ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (CL_{CR}) ως εξής:

- CL_{CR} >60 ml/min: δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας

- CL_{CR} 30-60 ml/min: αρχική δόση των 200 mg (ή 5 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών) άπαξ ημερησίως ή 400 mg (ή 10 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών) μέρα παρά μέρα για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια άπαξ ημερησίως δόση των 400 mg (ή 10 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών). Ωστόσο, βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω ανεπαρκών στοιχείων

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και επομένως η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg/kg/ημέρα μία φορά την ημέρα. Η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται σε προσαυξήσεις των 10 mg/kg/ημέρα έως και 30 mg/kg/ημέρα ανά μία ή δύο εβδομάδες, βάσει της ανταπόκρισης του κάθε ατόμου. Η μέγιστη δόση είναι 1.200 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 60 kg

Παιδιά με σωματικό βάρος 60 kg ή μεγαλύτερο θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια δόση με αυτήν των ενηλίκων.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση αναφορικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Zebinix μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα δισκία μπορούν να θρυμματιστούν και να αναμειχθούν με νερό ή μαλακές τροφές, όπως πολτό μήλου, αμέσως πριν από τη χρήση και να χορηγηθούν από το στόμα.

Εναλλαγή μορφών του φαρμάκου

Με βάση συγκριτικά δεδομένα βιοδιαθεσιμότητας για τις μορφές δισκίου και εναιωρήματος, μπορεί να γίνει μετάβαση των ασθενών από τη μία μορφή του φαρμάκου στην άλλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα παράγωγα καρβοξαμίδης (π.χ. καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κολποκοιλιακός (ΚΚ) αποκλεισμός 2ου ή 3ου βαθμού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικές δραστικές ουσίες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός

ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου για την οξική εσλικαρβαζεπίνη. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται στους ασθενείς (και σε αυτούς που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη έχει συσχετιστεί με ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ζάλη και υπνηλία, που μπορούν να αυξήσουν την εμφάνιση τυχαίων τραυματισμών.

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν η χρήση του Zebinix πρόκειται να διακοπεί, συνιστάται η απόσυρση να γίνει σταδιακά προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο αυξημένης συχνότητας κρίσεων.

Δερματικές αντιδράσεις

Εξάνθημα αναπτύχθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 1,2% του συνολικού πληθυσμού που έλαβε το Zebinix σε κλινικές μελέτες σε επιληπτικούς ασθενείς. Περιπτώσεις κνίδωσης και αγγειοοιδήματος αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν Zebinix. Το αγγειοοίδημα στο πλαίσιο αντίδρασης υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας που συσχετίζεται με λαρυγγικό οίδημα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Εάν αναπτυχθούν σημεία ή συμπτώματα υπερευαισθησίας, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARS), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη θεραπεία με το Zebinix. Κατά τον χρόνο συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Αν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα δηλωτικά αυτών των αντιδράσεων, το Zebinix θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να μελετάται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (κατά περίπτωση). Αν οι ασθενείς έχουν αναπτύξει τέτοιες αντιδράσεις, η θεραπεία με το Zebinix δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε αυτούς οποιαδήποτε στιγμή.

Αλληλόμορφο HLA-B* 1502 - κινεζικός Χαν, ταϊλανδικός και άλλοι ασιατικοί πληθυσμοί

Το HLA B*1502 σε άτομα κινεζικής Χαν ή ταϊλανδικής προέλευσης έχει φανεί ότι σχετίζεται έντονα με τον κίνδυνο ανάπτυξης των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που είναι γνωστές ως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) όταν τους χορηγείται καρβαμαζεπίνη. Η χημική δομή της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι παρόμοια με αυτήν της καρβαμαζεπίνης και είναι δυνατόν ασθενείς θετικοί στο HLA-B*1502 να διατρέχουν επίσης κίνδυνο ανάπτυξης SJS μετά από θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Ο επιπολασμός του φορέα HLA-B*1502 είναι περίπου 10% στον κινεζικό Χαν και στον ταϊλανδικό πληθυσμό. Όταν είναι δυνατό, τα άτομα αυτά θα πρέπει να ελέγχονται για το συγκεκριμένο αλληλόμορφο πριν την εκκίνηση θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή χημικά συγγενείς δραστικές ουσίες. Σε περίπτωση που ασθενείς τέτοιων εθνοτικών προελεύσεων βρεθούν θετικοί στο αλληλόμορφο HLA-B*1502, η χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους.

Λόγω του επιπολασμού αυτού του αλληλόμορφου σε άλλους ασιατικούς πληθυσμούς (π.χ. άνω του 15% στις Φιλιππίνες και τη Μαλαισία) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο γενετικού ελέγχου σε πληθυσμούς κινδύνου για την παρουσία του HLA-B*1502.

Αλληλόμορφο HLA-A*3101- ευρωπαϊκής καταγωγής και ιαπωνικοί πληθυσμοί

Υπάρχουν μερικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι το HLA-A*3101 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη ανεπιθύμητων δερματικών ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), εξανθήματος φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία (DRESS) ή λιγότερο σοβαρής οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) και κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος στα άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής και τους Ιάπωνες.

Η συχνότητα του αλληλόμορφου HLA-A*3101 κυμαίνεται ευρέως μεταξύ εθνικών πληθυσμών. Το αλληλόμορφο HLA-A*3101 έχει επιπολασμό 2 έως 5% σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και περίπου 10% στον ιαπωνικό πληθυσμό.

Η παρουσία του αλληλόμορφου HLA-A*3101 ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη δερματικών αντιδράσεων (κατά κύριο λόγο λιγότερο σοβαρών) από 5,0% στον γενικό πληθυσμό σε 26,0% μεταξύ υποκειμένων ευρωπαϊκής καταγωγής, ενώ η απουσία του μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο από 5,0% σε 3,8%.

Υπάρχουν μη επαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν σύσταση ελέγχου για το HLA-A*3101 πριν την εκκίνηση θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή χημικά συγγενείς ενώσεις.

Σε περίπτωση ασθενών ευρωπαϊκής καταγωγής ή ιαπωνικής προέλευσης για τους οποίους είναι γνωστό ότι είναι θετικοί στο αλληλόμορφο HLA-A*3101, η χρήση καρβαμαζεπίνης ή χημικά συγγενών ενώσεων μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους.

Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία έχει αναφερθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε 1,5% των ασθενών που έλαβαν το Zebinix. Η υπονατριαιμία είναι ασυμπτωματική στις περισσότερες περιπτώσεις, ωστόσο, ενδέχεται να συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα όπως επιδείνωση των κρίσεων, σύγχυση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Η συχνότητα της υπονατριαιμίας αυξήθηκε με αυξημένη δόση οξικής εσλικαρβαζεπίνης. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο που οδηγεί σε υπονατριαιμία, ή σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε υπονατριαιμία (π.χ. διουρητικά, δεσμοπρεσίνη, καρβαμαζεπίνη), τα επίπεδα νατρίου στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Επιπλέον, επίπεδα νατρίου στον ορό θα πρέπει να καθορίζονται εάν παρουσιαστούν κλινικά σημεία υπονατριαιμίας. Εκτός αυτού, τα επίπεδα νατρίου θα πρέπει να καθορίζονται κατά τη διάρκεια των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων. Εάν αναπτυχθεί κλινικά σχετική υπονατριαιμία, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται.

Διάστημα PR

Παρατάσεις του διαστήματος PR έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιατρικές καταστάσεις (π.χ. χαμηλά επίπεδα θυροξίνης, ανωμαλίες καρδιακής αγωγιμότητας), ή όταν λαμβάνουν συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με παράταση του διαστήματος PR.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με $CL_{CR} < 30$ ml/min δεν συνιστάται η χρήση λόγω ανεπαρκών δεδομένων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και απουσιάζουν τα δεδομένα φαρμακοκινητικής και τα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη, η οποία απεκκρίνεται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης. Η *in vitro* εσλικαρβαζεπίνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και των UDP-γλυκουρονικών τρανσφερασών. *In vivo*, η εσλικαρβαζεπίνη έδειξε επαγωγική επίδραση στο μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που απεκκρίνονται κυρίως με μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 (π.χ. Σιμβαστατίνη). Κατά συνέπεια, ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A4, όταν αυτά χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με το οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η *in vivo* εσλικαρβαζεπίνη ενδέχεται να έχει επαγωγική επίδραση στο μεταβολισμό φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται κυρίως με σύζευξη μέσω των UDP-γλυκουρονικών τρανσφερασών. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη ή κατά την αλλαγή της δόσης, μπορεί να χρειαστεί να παρέλθουν 2 έως 3 εβδομάδες προκειμένου να επιτευχθεί το νέο επίπεδο της ενζυμικής δραστηριότητας. Η χρονική καθυστέρηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χρησιμοποιείται το Zebinix ακριβώς πριν ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία απαιτούν ρύθμιση της δοσολογίας όταν συγχωρηγούνται με το Zebinix. Η εσλικαρβαζεπίνη έχει ανασταλτικές ιδιότητες όσον αφορά το CYP2C19. Επομένως, αλληλεπιδράσεις μπορεί να προκύψουν κατά τη συγχωρήγηση υψηλών δόσεων οξικής εσλικαρβαζεπίνης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C19 (π.χ. Φαινυτοΐνη).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Καρβαμαζεπίνη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 800 mg άπαξ ημερησίως και καρβαμαζεπίνης 400 mg δις ημερησίως κατέληξε σε μια μέση μείωση κατά 32% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, την εσλικαρβαζεπίνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από την επαγωγή γλυκουρονιδίωσης. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη έκθεση στην καρβαμαζεπίνη ή στον μεταβολίτη της, το εποξειδίο της καρβαμαζεπίνης. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί αν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με καρβαμαζεπίνη. Αποτελέσματα από μελέτες σε ασθενείς έδειξαν ότι η συγχρόνως χορηγούμενη θεραπεία αύξησε τον κίνδυνο των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών: διπλωπία, μη φυσιολογικός συντονισμός και ζάλη. Ο κίνδυνος αύξησης άλλων συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη συγχωρήγηση καρβαμαζεπίνης και οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Φαινυτοΐνη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και φαινυτοΐνης κατέληξε σε μια μέση μείωση κατά 31-33% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, την εσλικαρβαζεπίνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από την επαγωγή γλυκουρονιδίωσης, και μια μέση αύξηση κατά 31-35% στην έκθεση σε φαινυτοΐνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από αναστολή του CYP2C19. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί και η δόση της φαινυτοΐνης μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί.

Λαμοτριγίνη

Η γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός τόσο για την εσλικαρβαζεπίνη όσο και για την λαμοτριγίνη και επομένως μπορεί να αναμένεται να υπάρξει αλληλεπίδραση. Μια μελέτη σε υγιή άτομα με οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg άπαξ ημερησίως έδειξε μικρή κατά μέσο όρο φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση (η έκθεση της λαμοτριγίνης μειώθηκε κατά 15%) μεταξύ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και της λαμοτριγίνης και συνεπώς δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης. Ωστόσο, λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων, η επίδραση μπορεί να είναι κλινικά σχετική σε ορισμένα άτομα.

Τοπιραμάτη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και τοπιραμάτης δεν έδειξε σημαντική αλλαγή στην έκθεση σε εσλικαρβαζεπίνη αλλά έδειξε μείωση στην έκθεση σε τοπιραμάτη κατά 18%, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της τοπιραμάτης. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Βαλπροϊκό οξύ και λεβετιρακετάμη

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση μελετών φάσης III σε επιληπτικούς ενήλικες ασθενείς υπέδειξε ότι η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ ή λεβετιρακετάμη δεν επηρέασε την έκθεση στην εσλικαρβαζεπίνη αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από συμβατικές μελέτες αλληλεπίδρασης.

Οξκαρβαζεπίνη

Η ταυτόχρονη χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης με την οξκαρβαζεπίνη δεν συνιστάται διότι μπορεί να προκαλέσει υπερβολική έκθεση στους ενεργούς μεταβολίτες.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα

Η χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά έδειξε μια μέση μείωση κατά 37% και 42% στη συστηματική έκθεση στη λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη, αντίστοιχα, η οποία πιθανότατα προκαλείται από επαγωγή του CYP3A4. Επομένως, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με το Zebinix και έως τη λήξη του τρέχοντος κύκλου εμμηνου ρύσης μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Σιμβαστατίνη

Μια μελέτη σε υγιή άτομα έδειξε μια μέση μείωση κατά 50% στη συστηματική έκθεση στη σιμβαστατίνη όταν συγχορηγείται με οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg άπαξ ημερησίως, η οποία κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4. Ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση της δόσης της σιμβαστατίνης όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Ροσουβαστατίνη

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg άπαξ ημερησίως, υπήρξε μια μέση μείωση κατά 36 - 39% της συστηματικής έκθεσης σε υγιή άτομα. Ο μηχανισμός αυτής της μείωσης είναι άγνωστος, θα μπορούσε όμως να οφείλεται στην παρεμβολή στη λειτουργία μεταφοράς μόνο της ροσουβαστατίνης ή σε συνδυασμό με την επαγωγή του μεταβολισμού της. Δεδομένου ότι η σχέση μεταξύ της έκθεσης στο φάρμακο και της δράσης του δεν είναι σαφής, συνιστάται η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. επίπεδα χοληστερόλης).

Βαρφαρίνη

Η συγχορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως με βαρφαρίνη έδειξε μια μικρή (23%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στην έκθεση στην S-βαρφαρίνη. Δεν υπήρχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της R-βαρφαρίνης ή σε πήξη. Ωστόσο, λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων στην αλληλεπίδραση, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση του INR τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη λήξη της συγχρόνως χορηγούμενης θεραπείας με βαρφαρίνη και οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Διγοζίνη

Μια μελέτη σε υγιή άτομα δεν έδειξε επίδραση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως στη φαρμακοκινητική της διγοζίνης, υποδηλώνοντας ότι η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν έχει επίδραση στον μεταφορέα P-γλυκοπρωτεΐνη.

Αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης (αναστολείς MAO)

Βάσει της δομικής σχέσης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αλληλεπίδραση μεταξύ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και των αναστολέων της MAO είναι θεωρητικά δυνατή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος που σχετίζεται με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά

Έχει καταδειχτεί ότι στους απογόνους γυναικών με επιληψία οι οποίες χρησιμοποιούν αντιεπιληπτική θεραπεία, ο επιπολασμός των δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος από το ποσοστό του 3% περίπου στο γενικό πληθυσμό. Πιο συχνά αναφερόμενες είναι ο λαγώχειλος, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Συμβουλές από ειδικό ιατρό αναφορικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο ο οποίος προκαλείται τόσο από τις παροξυσμικές κρίσεις όσο και από την αντιεπιληπτική θεραπεία θα πρέπει να δίνονται σε όλες τις γυναίκες οι οποίες είναι σε αναπαραγωγική ηλικία και λαμβάνουν αντιεπιληπτική θεραπεία, ιδιαίτερα στις γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες και τις γυναίκες που είναι έγκυες. Η αιφνίδια διακοπή της θεραπείας με αντιεπιληπτικό φάρμακο (ΑΕΦ) θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε παροξυσμικές κρίσεις οι οποίες μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις για τη γυναίκα και το αγέννητο παιδί.

Η μονοθεραπεία προτιμάται για την αντιμετώπιση της επιληψίας κατά την εγκυμοσύνη όποτε αυτό είναι δυνατό διότι η θεραπεία με πολλαπλά ΑΕΦ μπορεί να συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών απ' ό,τι η μονοθεραπεία, ανάλογα με τα σχετιζόμενα ΑΕΦ.

Έχουν παρατηρηθεί νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε παιδιά από μητέρες με επιληψία οι οποίες χρησιμοποιούν αντιεπιληπτική θεραπεία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την οξική εσλικαρβαζεπίνη σχετικά με αυτόν τον κίνδυνο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη αλληλεπιδρά με ανεπιθύμητο τρόπο με αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα. Για αυτό το λόγο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως τη λήξη του τρέχοντος κύκλου εμμηνου ρύσης μετά από τη λήξη της πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική, αποτελεσματική και ασφαλής αντισυλληπτική μέθοδος. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται αναφορικά με τη χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (όπως μια ενδομήτρια συσκευή) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι εκάστοτε περιστάσεις, περιλαμβάνοντας την ασθενή στη συζήτηση, κατά την επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης.

Κίνδυνος που σχετίζεται με την οξική εσλικαρβαζεπίνη

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε Γονιμότητα παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τον άνθρωπο (συμπεριλαμβανομένων των μειζόνων συγγενών δυσπλασιών, των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και άλλων τοξικών επιδράσεων στην αναπαραγωγή) είναι άγνωστος.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός και αν κριθεί ότι το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο έπειτα από προσεκτική μελέτη των εναλλακτικών κατάλληλων θεραπευτικών επιλογών.

Σε περίπτωση που γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν οξική εσλικαρβαζεπίνη μείνουν έγκυες ή προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες, η χρήση του Zebinix θα πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά. Θα πρέπει να δίνονται οι ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις, και θα πρέπει να προτιμάται η μονοθεραπεία όποτε αυτό είναι δυνατόν τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών της κύησης. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ενημέρωση σχετικά με την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου δυσπλασιών και να τους δίνεται η ευκαιρία προγεννητικού ελέγχου.

Παρακολούθηση και πρόληψη

Τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να συμβάλουν στην ανεπάρκεια φολικού οξέος, ένας πιθανός λόγος πρόκλησης εμβρυϊκής ανωμαλίας. Η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος συνιστάται πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης. Καθώς η αποτελεσματικότητα της λήψης αυτών των συμπληρωμάτων δεν έχει αποδειχτεί, μια ειδική προγεννητική διάγνωση μπορεί να προσφερθεί ακόμα και για γυναίκες με συμπληρωματική θεραπεία φολικού οξέος.

Στο νεογέννητο παιδί

Έχουν αναφερθεί αιμορραγικές διαταραχές στο νεογέννητο που προκλήθηκαν από αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ως προφύλαξη, θα πρέπει να χορηγείται βιταμίνη K1 ως προληπτικό μέτρο κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης και στο νεογέννητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η εσλικαρβαζεπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της εσλικαρβαζεπίνης στο μητρικό γάλα. Καθώς ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στην γονιμότητα στον άνθρωπο. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει υποβάθμιση της γονιμότητας έπειτα από τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zebinix έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ζάλη, υπνηλία ή οπτικές διαταραχές, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται ότι οι σωματικές ή/και νοητικές ικανότητές τους που απαιτούνται για το χειρισμό μηχανημάτων ή την οδήγηση ενδέχεται να έχουν διαταραχτεί και συνιστάται να μην επιχειρούν τέτοιες ενέργειες μέχρι να καθιερωθεί ότι η ικανότητά τους να επιτελέσουν τέτοιες ενέργειες δεν είναι επηρεασμένη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες (συμπληρωματική θεραπεία και μονοθεραπεία), 2.434 ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις έλαβαν θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη (1.983 ενήλικες ασθενείς και 451 παιδιατρικοί ασθενείς) και το 51% αυτών των ασθενών παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριες σε ένταση και παρουσιάστηκαν κυρίως κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Οι κίνδυνοι που έχουν εντοπιστεί για το Zebinix αποτελούν κυρίως βασιζόμενες στην κατηγορία φαρμάκων, δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες συμπληρωματικής θεραπείας με ενήλικους επιληπτικούς ασθενείς και σε μια ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας που συνέκρινε την οξική εσλικαρβαζεπίνη με την καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης, ήταν η ζάλη, η υπνηλία, η κεφαλαλγία και η ναυτία. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο <3% των ασθενών ανεξαρτήτως σκέλους θεραπείας.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARS), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη θεραπεία με το Zebinix (βλ. Παράγραφο 4.4).

Συγκεντρωτική λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες συσχετίστηκαν με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται παρακάτω σε μορφή πίνακα.

Ο παρακάτω πίνακας έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενέργειών, πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές (≥ 1.000 έως $< 1/100$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Εμφανιζόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συσχετίστηκαν με το Zebinix και συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αναιμία	Θρομβοπενία, λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Υποθυρεοειδισμός	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπονατριάμια, μειωμένη όρεξη	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αφυδάτωση, Υποχλωραιμίας	Σύνδρομο ομοιάζον με αυτό της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) με σημεία και συμπτώματα λήθαργου, ναυτίας, ζάλης, μείωσης της ωσμωμοριακότητας του ορού (αίματος), εμέτου, κεφαλαλγίας, συγχυτικής κατάστασης ή άλλων νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων.

Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Ψυχωτική διαταραχή, απάθεια, κατάθλιψη, νευρικότητα, διέγερση, ευερεθιστότητα, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας, συγχυτική κατάσταση, συναισθηματικές διακυμάνσεις, κλάμα, ψυχοκινητική επιβράδυνση, άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, υπνηλία	Κεφαλαλγία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, αταξία, διαταραχή ισορροπίας	Μη φυσιολογικός συντονισμός, επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, υπερβολικός ύπνος, καταστολή, αφασία, δυσαισθησία, δυστονία, λήθαργος, παροσμία, παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, επιληψίας, περιφερική νευροπάθεια, νυσταγμός, διαταραχή ομιλίας, δυσαρθρία, αίσθηση καύσου, παραισθησία, ημικρανία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, θολή όραση	Προβλήματα όρασης, όραση κατά την οποία τα αντικείμενα φαίνονται ταλαντευόμενα, διαταραχή συζυγών κινήσεων των οφθαλμών, υπεραιμία του οφθαλμού	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Τίγγος	Υποακοΐα, εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία	

Αγγειακές διαταραχές			Υπέρταση (συμπεριλαμβανομένων υπερτασικών κρίσεων), υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη, περιφερική ψυχρότητα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Επίσταξη, θωρακικό άλγος	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, έμετος, διάρροια	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, γαστρίτιδα, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακή διάταση, ουλίτιδα, μέλαινα, οδονταλγία	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική διαταραχή	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Αλωπεκία, ξηροδερμία, υπεριδρωσία, ερύθημα, δερματικές διαταραχές, κνησμός, δερματίτιδα αλλεργική	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), αγγειοοίδημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυαλγία, διαταραχή του μεταβολισμού των οστών, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ουρολοίμωξη	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, διαταραχές στη βιάδιση, εξασθένηση	Κακουχία, ρίγη, περιφερικό οίδημα	

Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος	Μειωμένη αρτηριακή πίεση, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένο νάτριο αίματος, χλωριούχα αίματος μειωμένα, οστεοκαλσίνη αυξημένη, μειωμένος αιματοκρίτης, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένα ηπατικά ένζυμα	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Τοξικότητα φαρμάκου, πτώση, θερμικό έγκαυμα	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οφθαλμικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα καρβαμαζεπίνη και οξική εσλικαρβαζεπίνη σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: διπλωπία (11,4% των ασθενών με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 2,4% των ασθενών χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης), μη φυσιολογικός συντονισμός (6,7% με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 2,7% χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης) και ζάλη (30% με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 11,5% χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης), βλέπε παράγραφο 4.5.

Διάστημα PR

Η χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης σχετίζεται με αύξηση στο διάστημα PR. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την παράταση του διαστήματος PR (π.χ. κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σύγκοπή, βραδυκαρδία) ενδέχεται να συμβούν.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την κατηγορία φαρμάκων

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καταστολή του μυελού των οστών, αναφυλακτικές αντιδράσεις, συστηματικός ερυθματώδης λύκος ή σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες δεν παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών του προγράμματος επιληψίας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί με την οξικαρβαζεπίνη. Επομένως, η εμφάνισή τους μετά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Έχουν αναφερθεί μειωμένη οστική πυκνότητα, οστεοπενία, οστεοπόρωση και κατάγματα σε ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με δομικά σχετιζόμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα καρβαμαζεπίνης και οξικαρβαζεπίνης. Δεν έχει εξακριβωθεί ο μηχανισμός που επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς ηλικίας από 2 έως 18 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις (238 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη και 189 με εικονικό φάρμακο), το 35,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη και το 19% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που

υποβλήθηκε σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη ήταν η διπλωπία (5,0%), η υπνηλία (8,0%) και ο έμετος (4,6%).

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι γενικά παρόμοιο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Στην ηλικιακή ομάδα από 6 έως 11 ετών, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε περισσότερους από δύο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη ήταν η διπλωπία (9,5%), η υπνηλία (7,4%), η ζάλη (6,3%), οι σπασμοί (6,3%) και η ναυτία (3,2%), ενώ στην ηλικιακή ομάδα από 12 έως 18 ετών ήταν η υπνηλία (7,4%), ο έμετος (4,2%), η διπλωπία (3,2%) και η κόπωση (3,2%). Η ασφάλεια του Zebinix στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Το προφίλ ασφαλείας της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ήταν γενικά παρόμοιο μεταξύ ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών, εκτός από τη διέγερση (συχνή, 1,3%) και το κοιλιακό άλγος (συχνή, 2,1%) που ήταν συχνότερες στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικους. Η ζάλη, η υπνηλία, ο ίλιγγος, η αδυναμία, η διαταραχή στη βάδιση, ο τρόμος, η αταξία, η διαταραχή της ισορροπίας, η θολή όραση, η διάρροια, το εξάνθημα και η υπονατρίαμια ήταν λιγότερο συχνά στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες. Αλλεργική δερματίτιδα (όχι συχνή, 0,8%) αναφέρθηκε μόνο στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφαλείας στον παιδιατρικό πληθυσμό, τα οποία ελήφθησαν από ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις της μελέτης φάσης III ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του προϊόντος χωρίς νέα ευρήματα που να εγείρουν ανησυχία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα που παρατηρούνται έπειτα από υπερδοσολογία οξικής εσλικαρβαζεπίνης σχετίζονται κατά κύριο λόγο με συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. επιληπτικές κρίσεις όλων των τύπων, επιληπτική κατάσταση) και καρδιακές διαταραχές (π.χ. καρδιακή αρρυθμία). Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο. Συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται ανάλογα με την περίπτωση. Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορούν αποτελεσματικά να καθαρίζονται μέσω αιμοδιύλισης, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, παράγωγα καρβοξαμίδης, κωδικός ATC: N03AF04

Μηχανισμός δράσης

Οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι άγνωστοι. Ωστόσο, in vitro ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τόσο η οξική εσλικαρβαζεπίνη όσο και οι μεταβολίτες της σταθεροποιούν την αδρανοποιημένη κατάσταση τασειελεγχόμενων διαύλων νατρίου, εμποδίζοντας την επιστροφή τους στην ενεργοποιημένη κατάσταση και επομένως αποτρέποντας επαναλαμβανόμενη νευρωνική πυροδότηση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη και οι ενεργοί μεταβολίτες της απέτρεψαν την ανάπτυξη κρίσεων σε μη κλινικά μοντέλα προβλεπτικά για την αντισπασμωδική αποτελεσματικότητα στον άνθρωπο. Στον άνθρωπο, η φαρμακολογική δράση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ασκείται κυρίως μέσω του ενεργού μεταβολίτη εσλικαρβαζεπίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ενήλικος πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας έχει καταδειχθεί σε τέσσερις διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε 1.703 τυχαιοποιημένους ενήλικες ασθενείς με μερική επιληψία ανθεκτικούς σε θεραπεία με ένα έως τρία συγχωρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η οξικαρβαζεπίνη και η φελβαμάτη δεν επιτράπηκαν ως συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε αυτές τις μελέτες. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη εξετάστηκε σε δόσεις των 400 mg (σε -301 και -302 μελέτες μόνο), 800 mg και 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg άπαξ ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από ό,τι το εικονικό φάρμακο στη μείωση της συχνότητας των κρίσεων κατά τη διάρκεια διαστήματος συντήρησης 12 εβδομάδων. Το ποσοστό των ατόμων με $\geq 50\%$ μείωση (1.581 αναλυομένων) στη συχνότητα των κρίσεων στις μελέτες φάσης III ήταν 19,3% για το εικονικό φάρμακο, 20,8% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 400 mg, 30,5% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg και 35,3% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως μονοθεραπείας έχει καταδειχθεί σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης) μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 815 τυχαιοποιημένοι ενήλικοι ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσες εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη ελέγχθηκε σε δόσεις των 800 mg, των 1.200 mg και των 1.600 mg άπαξ ημερησίως. Οι δόσεις της δραστικής ουσίας σύγκρισης, της καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης ήταν 200 mg, 400 mg και 600 mg, δις ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο και μόνον εφόσον εμφανιζόταν κρίση υπήρχε κλιμάκωση της δόσης στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο. Από τους 815 τυχαιοποιημένους ασθενείς, οι 401 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη άπαξ ημερησίως [271 ασθενείς (67,6%) παρέμειναν στη δόση των 800 mg, 70 ασθενείς (17,5%) παρέμειναν στη δόση των 1,200 mg και 60 ασθενείς (15,0%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1.600 mg]. Στην πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας, στην οποία οι ασθενείς που εγκατέλειπαν τη μελέτη θεωρούνταν μη ανταποκριθέντες, το 71,1% των ασθενών κατηγοριοποιήθηκε ως ελεύθερο επιληπτικών κρίσεων στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και το 75,6% στην ομάδα καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 26 εβδομάδων (μέση διαφορά κινδύνου - 4,28%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-10,30, 1,74]). Η επίδραση της θεραπείας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 26 εβδομάδων διατηρήθηκε για πάνω από 1 χρόνο θεραπείας, με το 64,7% των ασθενών που λάμβαναν οξική εσλικαρβαζεπίνη και το 70,3 % των ασθενών που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης να κατηγοριοποιείται ως ελεύθερο κρίσεων (μέση διαφορά κινδύνου -5,46%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-11,88, 0,97]). Στην ανάλυση αποτυχίας της θεραπείας (κίνδυνος επιληπτικής κρίσης) με βάση την ανάλυση του χρόνου έως το συμβάν (ανάλυση Kaplan-Meier και παλινδρόμηση Cox), οι εκτιμήσεις της ανάλυσης Kaplan-Meier για τον κίνδυνο επιληπτικής κρίσης κατά το τέλος της περιόδου αξιολόγησης ήταν 0,06 με την καρβαμαζεπίνη και 0,12 με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και μέχρι το τέλος του 1 έτους με επιπλέον αυξημένο κίνδυνο 0,11 με την καρβαμαζεπίνη και 0,19 με την οξική εσλικαρβαζεπίνη ($p=0,0002$).

Στο 1 έτος, η πιθανότητα απόσυρσης των ασθενών λόγω άλλων ανεπιθύμητων αντιδράσεων ή απουσίας αποτελεσματικότητας ήταν 0,26 για την οξική εσλικαρβαζεπίνη και 0,21 για την καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως μετατροπής σε μονοθεραπεία αξιολογήθηκε σε 2 διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε 365 ενήλικους ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη ελέγχθηκε σε δόσεις των 1.200 mg και των 1.600 mg άπαξ ημερησίως. Τα ποσοστά ασθενών ελεύθερων κρίσεων καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου

μονοθεραπείας 10 εβδομάδων ήταν 7,6% (1.600 mg) και 8,3 % (1.200 mg) στη μία μελέτη και 10,0% (1.600 mg) και 7,4 % (1.200 mg) στην άλλη μελέτη, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για εστιακές επιληπτικές κρίσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς αξιολογήθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων σε 72 ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών). Τα δεδομένα δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτόν τον πληθυσμό (65,3%) είναι παρόμοια με τη συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό που εγγράφηκε στις διπλά τυφλές μελέτες της επιληψίας (66,8%). Οι συχνότερες μεμονωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ζάλη (12,5% των συμμετεχόντων), η υπνηλία (9,7%), η κόπωση, οι σπασμοί και η υπονατριαιμία (8,3% έκαστη), η ρινοφαρυγγίτιδα (6,9%) και η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (5,6%). Ένα σύνολο 50 εκ των 72 συμμετεχόντων που ξεκίνησαν τη μελέτη ολοκλήρωσε την περίοδο θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό διατήρησης της τάξης του 69,4% (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στους ηλικιωμένους). Τα διαθέσιμα δεδομένα για το σχήμα μονοθεραπείας που είναι διαθέσιμο στον ηλικιωμένο πληθυσμό είναι περιορισμένα. Λίγοι μόνο ασθενείς (N=27) ηλικίας άνω των 65 ετών έλαβαν οξική εσλικαρβαζεπίνη στη μελέτη μονοθεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις στα παιδιά αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης II η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας από 6 έως 16 ετών (N=123) και μία μελέτη φάσης III η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 18 ετών (N=304). Αμφότερες οι μελέτες ήταν διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με διάρκεια περιόδου συντήρησης 8 εβδομάδων (μελέτη 208) και 12 εβδομάδων (μελέτη 305), αντίστοιχα. Η Μελέτη 208 περιελάμβανε 2 επιπλέον επακόλουθες μακροπρόθεσμες, ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις (1 έτος στο μέρος II και 2 έτη στο μέρος III), ενώ η Μελέτη 305 περιελάμβανε 4 επακόλουθες μακροπρόθεσμες, ανοικτής επισήμανσης περιόδους επέκτασης (1 έτος στα Μέρη II, III και IV και 2 έτη στο Μέρος V). Η οξική εσλικαρβαζεπίνη εξετάστηκε σε δόσεις 20 και 30 mg/kg/ημέρα, έως και 1.200 mg/ημέρα κατά μέγιστο. Η στοχευόμενη δόση ήταν 30 mg/kg/ημέρα στη μελέτη 208 και 20 mg/kg/ημέρα στη μελέτη 305. Οι δόσεις μπορούσαν να προσαρμοστούν βάσει της ανεκτικότητας και της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης φάσης II, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αποτελούσε δευτερεύοντα στόχο. Η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων από την τιμή αναφοράς έως την περίοδο συντήρησης ήταν σημαντικά ($p < 0,001$) υψηλότερη με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (-34,8%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-13,8%). Σαράντα δύο ασθενείς (50,6%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 10 ασθενείς (25,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($\geq 50\%$ μείωση της συχνότητας τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων), οδηγώντας σε σημαντική διαφορά ($p = 0,009$).

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης φάσης III, η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (-18,1% έναντι της τιμής αναφοράς) ήταν διαφορετική από αυτήν με το εικονικό φάρμακο (-8,6% έναντι της τιμής αναφοράς), αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,2490$). Σαράντα ένας ασθενείς (30,6%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 40 ασθενείς (31,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($\geq 50\%$ μείωση της συχνότητας τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων), οδηγώντας σε μια μη σημαντική διαφορά ($p = 0,9017$ *post-hoc* αναλύσεις υποομάδων ανά ηλικιακό στρώμα και για την ηλικία των 6 ετών και άνω, καθώς και ανά δόση. Στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, 36 ασθενείς (35,0%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 29 ασθενείς (30,2%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p = 0,4759$) και η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν υψηλότερη στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-24,4% έναντι -10,5%). Ωστόσο, η διαφορά του 13,9% δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,1040$). Σε ένα σύνολο 39% ασθενών στη μελέτη 305 έγινε τιτλοδότηση προς τα επάνω, στη μέγιστη δυνατή δόση

(30 mg/kg/ημέρα). Μεταξύ αυτών, όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς ηλικίας 6 ετών και κάτω, 14 (48,3%) και 11 (30,6%) ασθενείς στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p=0,1514$). Αν και η ευρωστία αυτών των *post-hoc* αναλύσεων υποομάδων είναι περιορισμένη, τα δεδομένα υποδεικνύουν εξαρτώμενη από την ηλικία και τη δόση αύξηση στην έκταση της αποτελεσματικότητας.

Στην επακόλουθη ανοικτής επισήμανσης επέκταση διάρκειας 1 έτους (Μέρος II) της μελέτης φάσης III (σύνολο ITT N = 225), το συνολικό ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 46,7% (αυξανόμενο σταθερά από το 44,9% (εβδομάδες 1-4) στο 57,5% (εβδομάδες > 40)). Η συνολική μέση μείωση στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν 6,1 (μειώθηκε από το 7,0 (εβδομάδες 1-4) στο 4,0 (εβδομάδες > 40), οδηγώντας σε μια διάμεση σχετική μεταβολή σε σύγκριση με την περίοδο αναφοράς της τάξης του -46,7%). Η διάμεση σχετική μεταβολή ήταν μεγαλύτερη στην προηγούμενη ομάδα εικονικού φαρμάκου (-51,4%) απ' ό,τι στην προηγούμενη ομάδα του ESL (-40,4%). Η αναλογία των ασθενών με παρόξυνση (αύξηση της τάξης του $\geq 25\%$) συγκριτικά με την περίοδο αναφοράς ήταν 14,2%.

Στις επακόλουθες 3 ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις (σύνολο ITT N = 148), το συνολικό ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 26,6% σε σύγκριση με τα Μέρη III-V της περιόδου αναφοράς (δηλ. τις τελευταίες 4 εβδομάδες του μέρους II). Η συνολική μέση μείωση στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν 2,4 (οδηγώντας σε μια διάμεση σχετική μεταβολή από το Μέρος III-V της περιόδου αναφοράς της τάξης του -22,9%). Η συνολική μέση σχετική μείωση στο Μέρος I ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ESL (-25,8%) απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (-16,4%). Η συνολική αναλογία των ασθενών με παρόξυνση (αύξηση της τάξης του $\geq 25\%$) συγκριτικά με τα Μέρη III-V της περιόδου αναφοράς ήταν 25,7%.

Από τους 183 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τα μέρη I και II της μελέτης, οι 152 ασθενείς εγγράφηκαν στο μέρος III. Εξ αυτών, οι 65 ασθενείς είχαν λάβει ESL και οι 87 ασθενείς είχαν λάβει εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια του διπλά τυφλού μέρους της μελέτης. 14 ασθενείς (9,2%) ολοκλήρωσαν την ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με ESL έως το Μέρος V. Ο συχνότερος λόγος απόσυρσης κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε μέρους της μελέτης ήταν το αίτημα από τον χορηγό (30 ασθενείς στο μέρος III [19,7% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος III], 9 στο μέρος IV [9,6% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος IV], και 43 στο μέρος V [64,2% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος V]).

Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς των μη ελεγχόμενων δεδομένων της ανοικτής επισήμανσης, γενικά διατηρήθηκε η μακροπρόθεσμη ανταπόκριση στην οξική εσλικαρβαζεπίνη στα ανοικτής επισήμανσης μέρη της μελέτης.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zebinix σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία εστιακών επιληπτικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη. Τα επίπεδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στο πλάσμα συνήθως παραμένουν κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού, έπειτα από του στόματος χορήγηση. Η τιμή C_{max} της εσλικαρβαζεπίνης επιτυγχάνεται 2 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (t_{max}). Η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να θεωρηθεί υψηλή επειδή η ποσότητα των μεταβολιτών που ανακτήθηκε στα ούρα αντιστοιχούσε σε περισσότερο από το 90% μιας δόσης οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) είναι συγκρίσιμη για την εσλικαρβαζεπίνη που χορηγείται από του στόματος με τη μορφή θρυμματισμένου δισκίου αναμειγμένου με πολύ μίλου και λαμβάνεται με νερό, συγκριτικά με ένα ολόκληρο δισκίο.

Κατανομή

Η δέσμευση της εσλικαρβαζεπίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι σχετικά χαμηλή (<40%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία βαρφαρίνης, διαζεπάμης, διγοξίνης, φαινυτοΐνης και τολβουταμίδης. Η δέσμευση βαρφαρίνης, διαζεπάμης, διγοξίνης, φαινυτοΐνης και τολβουταμίδης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία εσλικαρβαζεπίνης.

Βιομετασχηματισμός

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη βιομετασχηματίζεται ταχέως και εκτενώς στον κύριο ενεργό μεταβολίτη της, την εσλικαρβαζεπίνη, μέσω υδρολυτικού μεταβολισμού πρώτης διόδου. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από 4 έως 5 ημέρες άπαξ ημερησίως δοσολογίας, συνεπείς με αποτελεσματική ημίσεια ζωής της τάξης των 20-24 ωρών. Σε μελέτες σε υγιή άτομα και επιληπτικούς ενήλικες ασθενείς, η φαινόμενη ημίσεια ζωής της εσλικαρβαζεπίνης ήταν 10-20 ώρες και 13-20 ώρες, αντίστοιχα. Μικροί μεταβολίτες στο πλάσμα είναι η R-λικαρβαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη, οι οποίοι φάνηκε ότι είναι ενεργοί, και τα παράγωγα γλυκουρονικού οξέος της οξικής εσλικαρβαζεπίνης, η εσλικαρβαζεπίνη, η R-λικαρβαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν επηρεάζει τον δικό της μεταβολισμό ή την κάθαρσή της.

Η εσλικαρβαζεπίνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και έχει ανασταλτικές ιδιότητες σε σχέση με το CYP2C19 (όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.5).

Σε μελέτες με εσλικαρβαζεπίνη σε νωπά ανθρώπινα ηπατοκύτταρα παρατηρήθηκε ήπια επαγωγή της γλυκουρονιδίωσης που προκαλείται από το UGT1A1.

Αποβολή

Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης απεκκρίνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης, σε αμετάβλητη μορφή και συζευγμένοι με γλυκουρονίδιο. Συνολικά, η εσλικαρβαζεπίνη και το γλυκουρονίδιο της αντιστοιχούν σε περισσότερο από το 90% των ολικών μεταβολιτών που απεκκρίνονται στα ούρα, περίπου τα δύο τρίτα στην αμετάβλητη μορφή και το ένα τρίτο ως συζευγμένοι με γλυκουρονίδιο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι γραμμική και ανάλογη με τη δόση στο εύρος των 400-1.200 mg τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι ανεπηρέαστο στους ηλικιωμένους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης απεκκρίνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης. Μια μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατέδειξε ότι η κάθαρση εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zebinix συνιστάται να γίνεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς, ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, με κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2). Στα παιδιά ηλικίας από 2 έως 6 ετών, η χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν συνιστάται. Σε αυτήν την ηλικία, η ενδογενής δράση της διαδικασίας αποβολής δεν έχει ακόμα ωριμάσει.

Η αιμοδιύλιση απομακρύνει τους μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης από το πλάσμα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική και ο μεταβολισμός της οξικής εσλικαρβαζεπίνης αξιολογήθηκε σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έπειτα από πολλαπλές από του στόματος δόσεις. Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης. Δεν συνιστάται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της εσλικαρβαζεπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Φύλο

Μελέτες σε υγιή άτομα και ασθενείς κατέδειξαν ότι η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν επηρεάστηκε από το φύλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Όπως συμβαίνει και στους ενήλικες, η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη. Τα επίπεδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στο πλάσμα παραμένουν συνήθως κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης, έπειτα από χορήγηση από το στόμα. Για την εσλικαρβαζεπίνη η τιμή C_{max} επιτυγχάνεται στις 2 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (t_{max}). Το σωματικό βάρος αποδείχθηκε ότι επηρεάζει την κατανομή του όγκου και την αποβολή. Περαιτέρω, δεν ήταν δυνατό να αποκλειστεί πιθανός ρόλος της ηλικίας, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους, στην αποβολή της οξικής εσλικαρβαζεπίνης, ιδιαίτερα στην μικρότερη ηλικιακή ομάδα (2-6 ετών).

Παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υποδεικνύει επίσης ότι στην υποομάδα των παιδιών ηλικίας από 2 έως 6 ετών, απαιτούνται δόσεις των 27,5 mg/kg/ημέρα και 40 mg/kg/ημέρα προκειμένου να επιτευχθεί έκθεση αντίστοιχη με τις θεραπευτικές δόσεις των 20 και των 30 mg/kg/ημέρα.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υποδεικνύει ότι συγκρίσιμη έκθεση στην εσλικαρβαζεπίνη παρατηρείται μεταξύ 20 και 30 mg/kg/ημέρα στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών και στους ενήλικες με 800 και 1.200 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης αισθητά χαμηλότερα από ό,τι σε κλινικά επίπεδα έκθεσης σε εσλικαρβαζεπίνη (ο κύριος και φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης). Επομένως δεν έχουν καθιερωθεί όρια ασφαλείας βάσει συγκριτικής έκθεσης.

Αποδείξεις νεφροτοξικότητας παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ποντικούς ή σκύλους, και είναι συνεπείς με παρόξυνση αυτόματης χρόνιας προϋούσας νεφροπάθειας σε αυτά τα είδη.

Κεντρολοβιακή υπερτροφία του ήπατος παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς και αρουραίους και αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ηπατικών όγκων παρατηρήθηκαν στη μελέτη καρκινογένεσης σε ποντικούς. Αυτά τα ευρήματα είναι συνεπή με επαγωγή μικροσωμικών ηπατικών ενζύμων, μια επίδραση η οποία δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων που πραγματοποιήθηκαν σε νεαρούς σκύλους, το προφίλ τοξικότητας ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε στα ενήλικα ζώα. Στη μελέτη διάρκειας 10 μηνών, μειώσεις στην οστική περιεκτικότητα, στην επιφάνεια οστού ή/και στην οστική πυκνότητα στους οσφυϊκούς σπονδύλους ή/και στο μηριαίο παρατηρήθηκαν στα θηλυκά ζώα που ελάμβαναν υψηλή δόση σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τα επίπεδα κλινικής έκθεσης στην εσλικαρβαζεπίνη στα παιδιά.

Μελέτες γονοτοξικότητας με οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν κατέδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Μείωση της γονιμότητας παρατηρήθηκε στους θηλυκούς αρουραίους. Οι μειώσεις στις εμφυτεύσεις και τα ζώντα έμβρυα που παρατηρήθηκαν στη μελέτη γονιμότητας σε ποντικούς μπορεί επίσης να υποδεικνύουν επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών. Ωστόσο, δεν αξιολογήθηκαν οι μετρήσεις των ωχρών σωματίων. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους ή τους κονίκλους, αλλά προκάλεσε σκελετικές ανωμαλίες στους ποντικούς. Καθυστερήσεις στην οστεοποίηση, μειωμένο εμβρυϊκό βάρος, αύξηση των ελασσόνων σκελετικών και σπλαχνικών ανωμαλιών παρατηρήθηκαν σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας στα ποντίκια, τους αρουραίους και τους κονίκλους. Μια μείωση στη σεξουαλική ανάπτυξη της F1 γενεάς παρατηρήθηκε σε περι/μεταγεννητικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντίκια και αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ποβιδόνη Κ 29/32
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από αλουμίνιο/αλουμίνιο ή αλουμίνιο/PVC τοποθετημένες σε χάρτινες συσκευασίες που περιέχουν 30 ή 60 δισκία.

Φιάλες από HDPE με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, τοποθετημένες σε χάρτινες συσκευασίες που περιέχουν 90 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/007-011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Απρίλιος 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Ιανουάριος 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 800 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά, επιμήκη δισκία, έχουν εγχάραξη «ESL 800» στη μια πλευρά και μια εγκοπή στην άλλη πλευρά, με μήκος 19 mm. Το δισκίο μπορεί να διαχωρισθεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zebinix ενδείκνυται ως:

- μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία,
- συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Το Zebinix μπορεί να ληφθεί ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματικά προς υφιστάμενη αντισπασμωδική θεραπεία. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 400 mg άπαξ ημερησίως η οποία θα πρέπει να αυξηθεί στα 800 mg άπαξ ημερησίως έπειτα από μία ή δύο εβδομάδες. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα μονοθεραπείας μπορεί να ωφεληθούν από δόση 1.600 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στον ηλικιωμένο πληθυσμό υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία δεν έχει διαταραχθεί. Λόγω των εξαιρετικά περιορισμένων δεδομένων σχετικά με το σχήμα μονοθεραπείας των 1.600 mg στους ηλικιωμένους, αυτή η δόση δεν συνιστάται για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς, ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (CL_{CR}) ως εξής:

- CL_{CR} >60 ml/min: δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας
- CL_{CR} 30-60 ml/min: αρχική δόση των 200 mg (ή 5 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών) άπαξ ημερησίως ή 400 mg (ή 10 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών) μέρα παρά μέρα για

2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια άπαξ ημερησίως δόση των 400 mg (ή 10 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών). Ωστόσο, βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί.

- $CL_{CR} < 30$ ml/min: η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω ανεπαρκών στοιχείων

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και επομένως η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg/kg/ημέρα μία φορά την ημέρα. Η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται σε προσαυξήσεις των 10 mg/kg/ημέρα έως και 30 mg/kg/ημέρα ανά μία ή δύο εβδομάδες, βάσει της ανταπόκρισης του κάθε ατόμου. Η μέγιστη δόση είναι 1.200 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 60 kg

Παιδιά με σωματικό βάρος 60 kg ή μεγαλύτερο θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια δόση με αυτήν των ενηλίκων.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση αναφορικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Zebinix μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα δισκία μπορούν να θρυμματιστούν και να αναμειχθούν με νερό ή μαλακές τροφές, όπως πολύ μήλου, αμέσως πριν από τη χρήση και να χορηγηθούν από το στόμα.

Εναλλαγή μορφών του φαρμάκου

Με βάση συγκριτικά δεδομένα βιοδιαθεσιμότητας για τις μορφές δισκίου και εναιωρήματος, μπορεί να γίνει μετάβαση των ασθενών από τη μία μορφή του φαρμάκου στην άλλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα παράγωγα καρβοξαμίδης (π.χ. καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κολποκοιλιακός (ΚΚ) αποκλεισμός 2ου ή 3ου βαθμού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικές δραστικές ουσίες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου για την οξική εσλικαρβαζεπίνη. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να

εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται στους ασθενείς (και σε αυτούς που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη έχει συσχετιστεί με ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ζάλη και υπνηλία, που μπορούν να αυξήσουν την εμφάνιση τυχαίων τραυματισμών.

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν η χρήση του Zebinix πρόκειται να διακοπεί, συνιστάται η απόσυρση να γίνει σταδιακά προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο αυξημένης συχνότητας κρίσεων.

Δερματικές αντιδράσεις

Εξάνθημα αναπτύχθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 1,2% του συνολικού πληθυσμού που έλαβε το Zebinix σε κλινικές μελέτες σε επιληπτικούς ασθενείς. Περιπτώσεις κνίδωσης και αγγειοοίδηματος αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν Zebinix. Το αγγειοοίδημα στο πλαίσιο αντίδρασης υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας που συσχετίζεται με λαρυγγικό οίδημα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Εάν αναπτυχθούν σημεία ή συμπτώματα υπερευαισθησίας, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARS), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη θεραπεία με το Zebinix. Κατά τον χρόνο συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Αν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα δηλωτικά αυτών των αντιδράσεων, το Zebinix θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να μελετάται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (κατά περίπτωση). Αν οι ασθενείς έχουν αναπτύξει τέτοιες αντιδράσεις, η θεραπεία με το Zebinix δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε αυτούς οποιαδήποτε στιγμή.

Αλληλόμορφο HLA-B* 1502 - κινεζικός Χαν, ταϊλανδικός και άλλοι ασιατικοί πληθυσμοί

Το HLA B*1502 σε άτομα κινεζικής Χαν ή ταϊλανδικής προέλευσης έχει φανεί ότι σχετίζεται έντονα με τον κίνδυνο ανάπτυξης των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που είναι γνωστές ως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) όταν τους χορηγείται καρβαμαζεπίνη. Η χημική δομή της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι παρόμοια με αυτήν της καρβαμαζεπίνης και είναι δυνατόν ασθενείς θετικοί στο HLA-B*1502 να διατρέχουν επίσης κίνδυνο ανάπτυξης SJS μετά από θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Ο επιπολασμός του φορέα HLA-B*1502 είναι περίπου 10% στον κινεζικό Χαν και στον ταϊλανδικό πληθυσμό. Όταν είναι δυνατό, τα άτομα αυτά θα πρέπει να ελέγχονται για το συγκεκριμένο αλληλόμορφο πριν την εκκίνηση θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή χημικά συγγενείς δραστικές ουσίες. Σε περίπτωση που ασθενείς τέτοιων εθνοτικών προελεύσεων βρεθούν θετικοί στο αλληλόμορφο HLA-B*1502, η χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους.

Λόγω του επιπολασμού αυτού του αλληλόμορφου σε άλλους ασιατικούς πληθυσμούς (π.χ. άνω του 15% στις Φιλιππίνες και τη Μαλαισία) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο γενετικού ελέγχου σε πληθυσμούς κινδύνου για την παρουσία του HLA-B*1502.

Αλληλόμορφο HLA-A*3101- ευρωπαϊκής καταγωγής και ιαπωνικοί πληθυσμοί

Υπάρχουν μερικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι το HLA-A*3101 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη ανεπιθύμητων δερματικών ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN),

εξανθήματος φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία (DRESS) ή λιγότερο σοβαρής οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) και κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος στα άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής και τους Ιάπωνες.

Η συχνότητα του αλληλόμορφου HLA-A*3101 κυμαίνεται ευρέως μεταξύ εθνικών πληθυσμών. Το αλληλόμορφο HLA-A*3101 έχει επιπολασμό 2 έως 5% σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και περίπου 10% στον ιαπωνικό πληθυσμό.

Η παρουσία του αλληλόμορφου HLA-A*3101 ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη δερματικών αντιδράσεων (κατά κύριο λόγο λιγότερο σοβαρών) από 5,0% στον γενικό πληθυσμό σε 26,0% μεταξύ υποκειμένων ευρωπαϊκής καταγωγής, ενώ η απουσία του μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο από 5,0% σε 3,8%.

Υπάρχουν μη επαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν σύσταση ελέγχου για το HLA-A*3101 πριν την εκκίνηση θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή χημικά συγγενείς ενώσεις.

Σε περίπτωση ασθενών ευρωπαϊκής καταγωγής ή ιαπωνικής προέλευσης για τους οποίους είναι γνωστό ότι είναι θετικοί στο αλληλόμορφο HLA-A*3101, η χρήση καρβαμαζεπίνης ή χημικά συγγενών ενώσεων μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους.

Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία έχει αναφερθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε 1,5% των ασθενών που έλαβαν το Zebinix. Η υπονατριαιμία είναι ασυμπτωματική στις περισσότερες περιπτώσεις, ωστόσο, ενδέχεται να συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα όπως επιδείνωση των κρίσεων, σύγχυση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Η συχνότητα της υπονατριαιμίας αυξήθηκε με αυξημένη δόση οξικής εσλικαρβαζεπίνης. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο που οδηγεί σε υπονατριαιμία, ή σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτοχρόνως φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε υπονατριαιμία (π.χ. διουρητικά, δεσμοπρεσίνη, καρβαμαζεπίνη), τα επίπεδα νατρίου στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Επιπλέον, επίπεδα νατρίου στον ορό θα πρέπει να καθορίζονται εάν παρουσιαστούν κλινικά σημεία υπονατριαιμίας. Εκτός αυτού, τα επίπεδα νατρίου θα πρέπει να καθορίζονται κατά τη διάρκεια των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων. Εάν αναπτυχθεί κλινικά σχετική υπονατριαιμία, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται.

Διάστημα PR

Παρατάσεις του διαστήματος PR έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιατρικές καταστάσεις (π.χ. χαμηλά επίπεδα θυροξίνης, ανωμαλίες καρδιακής αγωγιμότητας), ή όταν λαμβάνουν συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με παράταση του διαστήματος PR.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με $CL_{CR} < 30$ ml/min δεν συνιστάται η χρήση λόγω ανεπαρκών δεδομένων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και απουσιάζουν τα δεδομένα φαρμακοκινητικής και τα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη, η οποία απεκκρίνεται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης. Η *in vitro* εσλικαρβαζεπίνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και των UDP-γλυκουρονικών μεταφορών. *In vivo*, η εσλικαρβαζεπίνη έδειξε επαγωγική επίδραση στο μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που απεκκρίνονται κυρίως με μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 (π.χ. Σιμβαστατίνη). Κατά συνέπεια, ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A4, όταν αυτά χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η *in vivo* εσλικαρβαζεπίνη ενδέχεται να έχει επαγωγική επίδραση στο μεταβολισμό φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται κυρίως με σύζευξη μέσω των UDP-γλυκουρονικών μεταφορών. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με το οξική εσλικαρβαζεπίνη ή κατά την αλλαγή της δόσης, μπορεί να χρειαστεί να παρέλθουν 2 έως 3 εβδομάδες προκειμένου να επιτευχθεί το νέο επίπεδο της ενζυμικής δραστηριότητας. Η χρονική καθυστέρηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χρησιμοποιείται το Zebinix ακριβώς πριν ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία απαιτούν ρύθμιση της δοσολογίας όταν συγχωρηθούν με το Zebinix. Η εσλικαρβαζεπίνη έχει ανασταλτικές ιδιότητες όσον αφορά το CYP2C19. Επομένως, αλληλεπιδράσεις μπορεί να προκύψουν κατά τη συγχωρήγηση υψηλών δόσεων οξικής εσλικαρβαζεπίνης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C19 (π.χ. Φαινυτοΐνη).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Καρβαμαζεπίνη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 800 mg άπαξ ημερησίως και καρβαμαζεπίνης 400 mg δις ημερησίως κατέληξε σε μια μέση μείωση κατά 32% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, την εσλικαρβαζεπίνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από την επαγωγή γλυκουρονιδίωσης. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη έκθεση στην καρβαμαζεπίνη ή στον μεταβολίτη της, το εποξειδίο της καρβαμαζεπίνης. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί αν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με καρβαμαζεπίνη. Αποτελέσματα από μελέτες σε ασθενείς έδειξαν ότι η συγχρόνως χορηγούμενη θεραπεία αύξησε τον κίνδυνο των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών: διπλωπία, μη φυσιολογικός συντονισμός και ζάλη. Ο κίνδυνος αύξησης άλλων συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη συγχωρήγηση καρβαμαζεπίνης και οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Φαινυτοΐνη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και φαινυτοΐνης κατέληξε σε μια μέση μείωση κατά 31-33% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, την εσλικαρβαζεπίνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από την επαγωγή γλυκουρονιδίωσης, και μια μέση αύξηση κατά 31-35% στην έκθεση σε φαινυτοΐνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από αναστολή του CYP2C19. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί και η δόση της φαινυτοΐνης μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί.

Λαμοτριγίνη

Η γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός τόσο για την εσλικαρβαζεπίνη όσο και για την λαμοτριγίνη και επομένως μπορεί να αναμένεται να υπάρξει αλληλεπίδραση. Μια μελέτη σε υγιή άτομα με οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg άπαξ ημερησίως έδειξε μικρή κατά μέσο όρο φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση (η έκθεση της λαμοτριγίνης μειώθηκε κατά 15%) μεταξύ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και της λαμοτριγίνης και συνεπώς δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης. Ωστόσο, λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων, η επίδραση μπορεί να είναι κλινικά σχετική σε ορισμένα άτομα.

Τοπιραμάτη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και τοπιραμάτης δεν έδειξε σημαντική αλλαγή στην έκθεση σε εσλικαρβαζεπίνη αλλά έδειξε μείωση στην έκθεση σε τοπιραμάτη κατά 18%, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της τοπιραμάτης. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Βαλπροϊκό οξύ και λεβετιρακετάμη

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση μελετών φάσης III σε επιληπτικούς ενήλικες ασθενείς υπέδειξε ότι η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ ή λεβετιρακετάμη δεν επηρέασε την έκθεση στην εσλικαρβαζεπίνη αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από συμβατικές μελέτες αλληλεπίδρασης.

Οξκαρβαζεπίνη

Η ταυτόχρονη χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης με την οξκαρβαζεπίνη δεν συνιστάται διότι μπορεί να προκαλέσει υπερβολική έκθεση στους ενεργούς μεταβολίτες.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα

Η χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά έδειξε μια μέση μείωση κατά 37% και 42% στη συστηματική έκθεση στη λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη, αντίστοιχα, η οποία πιθανότατα προκαλείται από επαγωγή του CYP3A4. Επομένως, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με το Zebinix και έως τη λήξη του τρέχοντος κύκλου εμμηνου ρύσης μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Σιμβαστατίνη

Μια μελέτη σε υγιή άτομα έδειξε μια μέση μείωση κατά 50% στη συστηματική έκθεση στη σιμβαστατίνη όταν συγχορηγείται με οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg άπαξ ημερησίως, η οποία κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4. Ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση της δόσης της σιμβαστατίνης όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Ροσουβαστατίνη

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg άπαξ ημερησίως, υπήρξε μια μέση μείωση κατά 36-39% της συστηματικής έκθεσης σε υγιή άτομα. Ο μηχανισμός αυτής της μείωσης είναι άγνωστος, θα μπορούσε όμως να οφείλεται στην παρεμβολή στη λειτουργία μεταφοράς μόνο της ροσουβαστατίνης ή σε συνδυασμό με την επαγωγή του μεταβολισμού της. Δεδομένου ότι η σχέση μεταξύ της έκθεσης στο φάρμακο και της δράσης του δεν είναι σαφής, συνιστάται η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. επίπεδα χοληστερόλης).

Βαρφαρίνη

Η συγχορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως με βαρφαρίνη έδειξε μια μικρή (23%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στην έκθεση στην S-βαρφαρίνη. Δεν υπήρχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της R-βαρφαρίνης ή σε πήξη. Ωστόσο, λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων στην αλληλεπίδραση, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση του INR τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη λήξη της συγχρόνως χορηγούμενης θεραπείας με βαρφαρίνη και οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Διγοξίνη

Μια μελέτη σε υγιή άτομα δεν έδειξε επίδραση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης, υποδηλώνοντας ότι η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν έχει επίδραση στον μεταφορέα P-γλυκοπρωτεΐνη.

Αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης (αναστολείς MAO)

Βάσει της δομικής σχέσης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αλληλεπίδραση μεταξύ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και των αναστολέων της MAO είναι θεωρητικά δυνατή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος που σχετίζεται με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά

Έχει καταδειχτεί ότι στους απογόνους γυναικών με επιληψία οι οποίες χρησιμοποιούν αντιεπιληπτική θεραπεία, ο επιπολασμός των δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος από το ποσοστό του 3% περίπου στο γενικό πληθυσμό. Πιο συχνά αναφερόμενες είναι ο λαγώχειλος, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Συμβουλές από ειδικό ιατρό αναφορικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο ο οποίος προκαλείται τόσο από τις παροξυσμικές κρίσεις όσο και από την αντιεπιληπτική θεραπεία θα πρέπει να δίνονται σε όλες τις γυναίκες οι οποίες είναι σε αναπαραγωγική ηλικία και λαμβάνουν αντιεπιληπτική θεραπεία, ιδιαίτερα στις γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες και τις γυναίκες που είναι έγκυες. Η αιφνίδια διακοπή της θεραπείας με αντιεπιληπτικό φάρμακο (ΑΕΦ) θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε παροξυσμικές κρίσεις οι οποίες μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις για τη γυναίκα και το αγέννητο παιδί.

Η μονοθεραπεία προτιμάται για την αντιμετώπιση της επιληψίας κατά την εγκυμοσύνη όποτε αυτό είναι δυνατό διότι η θεραπεία με πολλαπλά ΑΕΦ μπορεί να συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών απ' ό,τι η μονοθεραπεία, ανάλογα με τα σχετιζόμενα ΑΕΦ.

Έχουν παρατηρηθεί νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε παιδιά από μητέρες με επιληψία οι οποίες χρησιμοποιούν αντιεπιληπτική θεραπεία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την οξική εσλικαρβαζεπίνη σχετικά με αυτόν τον κίνδυνο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη αλληλεπιδρά με ανεπιθύμητο τρόπο με αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα. Για αυτό το λόγο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως τη λήξη του τρέχοντος κύκλου εμμηνου ρύσης μετά από τη λήξη της πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική, αποτελεσματική και ασφαλής αντισυλληπτική μέθοδος. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται αναφορικά με τη χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (όπως μια ενδομήτρια συσκευή) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι εκάστοτε περιστάσεις, περιλαμβάνοντας την ασθενή στη συζήτηση, κατά την επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης.

Κίνδυνος που σχετίζεται με την οξική εσλικαρβαζεπίνη

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε Γονιμότητα παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τον άνθρωπο (συμπεριλαμβανομένων των μειζόνων συγγενών δυσπλασιών, των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και άλλων τοξικών επιδράσεων στην αναπαραγωγή) είναι άγνωστος.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός και αν κριθεί ότι το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο έπειτα από προσεκτική μελέτη των εναλλακτικών κατάλληλων θεραπευτικών επιλογών.

Σε περίπτωση που γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν οξική εσλικαρβαζεπίνη μείνουν έγκυες ή προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες, η χρήση του Zebinix θα πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά. Θα πρέπει να δίνονται οι ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις, και θα πρέπει να προτιμάται η μονοθεραπεία όποτε αυτό είναι δυνατόν τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών της κύησης. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ενημέρωση σχετικά με την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου δυσπλασιών και να τους δίνεται η ευκαιρία προγεννητικού ελέγχου.

Παρακολούθηση και πρόληψη

Τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να συμβάλουν στην ανεπάρκεια φολικού οξέος, ένας πιθανός λόγος πρόκλησης εμβρυϊκής ανωμαλίας. Η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος συνιστάται πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης. Καθώς η αποτελεσματικότητα της λήψης αυτών των συμπληρωμάτων δεν έχει αποδειχτεί, μια ειδική προγεννητική διάγνωση μπορεί να προσφερθεί ακόμα και για γυναίκες με συμπληρωματική θεραπεία φολικού οξέος.

Στο νεογέννητο παιδί

Έχουν αναφερθεί αιμορραγικές διαταραχές στο νεογέννητο που προκλήθηκαν από αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ως προφύλαξη, θα πρέπει να χορηγείται βιταμίνη K1 ως προληπτικό μέτρο κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης και στο νεογέννητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η εσλικαρβαζεπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της εσλικαρβαζεπίνης στο μητρικό γάλα. Καθώς ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στην γονιμότητα στον άνθρωπο. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει υποβάθμιση της γονιμότητας έπειτα από τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zebinix έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ζάλη, υπνηλία ή οπτικές διαταραχές, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται ότι οι σωματικές ή/και νοητικές ικανότητές τους που απαιτούνται για το χειρισμό μηχανημάτων ή την οδήγηση ενδέχεται να έχουν διαταραχθεί και συνιστάται να μην επιχειρούν τέτοιες ενέργειες μέχρι να καθιερωθεί ότι η ικανότητά τους να επιτελέσουν τέτοιες ενέργειες δεν είναι επηρεασμένη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες (συμπληρωματική θεραπεία και μονοθεραπεία), 2.434 ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις έλαβαν θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη (1.983 ενήλικες ασθενείς και 451 παιδιατρικοί ασθενείς) και το 51% αυτών των ασθενών παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριες σε ένταση και παρουσιάστηκαν κυρίως κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Οι κίνδυνοι που έχουν εντοπιστεί για το Zebinix αποτελούν κυρίως βασιζόμενες στην κατηγορία φαρμάκων, δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες συμπληρωματικής θεραπείας με ενήλικους επιληπτικούς ασθενείς και σε μια ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας που συνέκρινε την οξική εσλικαρβαζεπίνη με την καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης, ήταν η ζάλη, η υπνηλία, η κεφαλαλγία και η ναυτία. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο <3% των ασθενών ανεξαρτήτως σκέλους θεραπείας.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARS), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη θεραπεία με το Zebinix (βλ. Παράγραφο 4.4).

Συγκεντρωτική λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες συσχετίστηκαν με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται παρακάτω σε μορφή πίνακα.

Ο παρακάτω πίνακας έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές (≥ 1.000 έως $< 1/100$) και μη γνωστές (η

συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Εμφανιζόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συσχετίστηκαν με το Zebinix και συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αναιμία	Θρομβοπενία, λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Υποθυρεοειδισμός	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπονατριαιμία, μειωμένη όρεξη	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αφυδάτωση, Υπογλωραιμίας	Σύνδρομο ομοιάζον με αυτό της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) με σημεία και συμπτώματα λήθαργου, ναυτίας, ζάλης, μείωσης της ωσμωμοριακότητας του ορού (αίματος), εμέτου, κεφαλαλγίας, συγχυτικής κατάστασης ή άλλων νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων.

Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Ψυχωτική διαταραχή, απάθεια, κατάθλιψη, νευρικότητα, διέγερση, ευερεθιστότητα, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας, συγχυτική κατάσταση, συναισθηματικές διακυμάνσεις, κλάμα, ψυχοκινητική επιβράδυνση, άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, υπνηλία	Κεφαλαλγία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, αταξία, διαταραχή ισορροπίας	Μη φυσιολογικός συντονισμός, επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, υπερβολικός ύπνος, καταστολή, αφασία, δυσαισθησία, δυστονία, λήθαργος, παροσμία, παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, επιληψίας, περιφερική νευροπάθεια, νυσταγμός, διαταραχή ομιλίας, δυσαρθρία, αίσθηση καύσου, παραισθησία, ημικρανία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, θολή όραση	Προβλήματα όρασης, όραση κατά την οποία τα αντικείμενα φαίνονται ταλαντευόμενα, διαταραχή συζυγών κινήσεων των οφθαλμών, υπεραιμία του οφθαλμού	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Τίγγος	Υποακοΐα, εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία	

Αγγειακές διαταραχές			Υπέρταση (συμπεριλαμβανομένων υπερτασικών κρίσεων), υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη, περιφερική ψυχρότητα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Επίσταξη, θωρακικό άλγος	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, έμετος, διάρροια	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, γαστρίτιδα, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακή διάταση, ουλίτιδα, μέλαινα, οδονταλγία	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική διαταραχή	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Αλωπεκία, ξηροδερμία, υπεριδρωσία, ερύθημα, δερματικές διαταραχές, κνησμός, δερματίτιδα αλλεργική	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), αγγειοοίδημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυαλγία, διαταραχή του μεταβολισμού των οστών, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ουρολοίμωξη	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, διαταραχές στη βιάδιση, εξασθένιση	Κακουχία, ρίγη, περιφερικό οίδημα	

Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος	Μειωμένη αρτηριακή πίεση, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένο νάτριο αίματος, χλωριούχα αίματος μειωμένα, οστεοκαλσίνη αυξημένη, μειωμένος αιματοκρίτης, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένα ηπατικά ένζυμα	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Τοξικότητα φαρμάκου, πτώση, θερμικό έγκαυμα	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οφθαλμικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα καρβαμαζεπίνη και οξική εσλικαρβαζεπίνη σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: διπλωπία (11,4% των ασθενών με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 2,4% των ασθενών χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης), μη φυσιολογικός συντονισμός (6,7% με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 2,7% χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης) και ζάλη (30% με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 11,5% χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης), βλέπε παράγραφο 4.5.

Διάστημα PR

Η χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης σχετίζεται με αύξηση στο διάστημα PR. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την παράταση του διαστήματος PR (π.χ. κολποκοιλιακός αποκλεισμός, συγκοπή, βραδυκαρδία) ενδέχεται να συμβούν.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την κατηγορία φαρμάκων

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καταστολή του μυελού των οστών, αναφυλακτικές αντιδράσεις, συστηματικός ερυθματώδης λύκος ή σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες δεν παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών του προγράμματος επιληψίας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί με την οξικαρβαζεπίνη. Επομένως, η εμφάνισή τους μετά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Έχουν αναφερθεί μειωμένη οστική πυκνότητα, οστεοπενία, οστεοπόρωση και κατάγματα σε ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με δομικά σχετιζόμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα καρβαμαζεπίνης και οξικαρβαζεπίνης. Δεν έχει εξακριβωθεί ο μηχανισμός που επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς ηλικίας από 2 έως 18 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις (238 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη και 189 με εικονικό φάρμακο), το 35,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη και το 19% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη ήταν η διπλωπία (5,0%), η υπνηλία (8,0%) και ο έμετος (4,6%).

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι γενικά παρόμοιο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Στην ηλικιακή ομάδα από 6 έως 11 ετών, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε περισσότερους από δύο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη ήταν η διπλωπία (9,5%), η υπνηλία (7,4%), η ζάλη (6,3%), οι σπασμοί (6,3%) και η ναυτία (3,2%), ενώ στην ηλικιακή ομάδα από 12 έως 18 ετών ήταν η υπνηλία (7,4%), ο έμετος (4,2%), η διπλωπία (3,2%) και η κόπωση (3,2%). Η ασφάλεια του Zebinix στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Το προφίλ ασφαλείας της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ήταν γενικά παρόμοιο μεταξύ ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών, εκτός από τη διέγερση (συχνή, 1,3%) και το κοιλιακό άλγος (συχνή, 2,1%) που ήταν συχνότερες στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικους. Η ζάλη, η υπνηλία, ο ίλιγγος, η αδυναμία, η διαταραχή στη βάδιση, ο τρόμος, η αταξία, η διαταραχή της ισορροπίας, η θολή όραση, η διάρροια, το εξάνθημα και η υπονατρίαμια ήταν λιγότερο συχνά στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες. Αλλεργική δερματίτιδα (όχι συχνή, 0,8%) αναφέρθηκε μόνο στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφαλείας στον παιδιατρικό πληθυσμό, τα οποία ελήφθησαν από ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις της μελέτης φάσης III ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του προϊόντος χωρίς νέα ευρήματα που να εγείρουν ανησυχία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα που παρατηρούνται έπειτα από υπερδοσολογία οξικής εσλικαρβαζεπίνης σχετίζονται κατά κύριο λόγο με συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. επιληπτικές κρίσεις όλων των τύπων, επιληπτική κατάσταση) και καρδιακές διαταραχές (π.χ. καρδιακή αρρυθμία). Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο. Συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται ανάλογα με την περίπτωση. Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορούν αποτελεσματικά να καθαρίζονται μέσω αιμοδιύλισης, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, παράγωγα καρβοξαμίδης, κωδικός ATC: N03AF04

Μηχανισμός δράσης

Οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι άγνωστοι. Ωστόσο, *in vitro* ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τόσο η οξική εσλικαρβαζεπίνη όσο και οι μεταβολίτες της σταθεροποιούν την αδρανοποιημένη κατάσταση τασεοελεγχόμενων διαύλων νατρίου, εμποδίζοντας την επιστροφή τους στην ενεργοποιημένη κατάσταση και επομένως αποτρέποντας επαναλαμβανόμενη νευρωνική πυροδότηση.

Φαρμακοδυναμική επίδραση

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη και οι ενεργοί μεταβολίτες της απέτρεψαν την ανάπτυξη κρίσεων σε μη κλινικά μοντέλα προβλεπτικά για την αντισπασμωδική αποτελεσματικότητα στον άνθρωπο. Στον άνθρωπο, η φαρμακολογική δράση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ασκείται κυρίως μέσω του ενεργού μεταβολίτη εσλικαρβαζεπίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ενήλικος πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας έχει καταδειχθεί σε τέσσερις διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε 1.703 τυχαιοποιημένους ενήλικες ασθενείς με μερική επιληψία ανθεκτικούς σε θεραπεία με ένα έως τρία συγχωρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη και η φελβαμάτη δεν επιτράπηκαν ως συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε αυτές τις μελέτες. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη εξετάστηκε σε δόσεις των 400 mg (σε -301 και -302 μελέτες μόνο), 800 mg και 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg άπαξ ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από ό,τι το εικονικό φάρμακο στη μείωση της συχνότητας των κρίσεων κατά τη διάρκεια διαστήματος συντήρησης 12 εβδομάδων. Το ποσοστό των ατόμων με $\geq 50\%$ μείωση (1.581 αναλυομένων) στη συχνότητα των κρίσεων στις μελέτες φάσης III ήταν 19,3% για το εικονικό φάρμακο, 20,8% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 400 mg, 30,5% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg και 35,3% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως μονοθεραπείας έχει καταδειχθεί σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης) μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 815 τυχαιοποιημένοι ενήλικοι ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσες εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη ελέγχθηκε σε δόσεις των 800 mg, των 1.200 mg και των 1.600 mg άπαξ ημερησίως. Οι δόσεις της δραστικής ουσίας σύγκρισης, της καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης ήταν 200 mg, 400 mg και 600 mg, δις ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο και μόνον εφόσον εμφανιζόταν κρίση υπήρχε κλιμάκωση της δόσης στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο. Από τους 815 τυχαιοποιημένους ασθενείς, οι 401 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη άπαξ ημερησίως [271 ασθενείς (67,6%) παρέμειναν στη δόση των 800 mg, 70 ασθενείς (17,5%) παρέμειναν στη δόση των 1,200 mg και 60 ασθενείς (15,0%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1.600 mg]. Στην πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας, στην οποία οι ασθενείς που εγκατέλειπαν τη μελέτη θεωρούνταν μη ανταποκριθέντες, το 71,1% των ασθενών κατηγοριοποιήθηκε ως ελεύθερο επιληπτικών κρίσεων στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και το 75,6% στην ομάδα καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 26 εβδομάδων (μέση διαφορά κινδύνου - 4,28%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-10,30, 1,74]). Η επίδραση της θεραπείας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 26 εβδομάδων διατηρήθηκε για πάνω από 1 χρόνο θεραπείας, με το 64,7% των ασθενών που λάμβαναν οξική εσλικαρβαζεπίνη και το 70,3% των ασθενών που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης να κατηγοριοποιείται ως ελεύθερο κρίσεων (μέση διαφορά κινδύνου -5,46%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-11,88, 0,97]). Στην ανάλυση αποτυχίας της θεραπείας (κίνδυνος επιληπτικής κρίσης) με βάση την ανάλυση του χρόνου έως το συμβάν (ανάλυση Kaplan-Meier και παλινδρόμηση Cox), οι εκτιμήσεις της ανάλυσης Kaplan-Meier για τον κίνδυνο επιληπτικής κρίσης κατά το τέλος της περιόδου αξιολόγησης ήταν 0,06 με την καρβαμαζεπίνη και 0,12 με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και μέχρι το τέλος του 1 έτους με επιπλέον αυξημένο κίνδυνο 0,11 με την καρβαμαζεπίνη και 0,19 με την οξική εσλικαρβαζεπίνη ($p=0,0002$).

Στο 1 έτος, η πιθανότητα απόσυρσης των ασθενών λόγω άλλων ανεπιθύμητων αντιδράσεων ή απουσίας αποτελεσματικότητας ήταν 0,26 για την οξική εσλικαρβαζεπίνη και 0,21 για την καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως μετατροπής σε μονοθεραπεία αξιολογήθηκε σε 2 διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε 365 ενήλικους ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη ελέγχθηκε σε δόσεις των 1.200 mg και των 1.600 mg άπαξ ημερησίως. Τα ποσοστά ασθενών ελεύθερων κρίσεων καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου

μονοθεραπείας 10 εβδομάδων ήταν 7,6% (1.600 mg) και 8,3% (1.200 mg) στη μία μελέτη και 10,0% (1.600 mg) και 7,4% (1.200 mg) στην άλλη μελέτη, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για εστιακές επιληπτικές κρίσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς αξιολογήθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων σε 72 ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών). Τα δεδομένα δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτόν τον πληθυσμό (65,3%) είναι παρόμοια με τη συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό που εγγράφηκε στις διπλά τυφλές μελέτες της επιληψίας (66,8%). Οι συχνότερες μεμονωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ζάλη (12,5% των συμμετεχόντων), η υπνηλία (9,7%), η κόπωση, οι σπασμοί και η υπονατριαιμία (8,3% έκαστη), η ρινοφαρυγγίτιδα (6,9%) και η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (5,6%). Ένα σύνολο 50 εκ των 72 συμμετεχόντων που ξεκίνησαν τη μελέτη ολοκλήρωσε την περίοδο θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό διατήρησης της τάξης του 69,4% (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στους ηλικιωμένους).

Τα διαθέσιμα δεδομένα για το σχήμα μονοθεραπείας που είναι διαθέσιμο στον ηλικιωμένο πληθυσμό είναι περιορισμένα. Λίγοι μόνο ασθενείς (N=27) ηλικίας άνω των 65 ετών έλαβαν οξική εσλικαρβαζεπίνη στη μελέτη μονοθεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις στα παιδιά αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης II η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας από 6 έως 16 ετών (N=123) και μία μελέτη φάσης III η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 18 ετών (N=304). Αμφότερες οι μελέτες ήταν διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με διάρκεια περιόδου συντήρησης 8 εβδομάδων (μελέτη 208) και 12 εβδομάδων (μελέτη 305), αντίστοιχα. Η Μελέτη 208 περιελάμβανε 2 επιπλέον επακόλουθες μακροπρόθεσμες, ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις (1 έτος στο μέρος II και 2 έτη στο μέρος III), ενώ η Μελέτη 305 περιελάμβανε 4 επακόλουθες μακροπρόθεσμες, ανοικτής επισήμανσης περιόδους επέκτασης (1 έτος στα Μέρη II, III και IV και 2 έτη στο Μέρος V). Η οξική εσλικαρβαζεπίνη εξετάστηκε σε δόσεις 20 και 30 mg/kg/ημέρα, έως και 1.200 mg/ημέρα κατά μέγιστο. Η στοχευόμενη δόση ήταν 30 mg/kg/ημέρα στη μελέτη 208 και 20 mg/kg/ημέρα στη μελέτη 305. Οι δόσεις μπορούσαν να προσαρμοστούν βάσει της ανεκτικότητας και της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης φάσης II, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αποτελούσε δευτερεύοντα στόχο. Η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων από την τιμή αναφοράς έως την περίοδο συντήρησης ήταν σημαντικά ($p < 0,001$) υψηλότερη με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (-34,8%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-13,8%). Σαράντα δύο ασθενείς (50,6%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 10 ασθενείς (25,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($\geq 50\%$ μείωση της συχνότητας τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων), οδηγώντας σε σημαντική διαφορά ($p = 0,009$).

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης φάσης III, η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (-18,1% έναντι της τιμής αναφοράς) ήταν διαφορετική από αυτήν με το εικονικό φάρμακο (-8,6% έναντι της τιμής αναφοράς), αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,2490$). Σαράντα ένας ασθενείς (30,6%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 40 ασθενείς (31,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($\geq 50\%$ μείωση της συχνότητας τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων), οδηγώντας σε μια μη σημαντική διαφορά ($p = 0,9017$ *post-hoc* αναλύσεις υποομάδων ανά ηλικιακό στρώμα και για την ηλικία των 6 ετών και άνω, καθώς και ανά δόση. Στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, 36 ασθενείς (35,0%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 29 ασθενείς (30,2%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p = 0,4759$) και η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν υψηλότερη στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-24,4% έναντι -10,5%). Ωστόσο, η διαφορά του 13,9% δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,1040$). Σε ένα σύνολο 39% ασθενών στη μελέτη 305 έγινε τιτλοδότηση προς τα επάνω, στη μέγιστη δυνατή δόση

(30 mg/kg/ημέρα). Μεταξύ αυτών, όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς ηλικίας 6 ετών και κάτω, 14 (48,3%) και 11 (30,6%) ασθενείς στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p=0,1514$). Αν και η ευρωστία αυτών των *post-hoc* αναλύσεων υποομάδων είναι περιορισμένη, τα δεδομένα υποδεικνύουν εξαρτώμενη από την ηλικία και τη δόση αύξηση στην έκταση της αποτελεσματικότητας.

Στην επακόλουθη ανοικτής επισήμανσης επέκταση διάρκειας 1 έτους (Μέρος II) της μελέτης φάσης III (σύνολο ITT N = 225), το συνολικό ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 46,7% (αυξανόμενο σταθερά από το 44,9% (εβδομάδες 1-4) στο 57,5% (εβδομάδες > 40)). Η συνολική μέση μείωση στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν 6,1 (μειώθηκε από το 7,0 (εβδομάδες 1-4) στο 4,0 (εβδομάδες > 40), οδηγώντας σε μια διάμεση σχετική μεταβολή σε σύγκριση με την περίοδο αναφοράς της τάξης του -46,7%). Η διάμεση σχετική μεταβολή ήταν μεγαλύτερη στην προηγούμενη ομάδα εικονικού φαρμάκου (-51,4%) απ' ό,τι στην προηγούμενη ομάδα του ESL (-40,4%). Η αναλογία των ασθενών με παρόξυνση (αύξηση της τάξης του $\geq 25\%$) συγκριτικά με την περίοδο αναφοράς ήταν 14,2%.

Στις επακόλουθες 3 ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις (σύνολο ITT N = 148), το συνολικό ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 26,6% σε σύγκριση με τα Μέρη III-V της περιόδου αναφοράς (δηλ. τις τελευταίες 4 εβδομάδες του μέρους II). Η συνολική μέση μείωση στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν 2,4 (οδηγώντας σε μια διάμεση σχετική μεταβολή από το Μέρος III-V της περιόδου αναφοράς της τάξης του -22,9%). Η συνολική μέση σχετική μείωση στο Μέρος I ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ESL (-25,8%) απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (-16,4%). Η συνολική αναλογία των ασθενών με παρόξυνση (αύξηση της τάξης του $\geq 25\%$) συγκριτικά με τα Μέρη III-V της περιόδου αναφοράς ήταν 25,7%.

Από τους 183 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τα μέρη I και II της μελέτης, οι 152 ασθενείς εγγράφηκαν στο μέρος III. Εξ αυτών, οι 65 ασθενείς είχαν λάβει ESL και οι 87 ασθενείς είχαν λάβει εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια του διπλά τυφλού μέρους της μελέτης. 14 ασθενείς (9,2%) ολοκλήρωσαν την ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με ESL έως το Μέρος V. Ο συχνότερος λόγος απόσυρσης κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε μέρους της μελέτης ήταν το αίτημα από τον χορηγό (30 ασθενείς στο μέρος III [19,7% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος III], 9 στο μέρος IV [9,6% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος IV], και 43 στο μέρος V [64,2% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος V]).

Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς των μη ελεγχόμενων δεδομένων της ανοικτής επισήμανσης, γενικά διατηρήθηκε η μακροπρόθεσμη ανταπόκριση στην οξική εσλικαρβαζεπίνη στα ανοικτής επισήμανσης μέρη της μελέτης.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zebinix σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία εστιακών επιληπτικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη. Τα επίπεδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στο πλάσμα συνήθως παραμένουν κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού, έπειτα από του στόματος χορήγηση. Η τιμή C_{max} της εσλικαρβαζεπίνης επιτυγχάνεται 2 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (t_{max}). Η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να θεωρηθεί υψηλή επειδή η ποσότητα των μεταβολιτών που ανακτήθηκε στα ούρα αντιστοιχούσε σε περισσότερο από το 90% μιας δόσης οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) είναι συγκρίσιμη για την εσλικαρβαζεπίνη που χορηγείται από του στόματος με τη μορφή θρυμματισμένου δισκίου αναμεμιγμένου με πολτό μήλου και λαμβάνεται με νερό, συγκριτικά με ένα ολόκληρο δισκίο.

Κατανομή

Η δέσμευση της εσλικαρβαζεπίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι σχετικά χαμηλή (<40%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία βαρφαρίνης, διαζεπάμης, διγοξίνης, φαινυτοΐνης και τολβουταμίδης. Η δέσμευση βαρφαρίνης, διαζεπάμης, διγοξίνης, φαινυτοΐνης και τολβουταμίδης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία εσλικαρβαζεπίνης.

Βιομετασχηματισμός

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη βιομετασχηματίζεται ταχέως και εκτενώς στον κύριο ενεργό μεταβολίτη της, την εσλικαρβαζεπίνη, μέσω υδρολυτικού μεταβολισμού πρώτης διόδου. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από 4 έως 5 ημέρες άπαξ ημερησίως δοσολογίας, συνεπείς με αποτελεσματική ημίσεια ζωής της τάξης των 20-24 ωρών. Σε μελέτες σε υγιή άτομα και επιληπτικούς ενήλικες ασθενείς, η φαινόμενη ημίσεια ζωής της εσλικαρβαζεπίνης ήταν 10-20 ώρες και 13-20 ώρες, αντίστοιχα. Μικροί μεταβολίτες στο πλάσμα είναι η R-λικαρβαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη, οι οποίοι φάνηκε ότι είναι ενεργοί, και τα παράγωγα γλυκουρονικού οξέος της οξικής εσλικαρβαζεπίνης, η εσλικαρβαζεπίνη, η R-λικαρβαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν επηρεάζει τον δικό της μεταβολισμό ή την κάθαρσή της.

Η εσλικαρβαζεπίνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και έχει ανασταλτικές ιδιότητες σε σχέση με το CYP2C19 (όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.5).

Σε μελέτες με εσλικαρβαζεπίνη σε νωπά ανθρώπινα ηπατοκύτταρα παρατηρήθηκε ήπια επαγωγή της γλυκουρονιδίωσης που προκαλείται από το UGT1A1.

Αποβολή

Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης απεκκρίνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης, σε αμετάβλητη μορφή και συζευγμένοι με γλυκουρονίδιο. Συνολικά, η εσλικαρβαζεπίνη και το γλυκουρονίδιο της αντιστοιχούν σε περισσότερο από το 90% των ολικών μεταβολιτών που απεκκρίνονται στα ούρα, περίπου τα δύο τρίτα στην αμετάβλητη μορφή και το ένα τρίτο ως συζευγμένοι με γλυκουρονίδιο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι γραμμική και ανάλογη με τη δόση στο εύρος των 400-1.200 mg τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι ανεπηρέαστο στους ηλικιωμένους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης απεκκρίνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης. Μια μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατέδειξε ότι η κάθαρση εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zebinix συνιστάται να γίνεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς, ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2). Στα παιδιά ηλικίας από 2 έως 6 ετών, η χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν συνιστάται. Σε αυτήν την ηλικία, η ενδογενής δράση της διαδικασίας αποβολής δεν έχει ακόμα ωριμάσει.

Η αιμοδιύλιση απομακρύνει τους μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης από το πλάσμα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική και ο μεταβολισμός της οξικής εσλικαρβαζεπίνης αξιολογήθηκε σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έπειτα από πολλαπλές από το στόματος δόσεις. Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης. Δεν συνιστάται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της εσλικαρβαζεπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Φύλο

Μελέτες σε υγιή άτομα και ασθενείς κατέδειξαν ότι η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν επηρεάστηκε από το φύλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Όπως συμβαίνει και στους ενήλικες, η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη. Τα επίπεδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στο πλάσμα παραμένουν συνήθως κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης, έπειτα από χορήγηση από το στόμα. Για την εσλικαρβαζεπίνη η τιμή C_{max} επιτυγχάνεται στις 2 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (t_{max}). Το σωματικό βάρος αποδείχθηκε ότι επηρεάζει την κατανομή του όγκου και την αποβολή. Περαιτέρω, δεν ήταν δυνατό να αποκλειστεί πιθανός ρόλος της ηλικίας, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους, στην αποβολή της οξικής εσλικαρβαζεπίνης, ιδιαίτερα στην μικρότερη ηλικιακή ομάδα (2-6 ετών).

Παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υποδεικνύει επίσης ότι στην υποομάδα των παιδιών ηλικίας από 2 έως 6 ετών, απαιτούνται δόσεις των 27,5 mg/kg/ημέρα και 40 mg/kg/ημέρα προκειμένου να επιτευχθεί έκθεση αντίστοιχη με τις θεραπευτικές δόσεις των 20 και των 30 mg/kg/ημέρα στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υποδεικνύει ότι συγκρίσιμη έκθεση στην εσλικαρβαζεπίνη παρατηρείται μεταξύ 20 και 30 mg/kg/ημέρα στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών και στους ενήλικες με 800 και 1.200 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης αισθητά χαμηλότερα από ό,τι σε κλινικά επίπεδα έκθεσης σε εσλικαρβαζεπίνη (ο κύριος και φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης). Επομένως δεν έχουν καθιερωθεί όρια ασφαλείας βάσει συγκριτικής έκθεσης.

Αποδείξεις νεφροτοξικότητας παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ποντικούς ή σκύλους, και είναι συνεπείς με παρόξυνση αυτόματης χρόνιας προΐουσας νεφροπάθειας σε αυτά τα είδη.

Κεντρολοβιακή υπερτροφία του ήπατος παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς και αρουραίους και αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ηπατικών όγκων παρατηρήθηκαν στη μελέτη καρκινογένεσης σε ποντικούς. Αυτά τα ευρήματα είναι συνεπή με επαγωγή μικροσωμικών ηπατικών ενζύμων, μια επίδραση η οποία δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων που πραγματοποιήθηκαν σε νεαρούς σκύλους, το προφίλ τοξικότητας ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε στα ενήλικα ζώα. Στη μελέτη διάρκειας 10 μηνών, μειώσεις στην οστική περιεκτικότητα, στην επιφάνεια οστού ή/και στην οστική πυκνότητα στους οσφυϊκούς σπονδύλους ή/και στο μηριαίο παρατηρήθηκαν στα θηλυκά ζώα που ελάμβαναν υψηλή δόση σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τα επίπεδα κλινικής έκθεσης στην εσλικαρβαζεπίνη στα παιδιά.

Μελέτες γονοτοξικότητας με οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν κατέδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Μείωση της γονιμότητας παρατηρήθηκε στους θηλυκούς αρουραίους. Οι μειώσεις στις εμφυτεύσεις και τα ζώντα έμβρυα που παρατηρήθηκαν στη μελέτη γονιμότητας σε ποντικούς μπορεί επίσης να υποδεικνύουν επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών. Ωστόσο, δεν αξιολογήθηκαν οι μετρήσεις των ωχρών σωματίων. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους ή τους κονίκλους, αλλά προκάλεσε σκελετικές ανωμαλίες στους ποντικούς. Καθυστερήσεις στην οστεοποίηση, μειωμένο εμβρυϊκό βάρος, αύξηση των ελασσόνων σκελετικών και σπλαχνικών ανωμαλιών παρατηρήθηκαν σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας στα ποντίκια, τους αρουραίους και τους κονίκλους. Μια μείωση στη σεξουαλική ανάπτυξη της F1 γενεάς παρατηρήθηκε σε περι/μεταγεννητικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντίκια και αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ποβιδόνη K 29/32
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από αλουμίνιο/αλουμίνιο ή αλουμίνιο/PVC τοποθετημένες σε χάρτινες συσκευασίες που περιέχουν 20, 30, 60 ή 90 δισκία και σε πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 180 (2 συσκευασίες των 90) δισκία.

Φιάλες από HDPE με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, τοποθετημένες σε χάρτινες συσκευασίες που περιέχουν 90 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/012-020

EU/1/09/514/025-026

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Απρίλιος 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Ιανουάριος 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 50 mg/ml πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 50 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 2,0 mg παραϋδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα (E218) και περίπου 0,00001 mg θειωδών.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα.

Υπόλευκο έως λευκό εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zebinix ενδείκνυται ως:

- μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση, σε ενήλικες με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία,
- συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Το Zebinix μπορεί να ληφθεί ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματικά προς υφιστάμενη αντισπασμωδική θεραπεία. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 400 mg άπαξ ημερησίως η οποία θα πρέπει να αυξηθεί στα 800 mg άπαξ ημερησίως έπειτα από μία ή δύο εβδομάδες. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα μονοθεραπείας μπορεί να ωφεληθούν από δόση 1.600 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στον ηλικιωμένο πληθυσμό υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία δεν έχει διαταραχθεί. Λόγω των εξαιρετικά περιορισμένων δεδομένων σχετικά με το σχήμα μονοθεραπείας των 1.600 mg στους ηλικιωμένους, αυτή η δόση δεν συνιστάται για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς, ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (CL_{CR}) ως εξής:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min: αρχική δόση των 200 mg (ή 5 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών) άπαξ ημερησίως ή 400 mg (ή 10 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών) μέρα παρά μέρα για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια άπαξ ημερησίως δόση των 400 mg (ή 10 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών). Ωστόσο, βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση μπορεί να αυξηθεί.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: η χρήση δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω ανεπαρκών στοιχείων

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και επομένως η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg/kg/ημέρα μία φορά την ημέρα. Η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται σε προσαυξήσεις των 10 mg/kg/ημέρα έως και 30 mg/kg/ημέρα ανά μία ή δύο εβδομάδες, βάσει της ανταπόκρισης του κάθε ατόμου. Η μέγιστη δόση είναι 1.200 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 60 kg

Παιδιά με σωματικό βάρος 60 kg ή μεγαλύτερο θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια δόση με αυτήν των ενηλίκων.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση αναφορικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Zebinix μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Εναλλαγή μορφών του φαρμάκου

Με βάση συγκριτικά δεδομένα βιοδιαθεσιμότητας για τις μορφές δισκίου και εναιωρήματος, μπορεί να γίνει μετάβαση των ασθενών από τη μία μορφή του φαρμάκου στην άλλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα παράγωγα καρβοξαμίδης (π.χ. καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κολποκοιλιακός (ΚΚ) αποκλεισμός 2ου ή 3ου βαθμού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικές δραστικές ουσίες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου για την οξική εσλικαρβαζεπίνη. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να

εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται στους ασθενείς (και σε αυτούς που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη έχει συσχετιστεί με ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ζάλη και υπνηλία, που μπορούν να αυξήσουν την εμφάνιση τυχαίων τραυματισμών.

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν η χρήση του Zebinix πρόκειται να διακοπεί, συνιστάται η απόσυρση να γίνει σταδιακά προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο αυξημένης συχνότητας κρίσεων.

Δερματικές αντιδράσεις

Εξάνθημα αναπτύχθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 1,2% του συνολικού πληθυσμού που έλαβε το Zebinix σε κλινικές μελέτες σε επιληπτικούς ασθενείς. Περιπτώσεις κνίδωσης και αγγειοοίδηματος αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν Zebinix. Το αγγειοοίδημα στο πλαίσιο αντίδρασης υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας που συσχετίζεται με λαρυγγικό οίδημα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Εάν αναπτυχθούν σημεία ή συμπτώματα υπερευαισθησίας, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARS), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη θεραπεία με το Zebinix. Κατά τον χρόνο συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Αν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα δηλωτικά αυτών των αντιδράσεων, το Zebinix θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να μελετάται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (κατά περίπτωση). Αν οι ασθενείς έχουν αναπτύξει τέτοιες αντιδράσεις, η θεραπεία με το Zebinix δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε αυτούς οποιαδήποτε στιγμή.

Αλληλόμορφο HLA-B* 1502 - κινεζικός Χαν, ταϊλανδικός και άλλοι ασιατικοί πληθυσμοί

Το HLA B*1502 σε άτομα κινεζικής Χαν ή ταϊλανδικής προέλευσης έχει φανεί ότι σχετίζεται έντονα με τον κίνδυνο ανάπτυξης των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που είναι γνωστές ως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) όταν τους χορηγείται καρβαμαζεπίνη. Η χημική δομή της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι παρόμοια με αυτήν της καρβαμαζεπίνης και είναι δυνατόν ασθενείς θετικοί στο HLA-B*1502 να διατρέχουν επίσης κίνδυνο ανάπτυξης SJS μετά από θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Ο επιπολασμός του φορέα HLA-B*1502 είναι περίπου 10% στον κινεζικό Χαν και στον ταϊλανδικό πληθυσμό. Όταν είναι δυνατό, τα άτομα αυτά θα πρέπει να ελέγχονται για το συγκεκριμένο αλληλόμορφο πριν την εκκίνηση θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή χημικά συγγενείς δραστικές ουσίες. Σε περίπτωση που ασθενείς τέτοιων εθνοτικών προελεύσεων βρεθούν θετικοί στο αλληλόμορφο HLA-B*1502, η χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους.

Λόγω του επιπολασμού αυτού του αλληλόμορφου σε άλλους ασιατικούς πληθυσμούς (π.χ. άνω του 15% στις Φιλιππίνες και τη Μαλαισία) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο γενετικού ελέγχου σε πληθυσμούς κινδύνου για την παρουσία του HLA-B*1502.

Αλληλόμορφο HLA-A*3101- ευρωπαϊκής καταγωγής και ιαπωνικοί πληθυσμοί

Υπάρχουν μερικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι το HLA-A*3101 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη ανεπιθύμητων δερματικών ενεργειών,

συμπεριλαμβανομένου συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), εξανθήματος φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία (DRESS) ή λιγότερο σοβαρής οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) και κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος στα άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής και τους Ιάπωνες.

Η συχνότητα του αλληλόμορφου HLA-A*3101 κυμαίνεται ευρέως μεταξύ εθνικών πληθυσμών. Το αλληλόμορφο HLA-A*3101 έχει επιπολασμό 2 έως 5% σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και περίπου 10% στον ιαπωνικό πληθυσμό.

Η παρουσία του αλληλόμορφου HLA-A*3101 ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο επαγόμενων από την καρβαμαζεπίνη δερματικών αντιδράσεων (κατά κύριο λόγο λιγότερο σοβαρών) από 5,0% στον γενικό πληθυσμό σε 26,0% μεταξύ υποκειμένων ευρωπαϊκής καταγωγής, ενώ η απουσία του μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο από 5,0% σε 3,8%.

Υπάρχουν μη επαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν σύσταση ελέγχου για το HLA-A*3101 πριν την εκκίνηση θεραπείας με καρβαμαζεπίνη ή χημικά συγγενείς ενώσεις.

Σε περίπτωση ασθενών ευρωπαϊκής καταγωγής ή ιαπωνικής προέλευσης για τους οποίους είναι γνωστό ότι είναι θετικοί στο αλληλόμορφο HLA-A*3101, η χρήση καρβαμαζεπίνης ή χημικά συγγενών ενώσεων μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους.

Υπονατρίαμια

Υπονατρίαμια έχει αναφερθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε 1,5% των ασθενών που έλαβαν το Zebinix. Η υπονατρίαμια είναι ασυμπτωματική στις περισσότερες περιπτώσεις, ωστόσο, ενδέχεται να συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα όπως επιδείνωση των κρίσεων, σύγχυση, μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Η συχνότητα της υπονατρίαμιας αυξήθηκε με αυξημένη δόση οξικής εσλικαρβαζεπίνης. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο που οδηγεί σε υπονατρίαμια, ή σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε υπονατρίαμια (π.χ. διουρητικά, δεσμοπρεσσίνη, καρβαμαζεπίνη), τα επίπεδα νατρίου στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Επιπλέον, επίπεδα νατρίου στον ορό θα πρέπει να καθορίζονται εάν παρουσιαστούν κλινικά σημεία υπονατρίαμιας. Εκτός αυτού, τα επίπεδα νατρίου θα πρέπει να καθορίζονται κατά τη διάρκεια των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων. Εάν αναπτυχθεί κλινικά σχετική υπονατρίαμια, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να διακόπτεται.

Διάστημα PR

Παρατάσεις του διαστήματος PR έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιατρικές καταστάσεις (π.χ. χαμηλά επίπεδα θυροξίνης, ανωμαλίες καρδιακής αγωγιμότητας), ή όταν λαμβάνουν συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με παράταση του διαστήματος PR.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με $CL_{CR} < 30$ ml/min δεν συνιστάται η χρήση λόγω ανεπαρκών δεδομένων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και απουσιάζουν τα δεδομένα φαρμακοκινητικής και τα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η οξική εσλικαρβαζεπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Το πόσιμο εναϊώρημα του Zebinix περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218) και θειώδη που μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες) και μπορεί σπανίως να προκαλέσουν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και βρογχόσπασμο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη, η οποία απεκκρίνεται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης. Η *in vitro* εσλικαρβαζεπίνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και των UDP-γλυκουρονικών τρανσφερασών. *In vivo*, η εσλικαρβαζεπίνη έδειξε επαγωγική επίδραση στο μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που απεκκρίνονται κυρίως με μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 (π.χ. Σιμβαστατίνη). Κατά συνέπεια, ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A4, όταν αυτά χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η *in vivo* εσλικαρβαζεπίνη ενδέχεται να έχει επαγωγική επίδραση στο μεταβολισμό φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία απεκκρίνονται κυρίως με σύζευξη μέσω των UDP-γλυκουρονικών τρανσφερασών. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με το οξική εσλικαρβαζεπίνη ή κατά την αλλαγή της δόσης, μπορεί να χρειαστεί να παρέλθουν 2 έως 3 εβδομάδες προκειμένου να επιτευχθεί το νέο επίπεδο της ενζυμικής δραστηριότητας. Η χρονική καθυστέρηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χρησιμοποιείται το Zebinix ακριβώς πριν ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία απαιτούν ρύθμιση της δοσολογίας όταν συγχωρηγούνται με το Zebinix. Η εσλικαρβαζεπίνη έχει ανασταλτικές ιδιότητες όσον αφορά το CYP2C19. Επομένως, αλληλεπιδράσεις μπορεί να προκύψουν κατά τη συγχωρήγηση υψηλών δόσεων οξικής εσλικαρβαζεπίνης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C19 (π.χ. Φαινυτοΐνη).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Καρβαμαζεπίνη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 800 mg άπαξ ημερησίως και καρβαμαζεπίνης 400 mg δις ημερησίως κατέληξε σε μια μέση μείωση κατά 32% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, την εσλικαρβαζεπίνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από την επαγωγή γλυκουρονιδίωσης. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη έκθεση στην καρβαμαζεπίνη ή στον μεταβολίτη της, το εποξειδίο της καρβαμαζεπίνης. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί αν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με καρβαμαζεπίνη. Αποτελέσματα από μελέτες σε ασθενείς έδειξαν ότι η συγχρόνως χορηγούμενη θεραπεία αύξησε τον κίνδυνο των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών: διπλωπία, μη φυσιολογικός συντονισμός και ζάλη. Ο κίνδυνος αύξησης άλλων συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη συγχωρήγηση καρβαμαζεπίνης και οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Φαινυτοΐνη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και φαινυτοΐνης κατέληξε σε μια μέση μείωση κατά 31-33% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, την εσλικαρβαζεπίνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από την επαγωγή γλυκουρονιδίωσης, και μια μέση αύξηση κατά 31-35% στην έκθεση σε φαινυτοΐνη, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από αναστολή του CYP2C19. Βάσει της εξατομικευμένης ανταπόκρισης, η δόση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί και η δόση της φαινυτοΐνης μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί.

Λαμοτριγίνη

Η γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός τόσο για την εσλικαρβαζεπίνη όσο και για την λαμοτριγίνη και επομένως μπορεί να αναμένεται να υπάρξει αλληλεπίδραση. Μια μελέτη σε υγιή άτομα με οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg άπαξ ημερησίως έδειξε μικρή κατά μέσο όρο φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση (η έκθεση της λαμοτριγίνης μειώθηκε κατά 15%) μεταξύ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και της λαμοτριγίνης και συνεπώς δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης. Ωστόσο, λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων, η επίδραση μπορεί να είναι κλινικά σχετική σε ορισμένα άτομα.

Τοπιραμάτη

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως και τοπιραμάτης δεν έδειξε σημαντική αλλαγή στην έκθεση σε εσλικαρβαζεπίνη αλλά έδειξε μείωση στην έκθεση σε τοπιραμάτη κατά 18%, η οποία κατά πάσα πιθανότητα προκλήθηκε από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της τοπιραμάτης. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Βαλπροϊκό οξύ και λεβετιρακετάμη

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση μελετών φάσης III σε επιληπτικούς ενήλικες ασθενείς υπέδειξε ότι η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ ή λεβετιρακετάμη δεν επηρέασε την έκθεση στην εσλικαρβαζεπίνη αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από συμβατικές μελέτες αλληλεπίδρασης.

Οξκαρβαζεπίνη

Η ταυτόχρονη χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης με την οξκαρβαζεπίνη δεν συνιστάται διότι μπορεί να προκαλέσει υπερβολική έκθεση στους ενεργούς μεταβολίτες.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα

Η χορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά έδειξε μια μέση μείωση κατά 37% και 42% στη συστηματική έκθεση στη λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη, αντίστοιχα, η οποία πιθανότατα προκαλείται από επαγωγή του CYP3A4. Επομένως, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με το Zebinix και έως τη λήξη του τρέχοντος κύκλου εμμηνου ρύσης μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Σιμβαστατίνη

Μια μελέτη σε υγιή άτομα έδειξε μια μέση μείωση κατά 50% στη συστηματική έκθεση στη σιμβαστατίνη όταν συγχορηγείται με οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg άπαξ ημερησίως, η οποία κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4. Ενδέχεται να απαιτηθεί αύξηση της δόσης της σιμβαστατίνης όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Ροσουβαστατίνη

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg άπαξ ημερησίως, υπήρξε μια μέση μείωση κατά 36-39% της συστηματικής έκθεσης σε υγιή άτομα. Ο μηχανισμός αυτής της μείωσης είναι άγνωστος, θα μπορούσε όμως να οφείλεται στην παρεμβολή στη λειτουργία μεταφοράς μόνο της ροσουβαστατίνης ή σε συνδυασμό με την επαγωγή του μεταβολισμού της. Δεδομένου ότι η σχέση μεταξύ της έκθεσης στο φάρμακο και της δράσης του δεν είναι σαφής, συνιστάται η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. επίπεδα χοληστερόλης).

Βαρφαρίνη

Η συγχορήγηση οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως με βαρφαρίνη έδειξε μια μικρή (23%) αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στην έκθεση στην S-βαρφαρίνη. Δεν υπήρχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της R-βαρφαρίνης ή σε πήξη. Ωστόσο, λόγω μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων στην αλληλεπίδραση, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση του INR τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη λήξη της συγχρόνως χορηγούμενης θεραπείας με βαρφαρίνη και οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Διγοξίνη

Μια μελέτη σε υγιή άτομα δεν έδειξε επίδραση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης 1.200 mg άπαξ ημερησίως στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης, υποδηλώνοντας ότι η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν έχει επίδραση στον μεταφορέα P-γλυκοπρωτεΐνη.

Αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης (αναστολείς MAO)

Βάσει της δομικής σχέσης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αλληλεπίδραση μεταξύ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και των αναστολέων της MAO είναι θεωρητικά δυνατή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος που σχετίζεται με την επιληψία και τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά

Έχει καταδειχτεί ότι στους απογόνους γυναικών με επιληψία οι οποίες χρησιμοποιούν αντιεπιληπτική θεραπεία, ο επιπολασμός των δυσπλασιών είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος από το ποσοστό του 3% περίπου στο γενικό πληθυσμό. Πιο συχνά αναφερόμενες είναι ο λαγώχειλος, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Συμβουλές από ειδικό ιατρό αναφορικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο ο οποίος προκαλείται τόσο από τις παροξυσμικές κρίσεις όσο και από την αντιεπιληπτική θεραπεία θα πρέπει να δίνονται σε όλες τις γυναίκες οι οποίες είναι σε αναπαραγωγική ηλικία και λαμβάνουν αντιεπιληπτική θεραπεία, ιδιαίτερα στις γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες και τις γυναίκες που είναι έγκυες. Η αιφνίδια διακοπή της θεραπείας με αντιεπιληπτικό φάρμακο (ΑΕΦ) θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε παροξυσμικές κρίσεις οι οποίες μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις για τη γυναίκα και το αγέννητο παιδί.

Η μονοθεραπεία προτιμάται για την αντιμετώπιση της επιληψίας κατά την εγκυμοσύνη όποτε αυτό είναι δυνατό διότι η θεραπεία με πολλαπλά ΑΕΦ μπορεί να συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών απ' ό,τι η μονοθεραπεία, ανάλογα με τα σχετιζόμενα ΑΕΦ.

Έχουν παρατηρηθεί νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε παιδιά από μητέρες με επιληψία οι οποίες χρησιμοποιούν αντιεπιληπτική θεραπεία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την οξική εσλικαρβαζεπίνη σχετικά με αυτόν τον κίνδυνο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη αλληλεπιδρά με ανεπιθύμητο τρόπο με αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα. Για αυτό το λόγο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως τη λήξη του τρέχοντος κύκλου εμμηνου ρύσης μετά από τη λήξη της πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική, αποτελεσματική και ασφαλής αντισυλληπτική μέθοδος. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται αναφορικά με τη χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (όπως μια ενδομήτρια συσκευή) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι εκάστοτε περιστάσεις, περιλαμβάνοντας την ασθενή στη συζήτηση, κατά την επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης.

Κίνδυνος που σχετίζεται με την οξική εσλικαρβαζεπίνη

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε Γονιμότητα παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τον άνθρωπο (συμπεριλαμβανομένων των μειζόνων συγγενών δυσπλασιών, των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και άλλων τοξικών επιδράσεων στην αναπαραγωγή) είναι άγνωστος.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός και αν κριθεί ότι το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο έπειτα από προσεκτική μελέτη των εναλλακτικών κατάλληλων θεραπευτικών επιλογών.

Σε περίπτωση που γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν οξική εσλικαρβαζεπίνη μείνουν έγκυες ή προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες, η χρήση του Zebinix θα πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά. Θα πρέπει να δίνονται οι ελάχιστες αποτελεσματικές δόσεις, και θα πρέπει να προτιμάται η μονοθεραπεία όποτε αυτό είναι δυνατόν τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών της κύησης. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ενημέρωση σχετικά με την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου δυσπλασιών και να τους δίνεται η ευκαιρία προγεννητικού ελέγχου.

Παρακολούθηση και πρόληψη

Τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να συμβάλουν στην ανεπάρκεια φολικού οξέος, ένας πιθανός λόγος πρόκλησης εμβρυϊκής ανωμαλίας. Η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος συνιστάται πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης. Καθώς η αποτελεσματικότητα της λήψης αυτών των συμπληρωμάτων δεν έχει αποδειχτεί, μια ειδική προγεννητική διάγνωση μπορεί να προσφερθεί ακόμα και για γυναίκες με συμπληρωματική θεραπεία φολικού οξέος.

Στο νεογέννητο παιδί

Έχουν αναφερθεί αιμορραγικές διαταραχές στο νεογέννητο που προκλήθηκαν από αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ως προφύλαξη, θα πρέπει να χορηγείται βιταμίνη Κ1 ως προληπτικό μέτρο κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης και στο νεογέννητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η εσλικαρβαζεπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της εσλικαρβαζεπίνης στο μητρικό γάλα. Καθώς ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στην γονιμότητα στον άνθρωπο. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει υποβάθμιση της γονιμότητας έπειτα από τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zebinix έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ζάλη, υπνηλία ή οπτικές διαταραχές, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόμαστε ότι οι σωματικές ή/και νοητικές ικανότητές τους που απαιτούνται για το χειρισμό μηχανημάτων ή την οδήγηση ενδέχεται να έχουν διαταραχτεί και συνιστάται να μην επιχειρούν τέτοιες ενέργειες μέχρι να καθιερωθεί ότι η ικανότητά τους να επιτελέσουν τέτοιες ενέργειες δεν είναι επηρεασμένη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες (συμπληρωματική θεραπεία και μονοθεραπεία), 2.434 ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις έλαβαν θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη (1.983 ενήλικες ασθενείς και 451 παιδιατρικοί ασθενείς) και το 51% αυτών των ασθενών παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριες σε ένταση και παρουσιάστηκαν κυρίως κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας με οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Οι κίνδυνοι που έχουν εντοπιστεί για το Zebinix αποτελούν κυρίως βασιζόμενες στην κατηγορία φαρμάκων, δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες συμπληρωματικής θεραπείας με ενήλικους επιληπτικούς ασθενείς, και σε μια ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας που συνέκρινε την οξική εσλικαρβαζεπίνη με την καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης, ήταν η ζάλη, η υπνηλία, η κεφαλαλγία και η ναυτία. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο <3% των ασθενών ανεξαρτήτως σκέλους θεραπείας.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARS), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία με τη θεραπεία με το Zebinix (βλ. Παράγραφο 4.4).

Συγκεντρωτική λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες συσχετίστηκαν με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται παρακάτω σε μορφή πίνακα.

Ο παρακάτω πίνακας έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενέργειών, πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές (≥ 1.000 έως $< 1/100$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Εμφανιζόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συσχετίστηκαν με το Zebinix και συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες και την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αναιμία	Θρομβοπενία, λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Υποθυρεοειδισμός	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπονατριάμια, μειωμένη όρεξη	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αφυδάτωση, Υποχλωραιμίας	Σύνδρομο ομοιάζον με αυτό της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) με σημεία και συμπτώματα λήθαργου, ναυτίας, ζάλης, μείωσης της ωσμωμοριακότητας του ορού (αίματος), εμέτου, κεφαλαλγίας, συγχυτικής κατάστασης ή άλλων νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων.

Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Ψυχωτική διαταραχή, απάθεια, κατάθλιψη, νευρικότητα, διέγερση, ευερεθιστότητα, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας, συγχυτική κατάσταση, συναισθηματικές διακυμάνσεις, κλάμα, ψυχοκινητική επιβράδυνση, άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, υπνηλία	Κεφαλαλγία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, αταξία, διαταραχή ισορροπίας	Μη φυσιολογικός συντονισμός, επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, υπερβολικός ύπνος, καταστολή, αφασία, δυσαισθησία, δυστονία, λήθαργος, παροσμία, παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, επιληψία, περιφερική νευροπάθεια, νυσταγμός, διαταραχή ομιλίας, δυσαρθρία, αίσθηση καύσου, παραισθησία, ημικρανία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία, θολή όραση	Προβλήματα όρασης, όραση κατά την οποία τα αντικείμενα φαίνονται ταλαντευόμενα, διαταραχή συζυγών κινήσεων των οφθαλμών, υπεραιμία του οφθαλμού	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Τίγγος	Υποακοΐα, εμβοές	

Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές			Υπέρταση (συμπεριλαμβανομένων υπερτασικών κρίσεων), υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη, περιφερική ψυχρότητα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Επίσταξη, θωρακικό άλγος	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, έμετος, διάρροια	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, γαστρίτιδα, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακή διάταση, ουλίτιδα, μέλαινα, οδονταλγία	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική διαταραχή	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Αλωπεκία, ξηροδερμία, υπεριδρωσία, ερύθημα, δερματικές διαταραχές, κνησμός, δερματίτιδα αλλεργική	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, αντίδραση στο φάρμακο με ηωσηνοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), αγγειοοίδημα, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυαλγία, διαταραχή του μεταβολισμού των οστών, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ουρολοίμωξη	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, διαταραχές στη βάδιση, εξασθένηση	Κακουχία, ρίγη, περιφερικό οίδημα	

Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος	Μειωμένη αρτηριακή πίεση, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένο νάτριο αίματος, χλωριούχα αίματος μειωμένα, οστεοκαλσίνη αυξημένη, μειωμένος αιματοκρίτης, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένα ηπατικά ένζυμα	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Τοξικότητα φαρμάκου, πτώση, θερμικό έγκαυμα	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οφθαλμικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα καρβαμαζεπίνη και οξική εσλικαρβαζεπίνη σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: διπλωπία (11,4% των ασθενών με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 2,4% των ασθενών χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης), μη φυσιολογικός συντονισμός (6,7% με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 2,7% χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης) και ζάλη (30% με ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, 11,5% χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης), βλέπε παράγραφο 4.5.

Διάστημα PR

Η χρήση οξικής εσλικαρβαζεπίνης σχετίζεται με αύξηση στο διάστημα PR. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την παράταση του διαστήματος PR (π.χ. κολποκοιλιακός αποκλεισμός, συγκοπή, βραδυκαρδία) ενδέχεται να συμβούν.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την κατηγορία φαρμάκων

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καταστολή του μυελού των οστών, αναφυλακτικές αντιδράσεις, συστηματικός ερυθματώδης λύκος ή σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες δεν παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών του προγράμματος επιληψίας με οξική εσλικαρβαζεπίνη. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί με την οξικαρβαζεπίνη. Επομένως, η εμφάνισή τους μετά τη θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Έχουν αναφερθεί μειωμένη οστική πυκνότητα, οστεοπενία, οστεοπόρωση και κατάγματα σε ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με δομικά σχετιζόμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα καρβαμαζεπίνης και οξικαρβαζεπίνης. Δεν έχει εξακριβωθεί ο μηχανισμός που επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς ηλικίας από 2 έως 18 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις (238 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη και 189 με εικονικό φάρμακο), το 35,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη και το 19% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που

υποβλήθηκε σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη ήταν η διπλωπία (5,0%), η υπνηλία (8,0%) και ο έμετος (4,6%).

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι γενικά παρόμοιο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Στην ηλικιακή ομάδα από 6 έως 11 ετών, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε περισσότερους από δύο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη ήταν η διπλωπία (9,5%), η υπνηλία (7,4%), η ζάλη (6,3%), οι σπασμοί (6,3%) και η ναυτία (3,2%), ενώ στην ηλικιακή ομάδα από 12 έως 18 ετών ήταν η υπνηλία (7,4%), ο έμετος (4,2%), η διπλωπία (3,2%) και η κόπωση (3,2%). Η ασφάλεια του Zebinix στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Το προφίλ ασφαλείας της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ήταν γενικά παρόμοιο μεταξύ ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών, εκτός από τη διέγερση (συχνή, 1,3%) και το κοιλιακό άλγος (συχνή, 2,1%) που ήταν συχνότερες στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικους. Η ζάλη, η υπνηλία, ο ίλιγγος, η αδυναμία, η διαταραχή στη βάδιση, ο τρόμος, η αταξία, η διαταραχή της ισορροπίας, η θολή όραση, η διάρροια, το εξάνθημα και η υπονατριαιμία ήταν λιγότερο συχνά στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες. Αλλεργική δερματίτιδα (όχι συχνή, 0,8%) αναφέρθηκε μόνο στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφαλείας στον παιδιατρικό πληθυσμό, τα οποία ελήφθησαν από ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις της μελέτης φάσης III ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του προϊόντος χωρίς νέα ευρήματα που να εγείρουν ανησυχία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα που παρατηρούνται έπειτα από υπερδοσολογία οξικής εσλικαρβαζεπίνης σχετίζονται κατά κύριο λόγο με συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. επιληπτικές κρίσεις όλων των τύπων, επιληπτική κατάσταση) και καρδιακές διαταραχές (π.χ. καρδιακή αρρυθμία). Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο. Συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται ανάλογα με την περίπτωση. Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης μπορούν αποτελεσματικά να καθαρίζονται μέσω αιμοδιύλισης, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, παράγωγα καρβοξαμίδης, κωδικός ATC: N03AF04

Μηχανισμός δράσης

Οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι άγνωστοι. Ωστόσο, *in vitro* ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τόσο η οξική εσλικαρβαζεπίνη όσο και οι μεταβολίτες της σταθεροποιούν την αδρανοποιημένη κατάσταση τασεοελεγχόμενων διαύλων νατρίου, εμποδίζοντας την επιστροφή τους στην ενεργοποιημένη κατάσταση και επομένως αποτρέποντας επαναλαμβανόμενη νευρωνική πυροδότηση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη και οι ενεργοί μεταβολίτες της απέτρεψαν την ανάπτυξη κρίσεων σε μη κλινικά μοντέλα προβλεπτικά για την αντισπασμωδική αποτελεσματικότητα στον άνθρωπο. Στον άνθρωπο, η φαρμακολογική δράση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ασκείται κυρίως μέσω του ενεργού μεταβολίτη εσλικαρβαζεπίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ενήλικος πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας έχει καταδειχθεί σε τέσσερις διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε 1.703 τυχαιοποιημένους ενήλικες ασθενείς με μερική επιληψία ανθεκτικούς σε θεραπεία με ένα έως τρία συγχωρηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη και η φελβαμάτη δεν επιτράπηκαν ως συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε αυτές τις μελέτες. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη εξετάστηκε σε δόσεις των 400 mg (σε -301 και -302 μελέτες μόνο), 800 mg και 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg άπαξ ημερησίως και 1.200 mg άπαξ ημερησίως ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από ό,τι το εικονικό φάρμακο στη μείωση της συχνότητας των κρίσεων κατά τη διάρκεια διαστήματος συντήρησης 12 εβδομάδων. Το ποσοστό των ατόμων με $\geq 50\%$ μείωση (1.581 αναλυομένων) στη συχνότητα των κρίσεων στις μελέτες φάσης III ήταν 19,3% για το εικονικό φάρμακο, 20,8% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 400 mg, 30,5% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 800 mg και 35,3% για την οξική εσλικαρβαζεπίνη 1.200 mg ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως μονοθεραπείας έχει καταδειχθεί σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης) μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 815 τυχαιοποιημένοι ενήλικοι ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσες εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη ελέγχθηκε σε δόσεις των 800 mg, των 1.200 mg και των 1.600 mg άπαξ ημερησίως. Οι δόσεις της δραστικής ουσίας σύγκρισης, της καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης ήταν 200 mg, 400 mg και 600 mg, δις ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο και μόνον εφόσον εμφανιζόταν κρίση υπήρχε κλιμάκωση της δόσης στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο. Από τους 815 τυχαιοποιημένους ασθενείς, οι 401 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξική εσλικαρβαζεπίνη άπαξ ημερησίως [271 ασθενείς (67,6%) παρέμειναν στη δόση των 800 mg, 70 ασθενείς (17,5%) παρέμειναν στη δόση των 1,200 mg και 60 ασθενείς (15,0%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1.600 mg]. Στην πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας, στην οποία οι ασθενείς που εγκατέλειπαν τη μελέτη θεωρούνταν μη ανταποκριθέντες, το 71,1% των ασθενών κατηγοριοποιήθηκε ως ελεύθερο επιληπτικών κρίσεων στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και το 75,6% στην ομάδα καρβαμαζεπίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 26 εβδομάδων (μέση διαφορά κινδύνου - 4,28%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-10,30, 1,74]). Η επίδραση της θεραπείας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 26 εβδομάδων διατηρήθηκε για πάνω από 1 χρόνο θεραπείας, με το 64,7% των ασθενών που λάμβαναν οξική εσλικαρβαζεπίνη και το 70,3% των ασθενών που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης να κατηγοριοποιείται ως ελεύθερο κρίσεων (μέση διαφορά κινδύνου -5,46%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-11,88, 0,97]). Στην ανάλυση αποτυχίας της θεραπείας (κίνδυνος επιληπτικής κρίσης) με βάση την ανάλυση του χρόνου έως το συμβάν (ανάλυση Kaplan-Meier και παλινδρόμηση Cox), οι εκτιμήσεις της ανάλυσης Kaplan-Meier για τον κίνδυνο επιληπτικής κρίσης κατά το τέλος της περιόδου αξιολόγησης ήταν 0,06 με την καρβαμαζεπίνη και 0,12 με την οξική εσλικαρβαζεπίνη και μέχρι το τέλος του 1 έτους με επιπλέον αυξημένο κίνδυνο 0,11 με την καρβαμαζεπίνη και 0,19 με την οξική εσλικαρβαζεπίνη ($p=0,0002$).

Στο 1 έτος, η πιθανότητα απόσυρσης των ασθενών λόγω άλλων ανεπιθύμητων αντιδράσεων ή απουσίας αποτελεσματικότητας ήταν 0,26 για την οξική εσλικαρβαζεπίνη και 0,21 για την καρβαμαζεπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως μετατροπής σε μονοθεραπεία αξιολογήθηκε σε 2 διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε 365 ενήλικους ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη ελέγχθηκε σε δόσεις των 1.200 mg και των 1.600 mg άπαξ ημερησίως. Τα ποσοστά ασθενών ελεύθερων κρίσεων καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου

μονοθεραπείας 10 εβδομάδων ήταν 7,6% (1.600 mg) και 8,3 % (1.200 mg) στη μία μελέτη και 10,0% (1.600 mg) και 7,4 % (1.200 mg) στην άλλη μελέτη, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για εστιακές επιληπτικές κρίσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς αξιολογήθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων σε 72 ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών). Τα δεδομένα δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτόν τον πληθυσμό (65,3%) είναι παρόμοια με τη συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό που εγγράφηκε στις διπλά τυφλές μελέτες της επιληψίας (66,8%). Οι συχνότερες μεμονωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ζάλη (12,5% των συμμετεχόντων), η υπνηλία (9,7%), η κόπωση, οι σπασμοί και η υπονατριαιμία (8,3% έκαστη), η ρινοφαρυγγίτιδα (6,9%) και η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (5,6%). Ένα σύνολο 50 εκ των 72 συμμετεχόντων που ξεκίνησαν τη μελέτη ολοκλήρωσε την περίοδο θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό διατήρησης της τάξης του 69,4% (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στους ηλικιωμένους).

Τα διαθέσιμα δεδομένα για το σχήμα μονοθεραπείας που είναι διαθέσιμο στον ηλικιωμένο πληθυσμό είναι περιορισμένα. Λίγοι μόνο ασθενείς (N=27) ηλικίας άνω των 65 ετών έλαβαν οξική εσλικαρβαζεπίνη στη μελέτη μονοθεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις στα παιδιά αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης II η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας από 6 έως 16 ετών (N=123) και μία μελέτη φάσης III η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 18 ετών (N=304). Αμφότερες οι μελέτες ήταν διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με διάρκεια περιόδου συντήρησης 8 εβδομάδων (μελέτη 208) και 12 εβδομάδων (μελέτη 305), αντίστοιχα. Η Μελέτη 208 περιελάμβανε 2 επιπλέον επακόλουθες μακροπρόθεσμες, ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις (1 έτος στο μέρος II και 2 έτη στο μέρος III), ενώ η Μελέτη 305 περιελάμβανε 4 επακόλουθες μακροπρόθεσμες, ανοικτής επισήμανσης περιόδους επέκτασης (1 έτος στα Μέρη II, III και IV και 2 έτη στο Μέρος V). Η οξική εσλικαρβαζεπίνη εξετάστηκε σε δόσεις 20 και 30 mg/kg/ημέρα, έως και 1.200 mg/ημέρα κατά μέγιστο. Η στοχευόμενη δόση ήταν 30 mg/kg/ημέρα στη μελέτη 208 και 20 mg/kg/ημέρα στη μελέτη 305. Οι δόσεις μπορούσαν να προσαρμοστούν βάσει της ανεκτικότητας και της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης φάσης II, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αποτελούσε δευτερεύοντα στόχο. Η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων από την τιμή αναφοράς έως την περίοδο συντήρησης ήταν σημαντικά ($p < 0,001$) υψηλότερη με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (-34,8%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-13,8%). Σαράντα δύο ασθενείς (50,6%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 10 ασθενείς (25,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($\geq 50\%$ μείωση της συχνότητας τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων), οδηγώντας σε σημαντική διαφορά ($p = 0,009$).

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης φάσης III, η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων με την οξική εσλικαρβαζεπίνη (-18,1% έναντι της τιμής αναφοράς) ήταν διαφορετική από αυτήν με το εικονικό φάρμακο (-8,6% έναντι της τιμής αναφοράς), αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,2490$). Σαράντα ένας ασθενείς (30,6%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 40 ασθενείς (31,0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($\geq 50\%$ μείωση της συχνότητας τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων), οδηγώντας σε μια μη σημαντική διαφορά ($p = 0,9017$ *post-hoc* αναλύσεις υποομάδων ανά ηλικιακό στρώμα και για την ηλικία των 6 ετών και άνω, καθώς και ανά δόση. Στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, 36 ασθενείς (35,0%) στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με 29 ασθενείς (30,2%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p = 0,4759$) και η μέση μείωση των ελάχιστων τετραγώνων στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν υψηλότερη στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-24,4% έναντι -10,5%). Ωστόσο, η διαφορά του 13,9% δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,1040$). Σε ένα σύνολο 39% ασθενών στη μελέτη 305 έγινε τιτλοδότηση προς τα επάνω, στη μέγιστη δυνατή δόση

(30 mg/kg/ημέρα). Μεταξύ αυτών, όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς ηλικίας 6 ετών και κάτω, 14 (48,3%) και 11 (30,6%) ασθενείς στην ομάδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία ($p=0,1514$). Αν και η ευρωστία αυτών των *post-hoc* αναλύσεων υποομάδων είναι περιορισμένη, τα δεδομένα υποδεικνύουν εξαρτώμενη από την ηλικία και τη δόση αύξηση στην έκταση της αποτελεσματικότητας.

Στην επακόλουθη ανοικτής επισήμανσης επέκταση διάρκειας 1 έτους (Μέρος II) της μελέτης φάσης III (σύνολο ITT N = 225), το συνολικό ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 46,7% (αυξανόμενο σταθερά από το 44,9% (εβδομάδες 1-4) στο 57,5% (εβδομάδες > 40)). Η συνολική μέση μείωση στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν 6,1 (μειώθηκε από το 7,0 (εβδομάδες 1-4) στο 4,0 (εβδομάδες > 40), οδηγώντας σε μια διάμεση σχετική μεταβολή σε σύγκριση με την περίοδο αναφοράς της τάξης του -46,7%). Η διάμεση σχετική μεταβολή ήταν μεγαλύτερη στην προηγούμενη ομάδα εικονικού φαρμάκου (-51,4%) απ' ό,τι στην προηγούμενη ομάδα του ESL (-40,4%). Η αναλογία των ασθενών με παρόξυνση (αύξηση της τάξης του $\geq 25\%$) συγκριτικά με την περίοδο αναφοράς ήταν 14,2%.

Στις επακόλουθες 3 ανοικτής επισήμανσης επεκτάσεις (σύνολο ITT N = 148), το συνολικό ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 26,6% σε σύγκριση με τα Μέρη III–V της περιόδου αναφοράς (δηλ. τις τελευταίες 4 εβδομάδες του μέρους II). Η συνολική μέση μείωση στη συχνότητα των τυποποιημένων επιληπτικών κρίσεων ήταν 2,4 (οδηγώντας σε μια διάμεση σχετική μεταβολή από το Μέρος III–V της περιόδου αναφοράς της τάξης του -22,9%). Η συνολική μέση σχετική μείωση στο Μέρος I ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ESL (-25,8%) απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (-16,4%). Η συνολική αναλογία των ασθενών με παρόξυνση (αύξηση της τάξης του $\geq 25\%$) συγκριτικά με τα Μέρη III–V της περιόδου αναφοράς ήταν 25,7%.

Από τους 183 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τα μέρη I και II της μελέτης, οι 152 ασθενείς εγγράφηκαν στο μέρος III. Εξ αυτών, οι 65 ασθενείς είχαν λάβει ESL και οι 87 ασθενείς είχαν λάβει εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια του διπλά τυφλού μέρους της μελέτης. 14 ασθενείς (9,2%) ολοκλήρωσαν την ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με ESL έως το Μέρος V. Ο συχνότερος λόγος απόσυρσης κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε μέρους της μελέτης ήταν το αίτημα από τον χορηγό (30 ασθενείς στο μέρος III [19,7% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος III], 9 στο μέρος IV [9,6% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος IV], και 43 στο μέρος V [64,2% των ασθενών που πέρασαν στο μέρος V]).

Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς των μη ελεγχόμενων δεδομένων της ανοικτής επισήμανσης, γενικά διατηρήθηκε η μακροπρόθεσμη ανταπόκριση στην οξική εσλικαρβαζεπίνη στα ανοικτής επισήμανσης μέρη της μελέτης.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zebinix σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία εστιακών επιληπτικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη. Τα επίπεδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στο πλάσμα συνήθως παραμένουν κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού, έπειτα από του στόματος χορήγηση. Η τιμή C_{max} της εσλικαρβαζεπίνης επιτυγχάνεται 2 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (t_{max}). Η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να θεωρηθεί υψηλή επειδή η ποσότητα των μεταβολιτών που ανακτήθηκε στα ούρα αντιστοιχούσε σε περισσότερο από το 90% μιας δόσης οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

Κατανομή

Η δέσμευση της εσλικαρβαζεπίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι σχετικά χαμηλή (<40%) και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία βαρφαρίνης, διαζεπάμης, διγοξίνης, φαινυτοΐνης και τολβουταμίδης. Η δέσμευση βαρφαρίνης, διαζεπάμης, διγοξίνης, φαινυτοΐνης και τολβουταμίδης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την παρουσία εσλικαρβαζεπίνης.

Βιομετασχηματισμός

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη βιομετασχηματίζεται ταχέως και εκτενώς στον κύριο ενεργό μεταβολίτη της, την εσλικαρβαζεπίνη, μέσω υδρολυτικού μεταβολισμού πρώτης διόδου. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από 4 έως 5 ημέρες άπαξ ημερησίως δοσολογίας, συνεπείς με αποτελεσματική ημίσεια ζωή της τάξης των 20-24 ωρών. Σε μελέτες σε υγιή άτομα και επιληπτικούς ενήλικες ασθενείς, η φαινόμενη ημίσεια ζωή της εσλικαρβαζεπίνης ήταν 10-20 ώρες και 13-20 ώρες, αντίστοιχα. Μικροί μεταβολίτες στο πλάσμα είναι η R-λικαρβαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη, οι οποίοι φάνηκε ότι είναι ενεργοί, και τα παράγωγα γλυκουρονικού οξέος της οξικής εσλικαρβαζεπίνης, η εσλικαρβαζεπίνη, η R-λικαρβαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη.

Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν επηρεάζει τον δικό της μεταβολισμό ή την κάθαρσή της.

Η εσλικαρβαζεπίνη είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A4 και έχει ανασταλτικές ιδιότητες σε σχέση με το CYP2C19 (όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.5).

Σε μελέτες με εσλικαρβαζεπίνη σε νωπά ανθρώπινα ηπατοκύτταρα παρατηρήθηκε ήπια επαγωγή της γλυκουρονίδωσης που προκαλείται από το UGT1A1.

Αποβολή

Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης απεκκρίνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης, σε αμετάβλητη μορφή και συζευγμένοι με γλυκουρονίδιο. Συνολικά, η εσλικαρβαζεπίνη και το γλυκουρονίδιο της αντιστοιχούν σε περισσότερο από το 90% των ολικών μεταβολιτών που απεκκρίνονται στα ούρα, περίπου τα δύο τρίτα στην αμετάβλητη μορφή και το ένα τρίτο ως συζευγμένοι με γλυκουρονίδιο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι γραμμική και ανάλογη με τη δόση στο εύρος των 400-1.200 mg τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της οξικής εσλικαρβαζεπίνης είναι ανεπηρέαστο στους ηλικιωμένους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης απεκκρίνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης. Μια μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατέδειξε ότι η κάθαρση εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zebinix συνιστάται να γίνεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς, ενηλίκους και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2). Στα παιδιά ηλικίας από 2 έως 6 ετών, η χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν συνιστάται. Σε αυτήν την ηλικία, η ενδογενής δράση της διαδικασίας αποβολής δεν έχει ακόμα ωριμάσει.

Η αιμοδιύλιση απομακρύνει τους μεταβολίτες της οξικής εσλικαρβαζεπίνης από το πλάσμα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική και ο μεταβολισμός της οξικής εσλικαρβαζεπίνης αξιολογήθηκε σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έπειτα από πολλαπλές από το στόματος δόσεις. Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης. Δεν συνιστάται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της εσλικαρβαζεπίνης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Φύλο

Μελέτες σε υγιή άτομα και ασθενείς κατέδειξαν ότι η φαρμακοκινητική της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν επηρεάστηκε από το φύλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Όπως συμβαίνει και στους ενήλικες, η οξική εσλικαρβαζεπίνη μετατρέπεται εκτενώς σε εσλικαρβαζεπίνη. Τα επίπεδα της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στο πλάσμα παραμένουν συνήθως κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης, έπειτα από χορήγηση από το στόμα. Για την εσλικαρβαζεπίνη η τιμή C_{max} επιτυγχάνεται στις 2 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (t_{max}). Το σωματικό βάρος αποδείχθηκε ότι επηρεάζει την κατανομή του όγκου και την αποβολή. Περαιτέρω, δεν ήταν δυνατό να αποκλειστεί πιθανός ρόλος της ηλικίας, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους, στην αποβολή της οξικής εσλικαρβαζεπίνης, ιδιαίτερα στην μικρότερη ηλικιακή ομάδα (2-6 ετών).

Παιδιά ηλικίας 6 ετών και κάτω

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υποδεικνύει επίσης ότι στην υποομάδα των παιδιών ηλικίας από 2 έως 6 ετών, απαιτούνται δόσεις των 27,5 mg/kg/ημέρα και 40 mg/kg/ημέρα προκειμένου να επιτευχθεί έκθεση αντίστοιχη με τις θεραπευτικές δόσεις των 20 και των 30 mg/kg/ημέρα στα παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υποδεικνύει ότι συγκρίσιμη έκθεση στην εσλικαρβαζεπίνη παρατηρείται μεταξύ 20 και 30 mg/kg/ημέρα στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών και στους ενήλικες με 800 και 1.200 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης αισθητά χαμηλότερα από ό,τι σε κλινικά επίπεδα έκθεσης σε εσλικαρβαζεπίνη (ο κύριος και φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης της οξικής εσλικαρβαζεπίνης). Επομένως δεν έχουν καθιερωθεί όρια ασφαλείας βάσει συγκριτικής έκθεσης.

Αποδείξεις νεφροτοξικότητας παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε ποντικούς ή σκύλους, και είναι συνεπείς με παρόξυνση αυτόματης χρόνιας προϊούσας νεφροπάθειας σε αυτά τα είδη.

Κεντρολοβιακή υπερτροφία του ήπατος παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς και αρουραίους και αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ηπατικών όγκων παρατηρήθηκαν στη μελέτη καρκινογένεσης σε ποντικούς. Αυτά τα ευρήματα είναι συνεπή με επαγωγή μικροσωμικών ηπατικών ενζύμων, μια επίδραση η οποία δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων που πραγματοποιήθηκαν σε νεαρούς σκύλους, το προφίλ τοξικότητας ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε στα ενήλικα ζώα. Στη μελέτη διάρκειας 10 μηνών, μειώσεις στην οστική περιεκτικότητα, στην επιφάνεια οστού ή/και στην οστική πυκνότητα στους οσφυϊκούς σπονδύλους ή/και στο μηριαίο παρατηρήθηκαν στα θηλυκά ζώα που ελάμβαναν υψηλή δόση σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τα επίπεδα κλινικής έκθεσης στην εσλικαρβαζεπίνη στα παιδιά.

Μελέτες γονοτοξικότητας με οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν κατέδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Μείωση της γονιμότητας παρατηρήθηκε στους θηλυκούς αρουραίους. Οι μειώσεις στις εμφυτεύσεις και τα ζώντα έμβρυα που παρατηρήθηκαν στη μελέτη γονιμότητας σε ποντικούς μπορεί επίσης να υποδεικνύουν επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών. Ωστόσο, δεν αξιολογήθηκαν οι μετρήσεις των ωχρών σωματίων. Η οξική εσλικαρβαζεπίνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους ή τους κονίκλους, αλλά προκάλεσε σκελετικές ανωμαλίες στους ποντικούς. Καθυστερήσεις στην οστεοποίηση, μειωμένο εμβρυϊκό βάρος, αύξηση των ελασσόνων σκελετικών και σπλαχνικών ανωμαλιών παρατηρήθηκαν σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας στα ποντίκια, τους αρουραίους και τους κονίκλους. Μια μείωση στη σεξουαλική ανάπτυξη της F1 γενεάς παρατηρήθηκε σε περι/μεταγεννητικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντίκια και αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ξανθανικό κόμμα (E415)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 100 στεατική

Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218)

Σακχαρίνη νατριούχος (E954)

Τεχνητή αρτυματική ύλη φρούτων (περιέχει μαλτοδεξτρίνη, προπυλενογλυκόλη, φυσικές και τεχνητές αρωματικές ύλες και κόμμα ακακίας (E414)

Αρτυματική ύλη κάλυψης (περιέχει προπυλενογλυκόλη, νερό και φυσικές και τεχνητές αρωματικές ύλες)

Κεκαθαρισμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 2 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από κίτρινο γυαλί με πάμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), οι οποίες περιέχουν 200 ml πόσιμου εναιωρήματος, μέσα σε χάρτινο κουτί. Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει μια διαβαθμισμένη σύριγγα των 10 ml από πολυπροπυλένιο με διαβαθμίσεις των 0,2 ml και έναν πιεζόμενο προσαρμογέα φιάλης από συμπολυμερή.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/024

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Απρίλιος 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Ιανουάριος 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. - ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί των 20 ή 60 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 200 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

20 δισκία
60 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/021 20 δισκία - Κυψέλη PVC/αλουμίνιο
EU/1/09/514/022 60 δισκία - Κυψέλη PVC/αλουμίνιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zebinix 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ

Κουφέλη PVC/αλουμίνιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 200 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIAL

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί με φιάλες HDPE και φιάλες HDPE των 60 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 200 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/023

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zebinix 200 mg

(εξωτερική συσκευασία μόνο)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί των 7, 14 ή 28 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 400 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 δισκία
14 δισκία
28 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/001 7 δισκία - Κυψέλη αλουμίνιο/αλουμίνιο
EU/1/09/514/002 14 δισκία - Κυψέλη αλουμίνιο/αλουμίνιο
EU/1/09/514/003 28 δισκία - Κυψέλη αλουμίνιο/αλουμίνιο
EU/1/09/514/004 7 δισκία - Κυψέλη PVC/αλουμίνιο
EU/1/09/514/005 14 δισκία - Κυψέλη PVC/αλουμίνιο
EU/1/09/514/006 28 δισκία - Κυψέλη PVC/αλουμίνιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

zebinix 400 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER

Κυψέλη αλουμίνιο/αλουμίνιο
Κυψέλη PVC/αλουμίνιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 400 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIAL

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί των 30 ή 60 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 600 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 600 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία
60 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/007 30 δισκία - Κυψέλη αλουμίνιο/αλουμίνιο
EU/1/09/514/008 60 δισκία - Κυψέλη αλουμίνιο/αλουμίνιο
EU/1/09/514/009 30 δισκία - Κυψέλη PVC/αλουμίνιο
EU/1/09/514/010 60 δισκία - Κυψέλη PVC/αλουμίνιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zebinix 600 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER

Κυψέλη αλουμίνιο/αλουμίνιο
Κυψέλη PVC/αλουμίνιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 600 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIAL

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί με φιάλες HDPE και φιάλες HDPE των 90 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 600 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 600 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/011

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zebinix 600 mg

(εξωτερική συσκευασία μόνο)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί των 20, 30, 60 ή 90 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 800 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

20 δισκία
30 δισκία
60 δισκία
90 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/012 20 δισκία - Κυψέλη αλουμίνιο/αλουμίνιο
EU/1/09/514/013 30 δισκία - Κυψέλη αλουμίνιο/αλουμίνιο
EU/1/09/514/014 60 δισκία - Κυψέλη αλουμίνιο/αλουμίνιο
EU/1/09/514/015 90 δισκία - Κυψέλη αλουμίνιο/αλουμίνιο
EU/1/09/514/016 20 δισκία - Κυψέλη PVC/αλουμίνιο
EU/1/09/514/017 30 δισκία - Κυψέλη PVC/αλουμίνιο
EU/1/09/514/018 60 δισκία - Κυψέλη PVC/αλουμίνιο
EU/1/09/514/019 90 δισκία - Κυψέλη PVC/αλουμίνιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zebinix 800 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER

Κυψέλη αλουμίνιο/αλουμίνιο
Κυψέλη PVC/αλουμίνιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 800 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIAL

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί με φιάλες HDPE και φιάλες HDPE των 90 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 800 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/020

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zebinix 800 mg

(εξωτερική συσκευασία μόνο)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερική χαρτινή συσκευασία πολλαπλής συσκευασίας (περιλαμβάνεται το blue box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 800 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία: 180 (2 συσκευασίες των 90) δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/025-026

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zebinix 800 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ενδιαμεση χαρτινη συσκευασια για πολλαπλη συσκευασια (χωρις blue box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 800 mg δισκία
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 δισκία. Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας. Να μην πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/025-026

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zebinix 800 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί / φιάλη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zebinix 50 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
Οξική εσλικαρβαζεπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 50 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218) και θειώδη
Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

πόσιμο εναιώρημα
φιάλη των 200 ml
σύριγγα για στοματική χρήση (10 ml) (μόνο εξωτερική συσκευασία)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση
Ανακινήστε καλά πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Μετά το πρώτο άνοιγμα, το πόσιμο εναιώρημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έως και 2 μήνες
Ημερομηνία ανοίγματος: ---/---/---

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/514/024

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zebinix 50 mg/ml

(μόνο εξωτερική συσκευασία)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

(μόνο για την εξωτερική συσκευασία)

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zebinix 200 mg δισκία Οξική εσλικαρβαζεπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Zebinix και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zebinix
3. Πώς να πάρετε το Zebinix
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zebinix
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zebinix και ποια είναι η χρήση του

Το Zebinix περιέχει τη δραστική ουσία οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Το Zebinix ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας, μιας κατάστασης όπου κάποιο άτομο εμφανίζει επαναλαμβανόμενες κρίσεις ή σπασμούς.

Το Zebinix χρησιμοποιείται:

- Μόνο του (μονοθεραπεία) σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία
- Με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (συμπληρωματική θεραπεία) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών που παρουσιάζουν κρίσεις οι οποίες επηρεάζουν ένα τμήμα του εγκεφάλου (εστιακή κρίση). Οι κρίσεις ενδέχεται ή όχι να ακολουθούνται από μια κρίση που επηρεάζει όλο τον εγκέφαλο (δευτερογενής γενίκευση)

Το Zebinix σας έχει δοθεί από το γιατρό σας προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των κρίσεών σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zebinix

Μην πάρετε το Zebinix:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην οξική εσλικαρβαζεπίνη ή σε άλλα παράγωγα καρβοξαμίδης (π.χ. καρβαμαζεπίνη ή οξικαρβαζεπίνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που πάσχετε από κάποιο τύπο διαταραχής του καρδιακού ρυθμού (κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Zebinix

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας:

- εάν έχετε φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος ή/και των βλεννογόνων, εξάνθημα, προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής, διόγκωση των χειλέων, του προσώπου, των βλεφάρων, του φάρυγγα ή της γλώσσας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης.
- εάν πάσχετε από σύγχυση, επιδείνωση των κρίσεων, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, που μπορεί να αποτελούν σημεία χαμηλών επιπέδων αλάτων στο αίμα

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας:

- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση σας. Το Zebinix δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Το Zebinix δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει μια ανωμαλία στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) που αποκαλείται αυξημένο διάστημα PR. Εάν δεν είστε βέβαιοι εάν τα φάρμακα που παίρνετε μπορεί να έχουν αυτή την επίδραση, συζητήστε το με το γιατρό σας.
- εάν πάσχετε από μια καρδιακή νόσο όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή προσβολή, ή διαταραχή καρδιακού ρυθμού.
- εάν πάσχετε από κρίσεις οι οποίες ξεκινούν με εκτεταμένη ηλεκτρική εκκένωση η οποία περιλαμβάνει και τις δύο πλευρές του εγκεφάλου

Ένας μικρός αριθμός ατόμων που ελάμβαναν αντιεπιληπτικά είχαν σκέψεις πρόκλησης βλάβης ή θανάτου στον εαυτό τους. Εάν οποιαδήποτε στιγμή έχετε παρόμοιες σκέψεις, κατά τη λήψη του Zebinix, επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας.

Το Zebinix ενδέχεται να σας προκαλέσει ζάλη ή/και υπνηλία, ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας. Προσέξτε ιδιαίτερα κατά τη λήψη του Zebinix ώστε να αποφεύγετε τυχαίους τραυματισμούς όπως πτώσεις.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Zebinix:

Σοβαρές και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το Zebinix.

Αν αναπτύξετε σοβαρό εξάνθημα ή άλλα δερματικά συμπτώματα (βλ. Παράγραφο 4), σταματήστε να παίρνετε το Zebinix και επικοινωνήστε με τον ιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως.

Σε ασθενείς κινεζικής Χαν ή Ταϊλανδικής προέλευσης ο κίνδυνος σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που σχετίζεται με την καρβαμαζεπίνη ή με χημικά συγγενείς ενώσεις μπορεί να προβλεφθεί με έλεγχο δείγματος αίματος των ασθενών αυτών. Ο γιατρός σας θα πρέπει να είναι σε θέση να σας συμβουλέψει εάν είναι απαραίτητη εξέταση αίματος πριν τη λήψη Zebinix.

Παιδιά

Το Zebinix δεν πρέπει να δίνεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Άλλα φάρμακα και Zebinix

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό γίνεται σε περίπτωση που οποιοδήποτε από αυτά αλληλεπιδρά με τον τρόπο δράσης του Zebinix ή σε περίπτωση που το Zebinix παρεμποδίζει τις επιδράσεις τους.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε:

- φαινυτοΐνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) καθώς η δόση σας ενδέχεται να χρειαστεί ρύθμιση.
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) καθώς η δόση σας μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί ενώ οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες του

Zebinix ενδέχεται να παρουσιαστούν σε υψηλότερη συχνότητα: διπλωπία, μη φυσιολογικός συντονισμός και ζάλη.

- ορμονικά αντισυλληπτικά (όπως αντισυλληπτικά χάπια) δεδομένου ότι το Zebinix μπορεί να τα κάνει λιγότερο αποτελεσματικά.
- σιμβαστατίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης), καθώς η δόση σας μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί.
- ροσουβαστατίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης.
- το αντιπηκτικό βαρφαρίνη.
- τα αντικαταθλιπτικά που λέγονται αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς MAO).
- μην παίρνετε οξκαρβαζεπίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) με το Zebinix, καθώς δεν είναι γνωστό εάν είναι ασφαλές να παίρνετε αυτά τα φάρμακα μαζί.

Βλέπε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» για συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη.

Κύηση και θηλασμός

Δεν συνιστάται να παίρνετε το Zebinix εάν είστε έγκυος, καθώς οι επιδράσεις του Zebinix στην κύηση και το αγέννητο μωρό δεν είναι γνωστές.

Αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε την αντισύλληψη και πριν μείνετε έγκυος. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στις εγκύους. Η έρευνα έχει δείξει αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών και νευροαναπτυξιακών προβλημάτων (προβλήματα με την ανάπτυξη του εγκεφάλου) σε παιδιά γυναικών που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα, ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα περισσότερα από ένα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Αν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας πριν το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Η διακοπή του φαρμάκου σας χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας θα μπορούσε να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνες για εσάς και το αγέννητο παιδί σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Αν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν σχεδιάζετε μια εγκυμοσύνη, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zebinix. Το Zebinix μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης των ορμονικών αντισυλληπτικών, όπως το αντισυλληπτικό χάπι, και να τα κάνει λιγότερο αποτελεσματικά στην πρόληψη της εγκυμοσύνης. Επομένως συνιστάται να χρησιμοποιείτε άλλες μορφές ασφαλούς και αποτελεσματικής αντισύλληψης, όταν παίρνετε το Zebinix. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας την πιο κατάλληλη μορφή αντισύλληψης που μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ενώ παίρνετε το Zebinix. Αν η θεραπεία με το Zebinix διακοπεί, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη έως το τέλος του τρέχοντος κύκλου της εμμήνου ρύσης σας.

Αν παίρνετε το Zebinix κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το μωρό σας διατρέχει επίσης κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών προβλημάτων αμέσως μετά τον τοκετό. Ο γιατρός σας μπορεί να δώσει σε εσάς και το μωρό σας ένα φάρμακο για να τα αποτρέψει από το να συμβούν.

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε το Zebinix. Δεν είναι γνωστό αν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zebinix ενδέχεται να σας προκαλέσει ζάλη, υπνηλία και να επηρεάσει την όρασή σας, ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας. Εάν σας συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγήσετε ή μην χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Zebinix

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενήλικες

Δόση όταν ξεκινάτε τη θεραπεία

Δόση 400 mg άπαξ ημερησίως για μία ή δύο εβδομάδες, προτού αυξηθεί στη δόση συντήρησης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα σας δοθεί αυτή η δόση για μία ή δύο εβδομάδες.

Δόση συντήρησης

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 800 mg άπαξ ημερησίως.

Ανάλογα με τον τρόπο που αντιδράτε στο Zebinix, η δόση σας ενδέχεται να αυξηθεί στα 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Αν παίρνετε το Zebinix μόνο του, ο γιατρός σας ενδέχεται να θεωρήσει ότι μπορείτε να ωφεληθείτε από μια δόση των 1.600 mg άπαξ ημερησίως.

Ασθενείς με νεφρικά προβλήματα

Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα κατά κανόνα θα σας δοθεί χαμηλότερη δόση του Zebinix. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς. Το Zebinix δεν συνιστάται εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Αν είστε ηλικιωμένοι και παίρνετε το Zebinix μόνο του, η δόση των 1.600 mg δεν αποτελεί κατάλληλη δόση για εσάς.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Δόση όταν ξεκινάτε τη θεραπεία

Η δόση έναρξης είναι 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα για μία ή δύο εβδομάδες, προτού αυξηθεί στη δόση συντήρησης.

Δόση συντήρησης

Ανάλογα με την ανταπόκριση στο Zebinix, η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους, ανά διαστήματα μίας ή δύο εβδομάδων, έως και τα 30 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Η μέγιστη δόση είναι 1.200 mg μία φορά την ημέρα.

Παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 60 kg

Τα παιδιά με σωματικό βάρος 60 kg και πάνω θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια δόση με τους ενήλικες.

Μια άλλη μορφή αυτού του φαρμάκου, όπως το πόσιμο εναιώρημα, μπορεί να είναι καταλληλότερη για τα παιδιά. Ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μέθοδος και οδός χορήγησης

Το Zebinix είναι για χρήση από το στόμα.

Να καταπίνετε το δισκίο με ένα ποτήρι νερό.

Τα δισκία Zebinix μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Αν δυσκολεύεστε να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, μπορείτε να θρυμματίσετε το δισκίο, να το προσθέσετε σε μια μικρή ποσότητα νερού ή πολτού μήλου και να πάρετε αμέσως όλη τη δόση.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zebinix από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Zebinix από την κανονική, μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο εμφάνισης περισσότερων επιληπτικών κρίσεων, ή μπορεί να αισθάνεστε ότι οι καρδιακοί σας παλμοί είναι ακανόνιστοι ή γρηγορότεροι. Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή πηγαίστε αμέσως στο νοσοκομείο αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου. Αυτό γίνεται προκειμένου ο γιατρός να μάθει τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zebinix

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο, πάρτε το μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε κανονικά. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zebinix

Μην σταματήσετε ξαφνικά να παίρνετε τα δισκία. Εάν κάνετε κάτι τέτοιο, κινδυνεύετε να πάθετε περισσότερες κρίσεις. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο διάστημα θα πρέπει να παίρνετε το Zebinix. Σε περίπτωση που ο γιατρός σας αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας με το Zebinix, η δόση σας κατά κανόνα θα μειωθεί σταδιακά. Είναι σημαντικό να ολοκληρωθεί η θεραπεία σας όπως σας συμβούλευσε ο γιατρός σας ειδικά ως τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επιδεινωθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Εάν σας παρουσιαστούν σταματήστε να παίρνετε το Zebinix και ενημερώστε κάποιο γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως σε κάποιο νοσοκομείο, καθώς ενδέχεται να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος ή/και των βλεννογόνων, εξάνθημα, προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής, διόγκωση των χειλέων, του προσώπου, των βλεφάρων, του φάρυγγα ή της γλώσσας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 ανθρώπους) είναι:

- Ζάλη ή νύστα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 ανθρώπους) είναι:

- Αστάθεια ή αίσθημα περιστροφής ή επίπλευσης
- Ναυτία ή έμετος
- Πονοκέφαλος
- Διάρροια
- Διπλή ή θολή όραση
- Δυσκολία συγκέντρωσης
- Αίσθημα χαμηλής ενέργειας ή κούρασης
- Δόνηση
- Δερματικό εξάνθημα
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν ότι έχετε χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα σας
- Μειωμένη όρεξη
- Δυσκολία ύπνου
- Δυσκολία στο συντονισμό κινήσεων (αταξία)
- Αύξηση του σωματικού βάρους.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 100 ανθρώπους) είναι:

- Αδεξιότητα
- Αλλεργία
- Δυσκοιλιότητα
- Κρίσεις

- Υπολειτουργικός θυρεοειδής αδένας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μειωμένα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς (όπως φαίνονται στις αναλύσεις αίματος), δυσανεξία στο ψύχος, μεγαλογλωσσία, λεπτά και εύθραυστα νύχια ή μαλλιά και χαμηλή θερμοκρασία σώματος.
- Ηπατικά προβλήματα (όπως αυξημένα ηπατικά ένζυμα)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση ή σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση ή πτώση της αρτηριακής πίεσης όταν ο ασθενής σηκώνεται όρθιος
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν ότι έχετε χαμηλά επίπεδα αλάτων (συμπεριλαμβανομένου του χλωρίου) στο αίμα σας ή μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Αφυδάτωση
- Αλλαγές στην κίνηση των οφθαλμών, θολή όραση ή ερυθρός οφθαλμός
- Πτώσεις
- Θερμικό έγκαυμα
- Φτωχή μνήμη ή τάση να ξεχνάτε
- Κλάμα, αίσθημα κατάθλιψης, νευρικότητας ή σύγχυσης, απώλεια ενδιαφέροντος ή συναισθήματος
- Ανικανότητα να μιλήσετε ή να γράψετε ή να καταλάβετε τη γλώσσα (προφορική ή γραπτή)
- Ταραχή
- Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας
- Ευερεθιστότητα
- Μεταβολές στη διάθεση ή ψευδαισθήσεις
- Δυσκολία στην ομιλία
- Ρινορραγία
- Θωρακικός πόνος
- Μυρμήγκιασμα και/ή αιμωδία σε οποιοδήποτε σημείο του σώματός σας
- Ημικρανία
- Αίσθηση καύσου
- Μη φυσιολογική αίσθηση της αφής
- Διαταραχές στην αίσθηση της όσφρησης
- Εμβοές
- Προβλήματα ακοής
- Διόγκωση στα άνω και κάτω άκρα
- Καύσος στομάχου, στομαχική διαταραχή, κοιλιακό άλγος, κοιλιακός μετεωρισμός και δυσφορία ή ξηροστομία
- Σκουρόχρωμα κόπρανα
- Φλεγμονή των ούλων ή οδονταλγία
- Εφίδρωση ή ξηροδερμία
- Κνησμός
- Αλλαγές στα το δέρμα (π.χ. ερυθρό δέρμα)
- Απώλεια μαλλιών
- Ουρολοίμωξη
- Γενική αδυναμία, αδιαθεσία ή ρίγη
- Απώλεια βάρους
- Μυαλγία, πόνος στα άκρα, μυϊκή αδυναμία
- Διαταραχή του μεταβολισμού των οστών
- Αυξημένες οστικές πρωτεΐνες
- Έξαψη, κρύα άκρα
- Βραδύτερος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός
- Αίσθηση εξαιρετικής νύστας
- Καταστολή
- Νευρολογική κινητική διαταραχή όπου οι μύες σας συσπώνται προκαλώντας συστροφή και επαναλαμβανόμενες κινήσεις ή μη φυσιολογικές στάσεις του σώματος. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν τρόμο, άλγος, κράμπες.
- Τοξικότητα φαρμάκου
- Άγχος.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

- Μείωση των αιμοπεταλίων γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή δημιουργίας μωλώπων
- Έντονος πόνος στη μέση και το στομάχι (που προκαλείται από φλεγμονή του παγκρέατος)
- Μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων γεγονός που κάνει πιο πιθανές τις λοιμώξεις.
- Κοκκινωπές κηλίδες που μοιάζουν με στόχο ή κυκλικές πλάκες, συχνά με φουσκάλες στο κέντρο τους, στον κορμό, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια, κόκκινα και πρησμένα μάτια, των οποίων μπορεί να προηγηθεί πυρετός ή/και συμπτώματα γρίπης (σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Αρχικά συμπτώματα γρίπης, εξάνθημα του προσώπου, έπειτα εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, αιματικές ανωμαλίες (ηωσινοφιλία), διογκωμένοι λεμφαδένες και συμμετοχή άλλων σωματικών οργάνων (αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, η οποία είναι επίσης γνωστή ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο).
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί διόγκωση του προσώπου, του φάρυγγα, των χεριών, των ποδιών, των αστραγάλων ή του κάτω μέρους των κνημών.
- Κνίδωση (δερματικό εξάνθημα με φαγούρα).
- Λήθαργος, σύγχυση, ακούσιες συσπάσεις των μυών ή σημαντική επιδείνωση των σπασμών (πιθανά συμπτώματα χαμηλών επιπέδων νατρίου στο αίμα λόγω ακατάλληλης έκκρισης της ορμόνης ADH).

Η χρήση του Zebinix σχετίζεται με μια ανωμαλία στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) η οποία ονομάζεται αύξηση στο διάστημα PR. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτή την ανωμαλία του ΗΚΓ (π.χ. λιποθυμία και επιβράδυνση του καρδιακού παλμού) ενδέχεται να συμβούν.

Έχουν αναφερθεί παθήσεις των οστών συμπεριλαμβανομένων οστεοπενίας και οστεοπόρωσης (λέπτυνση των οστών) και κατάγματα σχετιζόμενα με αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως καρβαμαζεπίνη και οξυκαρβαζεπίνη. Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν λαμβάνετε μακροχρόνια αντιεπιληπτική θεραπεία, έχετε ιστορικό οστεοπόρωσης ή λαμβάνετε στεροειδή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zebinix

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη, τη φιάλη και το κουτί μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και πληροφορίες

Τι περιέχει το Zebinix

- Η δραστική ουσία είναι η οξική εσλικαρβαζεπίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι ποβιδόνη K29/32, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη και μαγνήσιο στεατικό.

Εμφάνιση του Zebinix και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Zebinix 200 mg είναι λευκά και επιμήκη. Τα δισκία έχουν εγχάραξη «ESL 200» στη μια πλευρά και μια διαχωριστική γραμμή στην άλλη πλευρά, με μήκος 11 mm. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

Τα δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες σε χαρτόκουτα που περιέχουν 20 ή 60 δισκία, και σε φιάλες HDPE με πώματα ασφαλείας για παιδιά σε χαρτόκουτα που περιέχουν 60 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Πορτογαλία

Τηλέφωνο: +351 22 986 61 00

Φαξ: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

България

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

Тел.: + 351 22 986 61 00

(Португалия)

Magyarország

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

Česká republika

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

Malta

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB

Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Deutschland

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB

Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zebinix 400 mg δισκία Οξική εσλικαρβαζεπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zebinix και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zebinix
3. Πώς να πάρετε το Zebinix
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zebinix
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zebinix και ποια είναι η χρήση του

Το Zebinix περιέχει τη δραστική ουσία οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Το Zebinix ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας, μιας κατάστασης όπου κάποιο άτομο εμφανίζει επαναλαμβανόμενες κρίσεις ή σπασμούς.

Το Zebinix χρησιμοποιείται:

- Μόνο του (μονοθεραπεία) σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία
- Με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (συμπληρωματική θεραπεία), σε ενήλικες, εφήβους και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών που παρουσιάζουν κρίσεις οι οποίες επηρεάζουν ένα τμήμα του εγκεφάλου (εστιακή κρίση). Οι κρίσεις ενδέχεται ή όχι να ακολουθούνται από μια κρίση που επηρεάζει όλο τον εγκέφαλο (δευτερογενής γενίκευση).

Το Zebinix σας έχει δοθεί από το γιατρό σας προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των κρίσεών σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zebinix

Μην πάρετε το Zebinix:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην οξική εσλικαρβαζεπίνη ή σε άλλα παράγωγα καρβοξαμίδης (π.χ. καρβαμαζεπίνη ή οξικαρβαζεπίνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που πάσχετε από κάποιο τύπο διαταραχής του καρδιακού ρυθμού (κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Zebinix

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας:

- εάν έχετε φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος ή/και των βλεννογόνων, εξάνθημα, προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής, διόγκωση των χειλέων, του προσώπου, των βλεφάρων, του φάρυγγα ή της γλώσσας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης.
- εάν πάσχετε από σύγχυση, επιδείνωση των κρίσεων, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, που μπορεί να αποτελούν σημεία χαμηλών επιπέδων αλάτων στο αίμα

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας:

- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση σας. Το Zebinix δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Το Zebinix δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει μια ανωμαλία στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) που αποκαλείται αυξημένο διάστημα PR. Εάν δεν είστε βέβαιοι εάν τα φάρμακα που παίρνετε μπορεί να έχουν αυτή την επίδραση, συζητήστε το με το γιατρό σας.
- εάν πάσχετε από μια καρδιακή νόσο όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή προσβολή, ή διαταραχή καρδιακού ρυθμού.
- εάν πάσχετε από κρίσεις οι οποίες ξεκινούν με εκτεταμένη ηλεκτρική εκκένωση η οποία περιλαμβάνει και τις δύο πλευρές του εγκεφάλου

Ένας μικρός αριθμός ατόμων που ελάμβαναν αντιεπιληπτικά είχαν σκέψεις πρόκλησης βλάβης ή θανάτου στον εαυτό τους. Εάν οποιαδήποτε στιγμή έχετε παρόμοιες σκέψεις, κατά τη λήψη του Zebinix, επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας.

Το Zebinix ενδέχεται να σας προκαλέσει ζάλη ή/και υπνηλία, ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας. Προσέξτε ιδιαίτερα κατά τη λήψη του Zebinix ώστε να αποφεύγετε τυχαίους τραυματισμούς όπως πτώσεις.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Zebinix:

Σοβαρές και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το Zebinix.

Αν αναπτύξετε σοβαρό εξάνθημα ή άλλα δερματικά συμπτώματα (βλ. Παράγραφο 4), σταματήστε να παίρνετε το Zebinix και επικοινωνήστε με τον ιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως.

Σε ασθενείς κινεζικής Χαν ή Ταϊλανδικής προέλευσης ο κίνδυνος σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που σχετίζεται με την καρβαμαζεπίνη ή με χημικά συγγενείς ενώσεις μπορεί να προβλεφθεί με έλεγχο δείγματος αίματος των ασθενών αυτών. Ο γιατρός σας θα πρέπει να είναι σε θέση να σας συμβουλέψει εάν είναι απαραίτητη εξέταση αίματος πριν τη λήψη Zebinix.

Παιδιά

Το Zebinix δεν πρέπει να δίνεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Άλλα φάρμακα και Zebinix

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό γίνεται σε περίπτωση που οποιοδήποτε από αυτά αλληλεπιδρά με τον τρόπο δράσης του Zebinix ή σε περίπτωση που το Zebinix παρεμποδίζει τις επιδράσεις τους.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε:

- φαινυτοΐνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) καθώς η δόση σας ενδέχεται να χρειαστεί ρύθμιση.
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) καθώς η δόση σας μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί ενώ οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες του

Zebinix ενδέχεται να παρουσιαστούν σε υψηλότερη συχνότητα: διπλωπία, μη φυσιολογικός συντονισμός και ζάλη.

- ορμονικά αντισυλληπτικά (όπως αντισυλληπτικά χάπια) δεδομένου ότι το Zebinix μπορεί να τα κάνει λιγότερο αποτελεσματικά.
- σιμβαστατίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης), καθώς η δόση σας μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί.
- ροσουβαστατίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης.
- το αντιπηκτικό βαρφαρίνη.
- τα αντικαταθλιπτικά που λέγονται αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς MAO).
- τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά π.χ. αμιτριπυλίνη.

- μην παίρνετε οξκαρβαζεπίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) με το Zebinix, καθώς δεν είναι γνωστό εάν είναι ασφαλές να παίρνετε αυτά τα φάρμακα μαζί.

Βλέπε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» για συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη.

Κύηση και θηλασμός

Δεν συνιστάται να παίρνετε το Zebinix εάν είστε έγκυος, καθώς οι επιδράσεις του Zebinix στην κύηση και το αγέννητο μωρό δεν είναι γνωστές.

Αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε την αντισύλληψη και πριν μείνετε έγκυος. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στις εγκύους. Η έρευνα έχει δείξει αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών και νευροαναπτυξιακών προβλημάτων (προβλήματα με την ανάπτυξη του εγκεφάλου) σε παιδιά γυναικών που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα, ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα περισσότερα από ένα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Αν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας πριν το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Η διακοπή του φαρμάκου σας χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας θα μπορούσε να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνες για εσάς και το αγέννητο παιδί σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Αν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν σχεδιάζετε μια εγκυμοσύνη, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zebinix. Το Zebinix μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης των ορμονικών αντισυλληπτικών, όπως το αντισυλληπτικό χάπι, και να τα κάνει λιγότερο αποτελεσματικά στην πρόληψη της εγκυμοσύνης. Επομένως συνιστάται να χρησιμοποιείτε άλλες μορφές ασφαλούς και αποτελεσματικής αντισύλληψης, όταν παίρνετε το Zebinix. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας την πιο κατάλληλη μορφή αντισύλληψης που μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ενώ παίρνετε το Zebinix. Αν η θεραπεία με το Zebinix διακοπεί, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη έως το τέλος του τρέχοντος κύκλου της εμμήνου ρύσης σας.

Αν παίρνετε το Zebinix κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το μωρό σας διατρέχει επίσης κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών προβλημάτων αμέσως μετά τον τοκετό. Ο γιατρός σας μπορεί να δώσει σε εσάς και το μωρό σας ένα φάρμακο για να τα αποτρέψει από το να συμβούν.

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε το Zebinix. Δεν είναι γνωστό αν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zebinix ενδέχεται να σας προκαλέσει ζάλη, υπνηλία και να επηρεάσει την όρασή σας, ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας. Εάν σας συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγήσετε ή μην χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Zebinix

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενήλικες

Δόση όταν ξεκινάτε τη θεραπεία

Δόση 400 mg άπαξ ημερησίως για μία ή δύο εβδομάδες, προτού αυξηθεί στη δόση συντήρησης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα σας δοθεί αυτή η δόση για μία ή δύο εβδομάδες.

Δόση συντήρησης

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 800 mg άπαξ ημερησίως.

Ανάλογα με τον τρόπο που αντιδράτε στο Zebinix, η δόση σας ενδέχεται να αυξηθεί στα 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Αν παίρνετε το Zebinix μόνο του, ο γιατρός σας ενδέχεται να θεωρήσει ότι μπορείτε να ωφεληθείτε από μια δόση των 1.600 mg άπαξ ημερησίως.

Ασθενείς με νεφρικά προβλήματα

Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα κατά κανόνα θα σας δοθεί χαμηλότερη δόση του Zebinix. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς. Το Zebinix δεν συνιστάται εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Αν είστε ηλικιωμένοι και παίρνετε το Zebinix μόνο του, η δόση των 1.600 mg δεν αποτελεί κατάλληλη δόση για εσάς.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Δόση όταν ξεκινάτε τη θεραπεία

Η δόση έναρξης είναι 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα για μία ή δύο εβδομάδες, προτού αυξηθεί στη δόση συντήρησης.

Δόση συντήρησης

Ανάλογα με την ανταπόκριση στο Zebinix, η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους, ανά διαστήματα μίας ή δύο εβδομάδων, έως και τα 30 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Η μέγιστη δόση είναι 1.200 mg μία φορά την ημέρα.

Παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 60 kg

Τα παιδιά με σωματικό βάρος 60 kg και πάνω θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια δόση με τους ενήλικες.

Μια άλλη μορφή αυτού του φαρμάκου, όπως το πόσιμο εναιώρημα, μπορεί να είναι καταλληλότερη για τα παιδιά. Ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μέθοδος και οδός χορήγησης

Το Zebinix είναι για χρήση από το στόμα.

Να καταπίνετε το δισκίο με ένα ποτήρι νερό.

Τα δισκία Zebinix μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Αν δυσκολεύεστε να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, μπορείτε να θρυμματίσετε το δισκίο, να το προσθέσετε σε μια μικρή ποσότητα νερού ή πολτού μήλου και να πάρετε αμέσως όλη τη δόση.

Η εγκοπή υπάρχει μόνο για να σας βοηθήσει στη θραύση του δισκίου σε περίπτωση που δυσκολεύεσθε να το καταπιείτε ολόκληρο.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zebinix από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Zebinix από την κανονική, μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο εμφάνισης περισσότερων επιληπτικών κρίσεων, ή μπορεί να αισθάνεστε ότι οι καρδιακοί σας παλμοί

είναι ακανόνιστοι ή γρηγορότεροι. Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως στο νοσοκομείο αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου. Αυτό γίνεται προκειμένου ο γιατρός να μάθει τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zebinix

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο, πάρτε το μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε κανονικά. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zebinix

Μην σταματήσετε ξαφνικά να παίρνετε τα δισκία. Εάν κάνετε κάτι τέτοιο, κινδυνεύετε να πάθετε περισσότερες κρίσεις. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο διάστημα θα πρέπει να παίρνετε το Zebinix. Σε περίπτωση που ο γιατρός σας αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας με το Zebinix, η δόση σας κατά κανόνα θα μειωθεί σταδιακά. Είναι σημαντικό να ολοκληρωθεί η θεραπεία σας όπως σας συμβούλεψε ο γιατρός σας ειδάλως τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επιδεινωθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Εάν σας παρουσιαστούν σταματήστε να παίρνετε το Zebinix και ενημερώστε κάποιο γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως σε κάποιο νοσοκομείο, καθώς ενδέχεται να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος ή/και των βλεννογόνων, εξάνθημα, προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής, διόγκωση των χειλέων, του προσώπου, των βλεφάρων, του φάρυγγα ή της γλώσσας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 ανθρώπους) είναι:
Ζάλη ή νύστα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 ανθρώπους) είναι:

- Αστάθεια ή αίσθημα περιστροφής ή επίπλευσης
- Ναυτία ή έμετος
- Πονοκέφαλος
- Διάρροια
- Διπλή ή θολή όραση
- Δυσκολία συγκέντρωσης
- Αίσθημα χαμηλής ενέργειας ή κούρασης
- Δόνηση
- Δερματικό εξάνθημα
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν ότι έχετε χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα σας
- Μειωμένη όρεξη
- Δυσκολία ύπνου
- Δυσκολία στο συντονισμό κινήσεων (αταξία)
- Αύξηση του σωματικού βάρους.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 100 ανθρώπους) είναι:

- Αδεξιότητα
- Αλλεργία
- Δυσκοιλιότητα
- Κρίσεις

- Υπολειτουργικός θυρεοειδής αδένας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μειωμένα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς (όπως φαίνονται στις αναλύσεις αίματος), δυσανεξία στο ψύχος, μεγαλογλωσσία, λεπτά και εύθραυστα νύχια ή μαλλιά και χαμηλή θερμοκρασία σώματος.
- Ηπατικά προβλήματα (όπως αυξημένα ηπατικά ένζυμα)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση ή σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση ή πτώση της αρτηριακής πίεσης όταν ο ασθενής σηκώνεται όρθιος
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν ότι έχετε χαμηλά επίπεδα αλάτων (συμπεριλαμβανομένου του χλωρίου) στο αίμα σας ή μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Αφυδάτωση
- Αλλαγές στην κίνηση των οφθαλμών, θολή όραση ή ερυθρός οφθαλμός
- Πτώσεις
- Θερμικό έγκαυμα
- Φτωχή μνήμη ή τάση να ξεχνάτε
- Κλάμα, αίσθημα κατάθλιψης, νευρικότητας ή σύγχυσης, απώλεια ενδιαφέροντος ή συναισθήματος
- Ανικανότητα να μιλήσετε ή να γράψετε ή να καταλάβετε τη γλώσσα (προφορική ή γραπτή)
- Ταραχή
- Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας
- Ευερεθιστότητα
- Μεταβολές στη διάθεση ή ψευδαισθήσεις
- Δυσκολία στην ομιλία
- Ρινορραγία
- Θωρακικός πόνος
- Μυρμήγκιασμα και/ή αιμωδία σε οποιοδήποτε σημείο του σώματός σας
- Ημικρανία
- Αίσθηση καύσου
- Μη φυσιολογική αίσθηση της αφής
- Διαταραχές στην αίσθηση της όσφρησης
- Εμβοές
- Προβλήματα ακοής
- Διόγκωση στα άνω και κάτω άκρα
- Καύσος στομάχου, στομαχική διαταραχή, κοιλιακό άλγος, κοιλιακός μετεωρισμός και δυσφορία ή ξηροστομία
- Σκουρόχρωμα κόπρανα
- Φλεγμονή των ούλων ή οδονταλγία
- Εφίδρωση ή ξηροδερμία
- Κνησμός
- Αλλαγές στα το δέρμα (π.χ. ερυθρό δέρμα)
- Απώλεια μαλλιών
- Ουρολοίμωξη
- Γενική αδυναμία, αδιαθεσία ή ρίγη
- Απώλεια βάρους
- Μυαλγία, πόνος στα άκρα, μυϊκή αδυναμία
- Διαταραχή του μεταβολισμού των οστών
- Αυξημένες οστικές πρωτεΐνες
- Έξαψη, κρύα άκρα
- Βραδύτερος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός
- Αίσθηση εξαιρετικής νύστας
- Καταστολή
- Νευρολογική κινητική διαταραχή όπου οι μύες σας συσπώνται προκαλώντας συστροφή και επαναλαμβανόμενες κινήσεις ή μη φυσιολογικές στάσεις του σώματος. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν τρόμο, άλγος, κράμπες.
- Τοξικότητα φαρμάκου
- Άγχος.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

- Μείωση των αιμοπεταλίων γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή δημιουργίας μολώπων
- Έντονος πόνος στη μέση και το στομάχι (που προκαλείται από φλεγμονή του παγκρέατος)
- Μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων γεγονός που κάνει πιο πιθανές τις λοιμώξεις.
- Κοκκινωπές κηλίδες που μοιάζουν με στόχο ή κυκλικές πλάκες, συχνά με φουσκάλες στο κέντρο τους, στον κορμό, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια, κόκκινα και πρησμένα μάτια, των οποίων μπορεί να προηγηθεί πυρετός ή/και συμπτώματα γρίπης (σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Αρχικά συμπτώματα γρίπης, εξάνθημα του προσώπου, έπειτα εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, αιματικές ανωμαλίες (ηωσινοφιλία), διογκωμένοι λεμφαδένες και συμμετοχή άλλων σωματικών οργάνων (αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, η οποία είναι επίσης γνωστή ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο).
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί διόγκωση του προσώπου, του φάρυγγα, των χεριών, των ποδιών, των αστραγάλων ή του κάτω μέρους των κνημών.
- Κνίδωση (δερματικό εξάνθημα με φαγούρα).
- Λήθαργος, σύγχυση, ακούσιες συσπάσεις των μυών ή σημαντική επιδείνωση των σπασμών (πιθανά συμπτώματα χαμηλών επιπέδων νατρίου στο αίμα λόγω ακατάλληλης έκκρισης της ορμόνης ADH).

Η χρήση του Zebinix σχετίζεται με μια ανωμαλία στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) η οποία ονομάζεται αύξηση στο διάστημα PR. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτή την ανωμαλία του ΗΚΓ (π.χ. λιποθυμία και επιβράδυνση του καρδιακού παλμού) ενδέχεται να συμβούν.

Έχουν αναφερθεί παθήσεις των οστών συμπεριλαμβανομένων οστεοπενίας και οστεοπόρωσης (λέπτυνση των οστών) και κατάγματα σχετιζόμενα με αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως καρβαμαζεπίνη και οξυκαρβαζεπίνη. Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν λαμβάνετε μακροχρόνια αντιεπιληπτική θεραπεία, έχετε ιστορικό οστεοπόρωσης ή λαμβάνετε στεροειδή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zebinix

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και το κουτί μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και πληροφορίες

Τι περιέχει το Zebinix

- Η δραστική ουσία είναι η οξική εσλικαρβαζεπίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι ποβιδόνη K29/32, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη και μαγνήσιο στεατικό.

Εμφάνιση του Zebinix και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Zebinix 400 mg είναι λευκά, στρογγυλά και αμφίκυρτα. Τα δισκία έχουν εγχάραξη «ESL 400» στη μια πλευρά και μια εγκοπή στην άλλη πλευρά, με διάμετρο 11 mm.

Τα δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες σε χάρτινες συσκευασίες που περιέχουν 7, 14 ή 28 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Πορτογαλία

Τηλέφωνο: +351 22 986 61 00

Φαξ: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

България

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

Тел.: + 351 22 986 61 00

(Португалия)

Magyarország

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

Česká republika

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

Malta

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB

Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Deutschland

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB

Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις ΜΜ/ΕΕΕΕ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zebinix 600 mg δισκία Οξική εσλικαρβαζεπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zebinix και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zebinix
3. Πώς να πάρετε το Zebinix
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zebinix
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zebinix και ποια είναι η χρήση του

Το Zebinix περιέχει τη δραστική ουσία οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Το Zebinix ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας, μιας κατάστασης όπου κάποιο άτομο εμφανίζει επαναλαμβανόμενες κρίσεις ή σπασμούς.

Το Zebinix χρησιμοποιείται:

- Μόνο του (μονοθεραπεία) σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία
- Με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (συμπληρωματική θεραπεία) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών που παρουσιάζουν κρίσεις οι οποίες επηρεάζουν ένα τμήμα του εγκεφάλου (εστιακή κρίση). Οι κρίσεις ενδέχεται ή όχι να ακολουθούνται από μια κρίση που επηρεάζει όλο τον εγκέφαλο (δευτερογενής γενίκευση).

Το Zebinix σας έχει δοθεί από το γιατρό σας προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των κρίσεών σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zebinix

Μην πάρετε το Zebinix:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην οξική εσλικαρβαζεπίνη ή σε άλλα παράγωγα καρβοξαμίδης (π.χ. καρβαμαζεπίνη ή οξικαρβαζεπίνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που πάσχετε από κάποιο τύπο διαταραχής του καρδιακού ρυθμού (κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Zebinix.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας:

- εάν έχετε φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος ή/και των βλεννογόνων, εξάνθημα, προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής, διόγκωση των χειλέων, του προσώπου, των βλεφάρων, του φάρυγγα ή της γλώσσας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης.
- εάν πάσχετε από σύγχυση, επιδείνωση των κρίσεων, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, που μπορεί να αποτελούν σημεία χαμηλών επιπέδων αλάτων στο αίμα

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας:

- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση σας. Το Zebinix δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Το Zebinix δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει μια ανωμαλία στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) που αποκαλείται αυξημένο διάστημα PR. Εάν δεν είστε βέβαιοι εάν τα φάρμακα που παίρνετε μπορεί να έχουν αυτή την επίδραση, συζητήστε το με το γιατρό σας.
- εάν πάσχετε από μια καρδιακή νόσο όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή προσβολή, ή διαταραχή καρδιακού ρυθμού.
- εάν πάσχετε από κρίσεις οι οποίες ξεκινούν με εκτεταμένη ηλεκτρική εκκένωση η οποία περιλαμβάνει και τις δύο πλευρές του εγκεφάλου

Ένας μικρός αριθμός ατόμων που ελάμβαναν αντιεπιληπτικά είχαν σκέψεις πρόκλησης βλάβης ή θανάτου στον εαυτό τους. Εάν οποιαδήποτε στιγμή έχετε παρόμοιες σκέψεις, κατά τη λήψη του Zebinix, επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας.

Το Zebinix ενδέχεται να σας προκαλέσει ζάλη ή/και υπνηλία, ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας. Προσέξτε ιδιαίτερα κατά τη λήψη του Zebinix ώστε να αποφεύγετε τυχαίους τραυματισμούς όπως πτώσεις.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Zebinix:

Σοβαρές και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το Zebinix.

Αν αναπτύξετε σοβαρό εξάνθημα ή άλλα δερματικά συμπτώματα (βλ. Παράγραφο 4), σταματήστε να παίρνετε το Zebinix και επικοινωνήστε με τον ιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως.

Σε ασθενείς κινεζικής Χαν ή Ταϊλανδικής προέλευσης ο κίνδυνος σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που σχετίζεται με την καρβαμαζεπίνη ή με χημικά συγγενείς ενώσεις μπορεί να προβλεφθεί με έλεγχο δείγματος αίματος των ασθενών αυτών. Ο γιατρός σας θα πρέπει να είναι σε θέση να σας συμβουλέψει εάν είναι απαραίτητη εξέταση αίματος πριν τη λήψη Zebinix.

Παιδιά

Το Zebinix δεν πρέπει να δίνεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Άλλα φάρμακα και Zebinix

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό γίνεται σε περίπτωση που οποιοδήποτε από αυτά αλληλεπιδρά με τον τρόπο δράσης του Zebinix ή σε περίπτωση που το Zebinix παρεμποδίζει τις επιδράσεις τους.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε:

- φαινοτοΐνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) καθώς η δόση σας ενδέχεται να χρειαστεί ρύθμιση.
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) καθώς η δόση σας μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί ενώ οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες του

Zebinix ενδέχεται να παρουσιαστούν σε υψηλότερη συχνότητα: διπλωπία, μη φυσιολογικός συντονισμός και ζάλη.

- ορμονικά αντισυλληπτικά (όπως αντισυλληπτικά χάπια) δεδομένου ότι το Zebinix μπορεί να τα κάνει λιγότερο αποτελεσματικά.
- σιμβαστατίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης), καθώς η δόση σας μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί.
- ροσουβαστατίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης.
- το αντιπηκτικό βαρφαρίνη.
- τα αντικαταθλιπτικά που λέγονται αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς MAO).
- μην παίρνετε οξκαρβαζεπίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) με το Zebinix, καθώς δεν είναι γνωστό εάν είναι ασφαλές να παίρνετε αυτά τα φάρμακα μαζί.

Βλέπε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» για συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη.

Κύηση και θηλασμός

Δεν συνιστάται να παίρνετε το Zebinix εάν είστε έγκυος, καθώς οι επιδράσεις του Zebinix στην κύηση και το αγέννητο μωρό δεν είναι γνωστές.

Αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε την αντισύλληψη και πριν μείνετε έγκυος. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στις εγκύους. Η έρευνα έχει δείξει αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών και νευροαναπτυξιακών προβλημάτων (προβλήματα με την ανάπτυξη του εγκεφάλου) σε παιδιά γυναικών που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα, ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα περισσότερα από ένα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Αν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας πριν το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Η διακοπή του φαρμάκου σας χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας θα μπορούσε να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνες για εσάς και το αγέννητο παιδί σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Αν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν σχεδιάζετε μια εγκυμοσύνη, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zebinix. Το Zebinix μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης των ορμονικών αντισυλληπτικών, όπως το αντισυλληπτικό χάπι, και να τα κάνει λιγότερο αποτελεσματικά στην πρόληψη της εγκυμοσύνης. Επομένως συνιστάται να χρησιμοποιείτε άλλες μορφές ασφαλούς και αποτελεσματικής αντισύλληψης, όταν παίρνετε το Zebinix. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας την πιο κατάλληλη μορφή αντισύλληψης που μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ενώ παίρνετε το Zebinix. Αν η θεραπεία με το Zebinix διακοπεί, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη έως το τέλος του τρέχοντος κύκλου της εμμηνου ρύσης σας.

Αν παίρνετε το Zebinix κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το μωρό σας διατρέχει επίσης κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών προβλημάτων αμέσως μετά τον τοκετό. Ο γιατρός σας μπορεί να δώσει σε εσάς και το μωρό σας ένα φάρμακο για να τα αποτρέψει από το να συμβούν.

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε το Zebinix. Δεν είναι γνωστό αν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zebinix ενδέχεται να σας προκαλέσει ζάλη, υπνηλία και να επηρεάσει την όρασή σας, ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας. Εάν σας συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγήσετε ή μην χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Zebinix

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενήλικες

Δόση όταν ξεκινάτε τη θεραπεία

Δόση 400 mg άπαξ ημερησίως για μία ή δύο εβδομάδες, προτού αυξηθεί στη δόση συντήρησης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα σας δοθεί αυτή η δόση για μία ή δύο εβδομάδες.

Δόση συντήρησης

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 800 mg άπαξ ημερησίως.

Ανάλογα με τον τρόπο που αντιδράτε στο Zebinix, η δόση σας ενδέχεται να αυξηθεί στα 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Αν παίρνετε το Zebinix μόνο του, ο γιατρός σας ενδέχεται να θεωρήσει ότι μπορείτε να ωφεληθείτε από μια δόση των 1.600 mg άπαξ ημερησίως.

Ασθενείς με νεφρικά προβλήματα

Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα κατά κανόνα θα σας δοθεί χαμηλότερη δόση του Zebinix. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς. Το Zebinix δεν συνιστάται εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Αν είστε ηλικιωμένοι και παίρνετε το Zebinix μόνο του, η δόση των 1.600 mg δεν αποτελεί κατάλληλη δόση για εσάς.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Δόση όταν ξεκινάτε τη θεραπεία

Η δόση έναρξης είναι 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα για μία ή δύο εβδομάδες, προτού αυξηθεί στη δόση συντήρησης.

Δόση συντήρησης

Ανάλογα με την ανταπόκριση στο Zebinix, η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους, ανά διαστήματα μίας ή δύο εβδομάδων, έως και τα 30 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Η μέγιστη δόση είναι 1.200 mg μία φορά την ημέρα.

Παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 60 kg

Τα παιδιά με σωματικό βάρος 60 kg και πάνω θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια δόση με τους ενήλικες.

Μια άλλη μορφή αυτού του φαρμάκου, όπως το πόσιμο εναιώρημα, μπορεί να είναι καταλληλότερη για τα παιδιά. Ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μέθοδος και οδός χορήγησης

Το Zebinix είναι για χρήση από το στόμα.

Να καταπίνετε το δισκίο με ένα ποτήρι νερό.

Τα δισκία Zebinix μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Αν δυσκολεύεστε να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, μπορείτε να θρυμματίσετε το δισκίο, να το προσθέσετε σε μια μικρή ποσότητα νερού ή πολτού μήλου και να πάρετε αμέσως όλη τη δόση.

Το δισκίο μπορεί να διαχωρισθεί σε δύο ίσες δόσεις.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zebinix από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Zebinix από την κανονική, μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο εμφάνισης περισσότερων επιληπτικών κρίσεων, ή μπορεί να αισθάνεστε ότι οι καρδιακοί σας παλμοί είναι ακανόνιστοι ή γρηγορότεροι. Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή πηγαίστε αμέσως στο νοσοκομείο αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου. Αυτό γίνεται προκειμένου ο γιατρός να μάθει τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zebinix

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο, πάρτε το μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε κανονικά. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zebinix

Μην σταματήσετε ξαφνικά να παίρνετε τα δισκία. Εάν κάνετε κάτι τέτοιο, κινδυνεύετε να πάθετε περισσότερες κρίσεις. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο διάστημα θα πρέπει να παίρνετε το Zebinix. Σε περίπτωση που ο γιατρός σας αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας με το Zebinix, η δόση σας κατά κανόνα θα μειωθεί σταδιακά. Είναι σημαντικό να ολοκληρωθεί η θεραπεία σας όπως σας συμβούλευσε ο γιατρός σας ειδάλλως τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επιδεινωθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Εάν σας παρουσιαστούν σταματήστε να παίρνετε το Zebinix και ενημερώστε κάποιο γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως σε κάποιο νοσοκομείο, καθώς ενδέχεται να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος ή/και των βλεννογόνων, εξάνθημα, προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής, διόγκωση των χειλέων, του προσώπου, των βλεφάρων, του φάρυγγα ή της γλώσσας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 ανθρώπους) είναι: Ζάλη ή νύστα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 ανθρώπους) είναι:

- Αστάθεια ή αίσθημα περιστροφής ή επίπλευσης
- Ναυτία ή έμετος
- Πονοκέφαλος
- Διάρροια
- Διπλή ή θολή όραση
- Δυσκολία συγκέντρωσης
- Αίσθημα χαμηλής ενέργειας ή κούρασης
- Δόνηση
- Δερματικό εξάνθημα
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν ότι έχετε χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα σας
- Μειωμένη όρεξη
- Δυσκολία ύπνου
- Δυσκολία στο συντονισμό κινήσεων (αταξία)
- Αύξηση του σωματικού βάρους.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 100 ανθρώπους) είναι:

- Αδεξιότητα
- Αλλεργία
- Δυσκοιλιότητα
- Κρίσεις
- Υπολειπургικός θυρεοειδής αδένας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μειωμένα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς (όπως φαίνονται στις αναλύσεις αίματος), δυσανεξία στο ψύχος, μεγαλογλωσσία, λεπτά και εύθραυστα νύχια ή μαλλιά και χαμηλή θερμοκρασία σώματος.
- Ηπατικά προβλήματα (όπως αυξημένα ηπατικά ένζυμα)

- Υψηλή αρτηριακή πίεση ή σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση ή πτώση της αρτηριακής πίεσης όταν ο ασθενής σηκώνεται όρθιος
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν ότι έχετε χαμηλά επίπεδα αλάτων (συμπεριλαμβανομένου του χλωρίου) στο αίμα σας ή μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Αφυδάτωση
- Αλλαγές στην κίνηση των οφθαλμών, θολή όραση ή ερυθρός οφθαλμός
- Πτώσεις
- Θερμικό έγκαυμα
- Φτώχη μνήμη ή τάση να ξεχνάτε
- Κλάμα, αίσθημα κατάθλιψης, νευρικότητας ή σύγχυσης, απώλεια ενδιαφέροντος ή συναισθήματος
- Ανικανότητα να μιλήσετε ή να γράψετε ή να καταλάβετε τη γλώσσα (προφορική ή γραπτή)
- Ταραχή
- Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας
- Ευερεθιστότητα
- Μεταβολές στη διάθεση ή ψευδαισθήσεις
- Δυσκολία στην ομιλία
- Ρινορραγία
- Θωρακικός πόνος
- Μυρμήγκιασμα και/ή αιμοδία σε οποιοδήποτε σημείο του σώματός σας
- Ημικρανία
- Αίσθηση καύσου
- Μη φυσιολογική αίσθηση της αφής
- Διαταραχές στην αίσθηση της όσφρησης
- Εμβοές
- Προβλήματα ακοής
- Διόγκωση στα άνω και κάτω άκρα
- Καύσος στομάχου, στομαχική διαταραχή, κοιλιακό άλγος, κοιλιακός μετεωρισμός και δυσφορία ή ξηροστομία
- Σκουρόχρωμα κόπρανα
- Φλεγμονή των ούλων ή οδονταλγία
- Εφίδρωση ή ξηροδερμία
- Κνησμός
- Αλλαγές στα το δέρμα (π.χ. ερυθρό δέρμα)
- Απώλεια μαλλιών
- Ουρολοίμωξη
- Γενική αδυναμία, αδιαθεσία ή ρίγη
- Απώλεια βάρους
- Μυαλγία, πόνος στα άκρα, μυϊκή αδυναμία
- Διαταραχή του μεταβολισμού των οστών
- Αυξημένες οστικές πρωτεΐνες
- Έξαψη, κρύα άκρα
- Βραδύτερος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός
- Αίσθηση εξαιρετικής νύστας
- Καταστολή
- Νευρολογική κινητική διαταραχή όπου οι μύες σας συσπώνται προκαλώντας συστροφή και επαναλαμβανόμενες κινήσεις ή μη φυσιολογικές στάσεις του σώματος. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν τρόμο, άλγος, κράμπες.
- Τοξικότητα φαρμάκου
- Άγχος.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

- Μείωση των αιμοπεταλίων γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή δημιουργίας μολώπων
- Έντονος πόνος στη μέση και το στομάχι (που προκαλείται από φλεγμονή του παγκρέατος)
- Μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων γεγονός που κάνει πιο πιθανές τις λοιμώξεις.
- Κοκκινωπές κηλίδες που μοιάζουν με στόχο ή κυκλικές πλάκες, συχνά με φουσκάλες στο κέντρο τους, στον κορμό, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια, κόκκινα και πρησμένα μάτια, των οποίων μπορεί να προηγηθεί πυρετός ή/και συμπτώματα γρίπης (σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Αρχικά συμπτώματα γρίπης, εξάνθημα του προσώπου, έπειτα εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, αιματικές ανωμαλίες (ηωσινοφιλία), διογκωμένοι λεμφαδένες και συμμετοχή άλλων σωματικών οργάνων (αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, η οποία είναι επίσης γνωστή ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο).
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί διόγκωση του προσώπου, του φάρυγγα, των χεριών, των ποδιών, των αστραγάλων ή του κάτω μέρους των κνημών.
- Κνίδωση (δερματικό εξάνθημα με φαγούρα).
- Λήθαργος, σύγχυση, ακούσιες συσπάσεις των μυών ή σημαντική επιδείνωση των σπασμών (πιθανά συμπτώματα χαμηλών επιπέδων νατρίου στο αίμα λόγω ακατάλληλης έκκρισης της ορμόνης ADH).

Η χρήση του Zebinix σχετίζεται με μια ανωμαλία στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) η οποία ονομάζεται αύξηση στο διάστημα PR. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτή την ανωμαλία του ΗΚΓ (π.χ. λιποθυμία και επιβράδυνση του καρδιακού παλμού) ενδέχεται να συμβούν.

Έχουν αναφερθεί παθήσεις των οστών συμπεριλαμβανομένων οστεοπενίας και οστεοπόρωσης (λέπτυνση των οστών) και κατάγματα σχετιζόμενα με αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως καρβαμαζεπίνη και οξυκαρβαζεπίνη. Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν λαμβάνετε μακροχρόνια αντιεπιληπτική θεραπεία, έχετε ιστορικό οστεοπόρωσης ή λαμβάνετε στεροειδή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω **του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zebinix

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη, τη φιάλη και το κουτί μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και πληροφορίες

Τι περιέχει το Zebinix

- Η δραστική ουσία είναι η οξική εσλικαρβαζεπίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 600 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι ποβιδόνη Κ29/32, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη και μαγνήσιο στεατικό.

Εμφάνιση του Zebinix και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Zebinix 600 mg είναι λευκά και επιμήκη. Τα δισκία έχουν εγχάραξη «ESL 600» στη μια πλευρά και μια διαχωριστική γραμμή στην άλλη πλευρά, με μήκος 17,3 mm. Το δισκίο μπορεί να διαχωρισθεί σε δύο ίσες δόσεις.

Τα δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες σε χαρτόκουτα που περιέχουν 30 ή 60 δισκία, και σε φιάλες HDPE με πώματα ασφαλείας για παιδιά σε χαρτόκουτα που περιέχουν 90 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Πορτογαλία

Τηλέφωνο: +351 22 986 61 00

Φαξ: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

България

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

Тел.: + 351 22 986 61 00

(Португалия)

Magyarország

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

Česká republika

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

Malta

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB

Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Deutschland

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB

Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Tel: +351 22 986 61 00

(Portugal)

Österreich

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zebinix 800 mg δισκία Οξική εσλικαρβαζεπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zebinix και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zebinix
3. Πώς να πάρετε το Zebinix
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zebinix
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zebinix και ποια είναι η χρήση του

Το Zebinix περιέχει τη δραστική ουσία οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Το Zebinix ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας, μιας κατάστασης όπου κάποιο άτομο εμφανίζει επαναλαμβανόμενες κρίσεις ή σπασμούς.

Το Zebinix χρησιμοποιείται:

- Μόνο του (μονοθεραπεία) σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία
- Με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (συμπληρωματική θεραπεία) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών που παρουσιάζουν κρίσεις οι οποίες επηρεάζουν ένα τμήμα του εγκεφάλου (εστιακή κρίση). Οι κρίσεις ενδέχεται ή όχι να ακολουθούνται από μια κρίση που επηρεάζει όλο τον εγκέφαλο (δευτερογενής γενίκευση).

Το Zebinix σας έχει δοθεί από το γιατρό σας προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των κρίσεών σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zebinix

Μην πάρετε το Zebinix:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην οξική εσλικαρβαζεπίνη ή σε άλλα παράγωγα καρβοξαμίδης (π.χ. καρβαμαζεπίνη ή οξικαρβαζεπίνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που πάσχετε από κάποιο τύπο διαταραχής του καρδιακού ρυθμού (κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Zebinix

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας:

- εάν έχετε φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος ή/και των βλεννογόνων, εξάνθημα, προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής, διόγκωση των χειλέων, του προσώπου, των βλεφάρων, του φάρυγγα ή της γλώσσας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης.
- εάν πάσχετε από σύγχυση, επιδείνωση των κρίσεων, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, που μπορεί να αποτελούν σημεία χαμηλών επιπέδων αλάτων στο αίμα

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας:

- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση σας. Το Zebinix δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Το Zebinix δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει μια ανωμαλία στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) που αποκαλείται αυξημένο διάστημα PR. Εάν δεν είστε βέβαιοι εάν τα φάρμακα που παίρνετε μπορεί να έχουν αυτή την επίδραση, συζητήστε το με το γιατρό σας.
- εάν πάσχετε από μια καρδιακή νόσο όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή προσβολή, ή διαταραχή καρδιακού ρυθμού.
- εάν πάσχετε από κρίσεις οι οποίες ξεκινούν με εκτεταμένη ηλεκτρική εκκένωση η οποία περιλαμβάνει και τις δύο πλευρές του εγκεφάλου

Ένας μικρός αριθμός ατόμων που ελάμβαναν αντιεπιληπτικά είχαν σκέψεις πρόκλησης βλάβης ή θανάτου στον εαυτό τους. Εάν οποιαδήποτε στιγμή έχετε παρόμοιες σκέψεις, κατά τη λήψη του Zebinix, επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας.

Το Zebinix ενδέχεται να σας προκαλέσει ζάλη ή/και υπνηλία, ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας. Προσέξτε ιδιαίτερα κατά τη λήψη του Zebinix ώστε να αποφεύγετε τυχαίους τραυματισμούς όπως πτώσεις.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Zebinix:

Σοβαρές και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το Zebinix.

Αν αναπτύξετε σοβαρό εξάνθημα ή άλλα δερματικά συμπτώματα (βλ. Παράγραφο 4), σταματήστε να παίρνετε το Zebinix και επικοινωνήστε με τον ιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως.

Σε ασθενείς κινεζικής Χαν ή Ταϊλανδικής προέλευσης ο κίνδυνος σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που σχετίζεται με την καρβαμαζεπίνη ή με χημικά συγγενείς ενώσεις μπορεί να προβλεφθεί με έλεγχο δείγματος αίματος των ασθενών αυτών. Ο γιατρός σας θα πρέπει να είναι σε θέση να σας συμβουλέψει εάν είναι απαραίτητη εξέταση αίματος πριν τη λήψη Zebinix.

Παιδιά

Το Zebinix δεν πρέπει να δίνεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Άλλα φάρμακα και Zebinix

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό γίνεται σε περίπτωση που οποιοδήποτε από αυτά αλληλεπιδρά με τον τρόπο δράσης του Zebinix ή σε περίπτωση που το Zebinix παρεμποδίζει τις επιδράσεις τους.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε:

- φαινυτοΐνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) καθώς η δόση σας ενδέχεται να χρειαστεί ρύθμιση.
- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) καθώς η δόση σας μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί ενώ οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες του

Zebinix ενδέχεται να παρουσιαστούν σε υψηλότερη συχνότητα: διπλωπία, μη φυσιολογικός συντονισμός και ζάλη.

- ορμονικά αντισυλληπτικά (όπως αντισυλληπτικά χάπια) δεδομένου ότι το Zebinix μπορεί να τα κάνει λιγότερο αποτελεσματικά.
- σιμβαστατίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης), καθώς η δόση σας μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί.
- ροσουβαστατίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης.
- το αντιπηκτικό βαρφαρίνη.
- τα αντικαταθλιπτικά που λέγονται αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς MAO).
- μην παίρνετε οξκαρβαζεπίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) με το Zebinix, καθώς δεν είναι γνωστό εάν είναι ασφαλές να παίρνετε αυτά τα φάρμακα μαζί.

Βλέπε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» για συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη.

Κύηση και θηλασμός

Δεν συνιστάται να παίρνετε το Zebinix εάν είστε έγκυος, καθώς οι επιδράσεις του Zebinix στην κύηση και το αγέννητο μωρό δεν είναι γνωστές.

Αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε την αντισύλληψη και πριν μείνετε έγκυος. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στις εγκύους. Η έρευνα έχει δείξει αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών και νευροαναπτυξιακών προβλημάτων (προβλήματα με την ανάπτυξη του εγκεφάλου) σε παιδιά γυναικών που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα, ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα περισσότερα από ένα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Αν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας πριν το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Η διακοπή του φαρμάκου σας χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας θα μπορούσε να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνες για εσάς και το αγέννητο παιδί σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Αν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν σχεδιάζετε μια εγκυμοσύνη, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zebinix. Το Zebinix μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης των ορμονικών αντισυλληπτικών, όπως το αντισυλληπτικό χάπι, και να τα κάνει λιγότερο αποτελεσματικά στην πρόληψη της εγκυμοσύνης. Επομένως συνιστάται να χρησιμοποιείτε άλλες μορφές ασφαλούς και αποτελεσματικής αντισύλληψης, όταν παίρνετε το Zebinix. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας την πιο κατάλληλη μορφή αντισύλληψης που μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ενώ παίρνετε το Zebinix. Αν η θεραπεία με το Zebinix διακοπεί, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη έως το τέλος του τρέχοντος κύκλου της εμμήνου ρύσης σας.

Αν παίρνετε το Zebinix κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το μωρό σας διατρέχει επίσης κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών προβλημάτων αμέσως μετά τον τοκετό. Ο γιατρός σας μπορεί να δώσει σε εσάς και το μωρό σας ένα φάρμακο για να τα αποτρέψει από το να συμβούν.

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε το Zebinix. Δεν είναι γνωστό αν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zebinix ενδέχεται να σας προκαλέσει ζάλη, υπνηλία και να επηρεάσει την όρασή σας, ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας. Εάν σας συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγήσετε ή μην χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Zebinix

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενήλικες

Δόση όταν ξεκινάτε τη θεραπεία

Δόση 400 mg άπαξ ημερησίως για μία ή δύο εβδομάδες, προτού αυξηθεί στη δόση συντήρησης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα σας δοθεί αυτή η δόση για μία ή δύο εβδομάδες.

Δόση συντήρησης

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 800 mg άπαξ ημερησίως.

Ανάλογα με τον τρόπο που αντιδράτε στο Zebinix, η δόση σας ενδέχεται να αυξηθεί στα 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Αν παίρνετε το Zebinix μόνο του, ο γιατρός σας ενδέχεται να θεωρήσει ότι μπορείτε να ωφεληθείτε από μια δόση των 1.600 mg άπαξ ημερησίως.

Ασθενείς με νεφρικά προβλήματα

Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα κατά κανόνα θα σας δοθεί χαμηλότερη δόση του Zebinix. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς. Το Zebinix δεν συνιστάται εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Αν είστε ηλικιωμένοι και παίρνετε το Zebinix μόνο του, η δόση των 1.600 mg δεν αποτελεί κατάλληλη δόση για εσάς.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Δόση όταν ξεκινάτε τη θεραπεία

Η δόση έναρξης είναι 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα για μία ή δύο εβδομάδες, προτού αυξηθεί στη δόση συντήρησης.

Δόση συντήρησης

Ανάλογα με την ανταπόκριση στο Zebinix, η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους, ανά διαστήματα μίας ή δύο εβδομάδων, έως και τα 30 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Η μέγιστη δόση είναι 1.200 mg μία φορά την ημέρα.

Παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 60 kg

Τα παιδιά με σωματικό βάρος 60 kg και πάνω θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια δόση με τους ενήλικες.

Μια άλλη μορφή αυτού του φαρμάκου, όπως το πόσιμο εναιώρημα, μπορεί να είναι καταλληλότερη για τα παιδιά. Ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μέθοδος και οδός χορήγησης

Το Zebinix είναι για χρήση από το στόμα.

Να καταπίνετε το δισκίο με ένα ποτήρι νερό.

Τα δισκία Zebinix μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Αν δυσκολεύεστε να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, μπορείτε να θρυμματίσετε το δισκίο, να το προσθέσετε σε μια μικρή ποσότητα νερού ή πολτού μήλου και να πάρετε αμέσως όλη τη δόση.

Το δισκίο μπορεί να διαχωρισθεί σε δύο ίσες δόσεις.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zebinix από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Zebinix από την κανονική, μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο εμφάνισης περισσότερων επιληπτικών κρίσεων, ή μπορεί να αισθάνεστε ότι οι καρδιακοί σας παλμοί είναι ακανόνιστοι ή γρηγορότεροι. Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή πηγαίστε αμέσως στο νοσοκομείο αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου. Αυτό γίνεται προκειμένου ο γιατρός να μάθει τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zebinix

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο, πάρτε το μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε κανονικά. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zebinix

Μην σταματήσετε ξαφνικά να παίρνετε τα δισκία. Εάν κάνετε κάτι τέτοιο, κινδυνεύετε να πάθετε περισσότερες κρίσεις. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο διάστημα θα πρέπει να παίρνετε το Zebinix. Σε περίπτωση που ο γιατρός σας αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας με το Zebinix, η δόση σας κατά κανόνα θα μειωθεί σταδιακά. Είναι σημαντικό να ολοκληρωθεί η θεραπεία σας όπως σας συμβούλευσε ο γιατρός σας ειδάλως τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επιδεινωθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Εάν σας παρουσιαστούν σταματήστε να παίρνετε το Zebinix και ενημερώστε κάποιο γιατρό ή πηγαίστε αμέσως σε κάποιο νοσοκομείο, καθώς ενδέχεται να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος ή/και των βλεννογόνων, εξάνθημα, προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής, διόγκωση των χειλέων, του προσώπου, των βλεφάρων, του φάρυγγα ή της γλώσσας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 ανθρώπους) είναι:
Ζάλη ή νύστα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 ανθρώπους) είναι:

- Αστάθεια ή αίσθημα περιστροφής ή επίπλευσης
- Ναυτία ή έμετος
- Πονοκέφαλος
- Διάρροια
- Διπλή ή θολή όραση
- Δυσκολία συγκέντρωσης
- Αίσθημα χαμηλής ενέργειας ή κούρασης
- Δόνηση
- Δερματικό εξάνθημα
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν ότι έχετε χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα σας
- Μειωμένη όρεξη
- Δυσκολία ύπνου
- Δυσκολία στο συντονισμό κινήσεων (αταξία)
- Αύξηση του σωματικού βάρους.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 100 ανθρώπους) είναι:

- Αδεξιότητα
- Αλλεργία
- Δυσκοιλιότητα
- Κρίσεις
- Υπολειπургικός θυρεοειδής αδένας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μειωμένα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς (όπως φαίνονται στις αναλύσεις αίματος), δυσανεξία στο ψύχος, μεγαλογλωσσία, λεπτά και εύθραυστα νύχια ή μαλλιά και χαμηλή θερμοκρασία σώματος.
- Ηπατικά προβλήματα (όπως αυξημένα ηπατικά ένζυμα)

- Υψηλή αρτηριακή πίεση ή σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση ή πτώση της αρτηριακής πίεσης όταν ο ασθενής σηκώνεται όρθιος
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν ότι έχετε χαμηλά επίπεδα αλάτων (συμπεριλαμβανομένου του χωρίου) στο αίμα σας ή μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Αφυδάτωση
- Αλλαγές στην κίνηση των οφθαλμών, θολή όραση ή ερυθρός οφθαλμός
- Πτώσεις
- Θερμικό έγκαυμα
- Φτώχη μνήμη ή τάση να ξεχνάτε
- Κλάμα, αίσθημα κατάθλιψης, νευρικότητας ή σύγχυσης, απώλεια ενδιαφέροντος ή συναισθήματος
- Ανικανότητα να μιλήσετε ή να γράψετε ή να καταλάβετε τη γλώσσα (προφορική ή γραπτή)
- Ταραχή
- Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας
- Ευερεθιστότητα
- Μεταβολές στη διάθεση ή ψευδαισθήσεις
- Δυσκολία στην ομιλία
- Ρινορραγία
- Θωρακικός πόνος
- Μυρμήγκιασμα και/ή αιμοδιά σε οποιοδήποτε σημείο του σώματός σας
- Ημικρανία
- Αίσθηση καύσου
- Μη φυσιολογική αίσθηση της αφής
- Διαταραχές στην αίσθηση της όσφρησης
- Εμβοές
- Προβλήματα ακοής
- Διόγκωση στα άνω και κάτω άκρα
- Καύσος στομάχου, στομαχική διαταραχή, κοιλιακό άλγος, κοιλιακός μετεωρισμός και δυσφορία ή ξηροστομία
- Σκουρόχρωμα κόπρανα
- Φλεγμονή των ούλων ή οδονταλγία
- Εφίδρωση ή ξηροδερμία
- Κνησμός
- Αλλαγές στα το δέρμα (π.χ. ερυθρό δέρμα)
- Απώλεια μαλλιών
- Ουρολοίμωξη
- Γενική αδυναμία, αδιαθεσία ή ρίγη
- Απώλεια βάρους Μυαλγία, πόνος στα άκρα, μυϊκή αδυναμία
- Διαταραχή του μεταβολισμού των οστών
- Αυξημένες οστικές πρωτεΐνες
- Έξαψη, κρύα άκρα
- Βραδύτερος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός
- Αίσθηση εξαιρετικής νύστας
- Καταστολή
- Νευρολογική κινητική διαταραχή όπου οι μύες σας συσπώνται προκαλώντας συστροφή και επαναλαμβανόμενες κινήσεις ή μη φυσιολογικές στάσεις του σώματος. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν τρόμο, άλγος, κράμπες.
- Τοξικότητα φαρμάκου
- Άγχος.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

- Μείωση των αιμοπεταλίων γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή δημιουργίας μολώπων

- Έντονος πόνος στη μέση και το στομάχι (που προκαλείται από φλεγμονή του παγκρέατος)
- Μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων γεγονός που κάνει πιο πιθανές τις λοιμώξεις.
- Κοκκινωπές κηλίδες που μοιάζουν με στόχο ή κυκλικές πλάκες, συχνά με φουσκάλες στο κέντρο τους, στον κορμό, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια, κόκκινα και πρησμένα μάτια, των οποίων μπορεί να προηγηθεί πυρετός ή/και συμπτώματα γρίπης (σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Αρχικά συμπτώματα γρίπης, εξάνθημα του προσώπου, έπειτα εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, αιματικές ανωμαλίες (ηωσινοφιλία), διογκωμένοι λεμφαδένες και συμμετοχή άλλων σωματικών οργάνων (αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, η οποία είναι επίσης γνωστή ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο).
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί διόγκωση του προσώπου, του φάρυγγα, των χεριών, των ποδιών, των αστραγάλων ή του κάτω μέρους των κνημών.
- Κνίδωση (δερματικό εξάνθημα με φαγούρα).
- Λήθαργος, σύγχυση, ακούσιες συσπάσεις των μυών ή σημαντική επιδείνωση των σπασμών (πιθανά συμπτώματα χαμηλών επιπέδων νατρίου στο αίμα λόγω ακατάλληλης έκκρισης της ορμόνης ADH).

Η χρήση του Zebinix σχετίζεται με μια ανωμαλία στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) η οποία ονομάζεται αύξηση στο διάστημα PR. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτή την ανωμαλία του ΗΚΓ (π.χ. λιποθυμία και επιβράδυνση του καρδιακού παλμού) ενδέχεται να συμβούν.

Έχουν αναφερθεί παθήσεις των οστών συμπεριλαμβανομένων οστεοπενίας και οστεοπόρωσης (λέπτυνση των οστών) και κατάγματα σχετιζόμενα με αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως καρβαμαζεπίνη και οξυκαρβαζεπίνη. Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν λαμβάνετε μακροχρόνια αντιεπιληπτική θεραπεία, έχετε ιστορικό οστεοπόρωσης ή λαμβάνετε στεροειδή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zebinix

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη, τη φιάλη και το κουτί μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και πληροφορίες

Τι περιέχει το Zebinix

- Η δραστική ουσία είναι η οξική εσλικαρβαζεπίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.

- Τα άλλα συστατικά είναι ποβιδόνη K29/32, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη και μαγνήσιο στεατικό.

Εμφάνιση του Zebinix και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Zebinix 800 mg είναι λευκά και επιμήκη. Τα δισκία έχουν εγχάραξη «ESL 800» στη μια πλευρά και μια διαχωριστική γραμμή στην άλλη πλευρά, με μήκος 19 mm. Το δισκίο μπορεί να διαχωρισθεί σε δύο ίσες δόσεις.

Τα δισκία συσκευάζονται σε κυβέλες σε χαρτόκουτα που περιέχουν 20, 30, 60 ή 90 δισκία ή σε πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 180 (2x90) δισκία, και σε φιάλες HDPE με πόματα ασφαλείας για παιδιά σε χαρτόκουτα που περιέχουν 90 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Πορτογαλία

Τηλέφωνο: +351 22 986 61 00

Φαξ: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zebinix 50 mg/ml δισκία πόσιμο εναιώρημα Οξική εσλικαρβαζεπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Zebinix και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zebinix
3. Πώς να πάρετε το Zebinix
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zebinix
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zebinix και ποια είναι η χρήση του

Το Zebinix περιέχει τη δραστική ουσία οξική εσλικαρβαζεπίνη.

Το Zebinix ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας, μιας κατάστασης όπου κάποιο άτομο εμφανίζει επαναλαμβανόμενες κρίσεις ή σπασμούς.

Το Zebinix χρησιμοποιείται:

- Μόνο του (μονοθεραπεία) σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία
- Με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (συμπληρωματική θεραπεία) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών που παρουσιάζουν κρίσεις οι οποίες επηρεάζουν ένα τμήμα του εγκεφάλου (εστιακή κρίση). Οι κρίσεις ενδέχεται ή όχι να ακολουθούνται από μια κρίση που επηρεάζει όλο τον εγκέφαλο (δευτερογενής γενίκευση)

Το Zebinix σας έχει δοθεί από το γιατρό σας προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των κρίσεών σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zebinix

Μην πάρετε το Zebinix:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην οξική εσλικαρβαζεπίνη ή σε άλλα παράγωγα καρβοξαμίδης (π.χ. καρβαμαζεπίνη ή οξικαρβαζεπίνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που πάσχετε από κάποιο τύπο διαταραχής του καρδιακού ρυθμού (κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Zebinix

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας:

- εάν έχετε φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος ή/και των βλεννογόνων, εξάνθημα, προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής, διόγκωση των χειλέων, του προσώπου, των βλεφάρων, του φάρυγγα ή της γλώσσας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης.
- εάν πάσχετε από σύγχυση, επιδείνωση των κρίσεων, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, που μπορεί να αποτελούν σημεία χαμηλών επιπέδων αλάτων στο αίμα

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας:

- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση σας. Το Zebinix δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Το Zebinix δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει μια ανωμαλία στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) που αποκαλείται αυξημένο διάστημα PR. Εάν δεν είστε βέβαιοι εάν τα φάρμακα που παίρνετε μπορεί να έχουν αυτή την επίδραση, συζητήστε το με το γιατρό σας.
- εάν πάσχετε από μια καρδιακή νόσο όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή προσβολή, ή διαταραχή καρδιακού ρυθμού.
- εάν πάσχετε από κρίσεις οι οποίες ξεκινούν με εκτεταμένη ηλεκτρική εκκένωση η οποία περιλαμβάνει και τις δύο πλευρές του εγκεφάλου

Ένας μικρός αριθμός ατόμων που ελάμβαναν αντιεπιληπτικά είχαν σκέψεις πρόκλησης βλάβης ή θανάτου στον εαυτό τους. Εάν οποιαδήποτε στιγμή έχετε παρόμοιες σκέψεις, κατά τη λήψη του Zebinix, επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας.

Το Zebinix ενδέχεται να σας προκαλέσει ζάλη ή/και υπνηλία, ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας. Προσέξτε ιδιαίτερα κατά τη λήψη του Zebinix ώστε να αποφεύγετε τυχαίους τραυματισμούς όπως πτώσεις.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Zebinix:

Σοβαρές και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson/της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το Zebinix.

Αν αναπτύξετε σοβαρό εξάνθημα ή άλλα δερματικά συμπτώματα (βλ. Παράγραφο 4), σταματήστε να παίρνετε το Zebinix και επικοινωνήστε με τον ιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως.

Σε ασθενείς κινεζικής Χαν ή Ταϊλανδικής προέλευσης ο κίνδυνος σοβαρών δερματικών αντιδράσεων που σχετίζεται με την καρβαμαζεπίνη ή με χημικά συγγενείς ενώσεις μπορεί να προβλεφθεί με έλεγχο δείγματος αίματος των ασθενών αυτών. Ο γιατρός σας θα πρέπει να είναι σε θέση να σας συμβουλέψει εάν είναι απαραίτητη εξέταση αίματος πριν τη λήψη Zebinix.

Παιδιά

Το Zebinix δεν πρέπει να δίνεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Άλλα φάρμακα και Zebinix

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό γίνεται σε περίπτωση που οποιοδήποτε από αυτά αλληλεπιδρά με τον τρόπο δράσης του Zebinix ή σε περίπτωση που το Zebinix παρεμποδίζει τις επιδράσεις τους.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε:

- φαινοτοΐνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) καθώς η δόση σας ενδέχεται να χρειαστεί ρύθμιση.

- καρβαμαζεπίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) καθώς η δόση σας μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί ενώ οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες του Zebinix ενδέχεται να παρουσιαστούν σε υψηλότερη συχνότητα: διπλωπία, μη φυσιολογικός συντονισμός και ζάλη.
- ορμονικά αντισυλληπτικά (όπως αντισυλληπτικά χάπια) δεδομένου ότι το Zebinix μπορεί να τα κάνει λιγότερο αποτελεσματικά.
- σιμβαστατίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης), καθώς η δόση σας μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί.
- ροσουβαστατίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης.
- το αντιπηκτικό βαρφαρίνη.
- τα αντικαταθλιπτικά που λέγονται αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς MAO).
- μην παίρνετε οξκαρβαζεπίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας) με το Zebinix, καθώς δεν είναι γνωστό εάν είναι ασφαλές να παίρνετε αυτά τα φάρμακα μαζί.

Βλέπε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» για συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη.

Κύηση και θηλασμός

Δεν συνιστάται να παίρνετε το Zebinix εάν είστε έγκυος, καθώς οι επιδράσεις του Zebinix στην κύηση και το αγέννητο μωρό δεν είναι γνωστές.

Αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε την αντισύλληψη και πριν μείνετε έγκυος. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της οξικής εσλικαρβαζεπίνης στις εγκύους. Η έρευνα έχει δείξει αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών και νευροαναπτυξιακών προβλημάτων (προβλήματα με την ανάπτυξη του εγκεφάλου) σε παιδιά γυναικών που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα, ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα περισσότερα από ένα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Αν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας πριν το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Η διακοπή του φαρμάκου σας χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας θα μπορούσε να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνες για εσάς και το αγέννητο παιδί σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Αν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν σχεδιάζετε μια εγκυμοσύνη, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zebinix. Το Zebinix μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης των ορμονικών αντισυλληπτικών, όπως το αντισυλληπτικό χάπι, και να τα κάνει λιγότερο αποτελεσματικά στην πρόληψη της εγκυμοσύνης. Επομένως συνιστάται να χρησιμοποιείτε άλλες μορφές ασφαλούς και αποτελεσματικής αντισύλληψης, όταν παίρνετε το Zebinix. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας την πιο κατάλληλη μορφή αντισύλληψης που μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ενώ παίρνετε το Zebinix. Αν η θεραπεία με το Zebinix διακοπεί, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη έως το τέλος του τρέχοντος κύκλου της εμμήνου ρύσης σας.

Αν παίρνετε το Zebinix κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το μωρό σας διατρέχει επίσης κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών προβλημάτων αμέσως μετά τον τοκετό. Ο γιατρός σας μπορεί να δώσει σε εσάς και το μωρό σας ένα φάρμακο για να τα αποτρέψει από το να συμβούν.

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε το Zebinix. Δεν είναι γνωστό αν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zebinix ενδέχεται να σας προκαλέσει ζάλη, υπνηλία και να επηρεάσει την όρασή σας, ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας. Εάν σας συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγήσετε ή μην χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Zebinix περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218) και θειώδη

Το πόσιμο εναιώρημα του Zebinix περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218) και θειώδη, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες) και μπορεί σπανίως να προκαλέσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και βρογχόσπασμο.

3. Πώς να πάρετε το Zebinix

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενήλικες

Δόση όταν ξεκινάτε τη θεραπεία

Δόση 400 mg άπαξ ημερησίως για μία ή δύο εβδομάδες, προτού αυξηθεί στη δόση συντήρησης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα σας δοθεί αυτή η δόση για μία ή δύο εβδομάδες.

Δόση συντήρησης

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 800 mg άπαξ ημερησίως.

Ανάλογα με τον τρόπο που αντιδράτε στο Zebinix, η δόση σας ενδέχεται να αυξηθεί στα 1.200 mg άπαξ ημερησίως. Αν παίρνετε το Zebinix μόνο του, ο γιατρός σας ενδέχεται να θεωρήσει ότι μπορείτε να ωφεληθείτε από μια δόση των 1.600 mg άπαξ ημερησίως.

Ασθενείς με νεφρικά προβλήματα

Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα κατά κανόνα θα σας δοθεί χαμηλότερη δόση του Zebinix. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς. Το Zebinix δεν συνιστάται εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Αν είστε ηλικιωμένοι και παίρνετε το Zebinix μόνο του, η δόση των 1.600 mg δεν αποτελεί κατάλληλη δόση για εσάς.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών

Δόση όταν ξεκινάτε τη θεραπεία

Η δόση έναρξης είναι 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα για μία ή δύο εβδομάδες, προτού αυξηθεί στη δόση συντήρησης.

Δόση συντήρησης

Ανάλογα με την ανταπόκριση στο Zebinix, η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 10 mg ανά κιλό σωματικού βάρους, ανά διαστήματα μίας ή δύο εβδομάδων, έως και τα 30 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Η μέγιστη δόση είναι 1.200 mg μία φορά την ημέρα.

Παιδιά με σωματικό βάρος ≥ 60 kg

Τα παιδιά με σωματικό βάρος 60 kg και πάνω θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια δόση με τους ενήλικες.

Μια άλλη μορφή αυτού του φαρμάκου, όπως το πόσιμο εναιώρημα, μπορεί να είναι καταλληλότερη για τα παιδιά. Ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μέθοδος και οδός χορήγησης

Το Zebinix είναι για χρήση από το στόμα.

Το πόσιμο εναιώρημα Zebinix μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

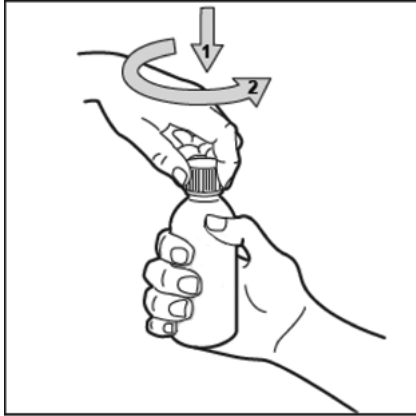
Ανακινήστε καλά πριν από τη χρήση.

Να χρησιμοποιείτε πάντοτε την παρεχόμενη σύριγγα για τη λήψη του φαρμάκου σας.

Οδηγίες χρήσης:

Βήμα 1. Αφαιρέστε τη φιάλη, τη σύριγγα στοματικής χρήσης και τον προσαρμογέα φιάλης από το κουτί

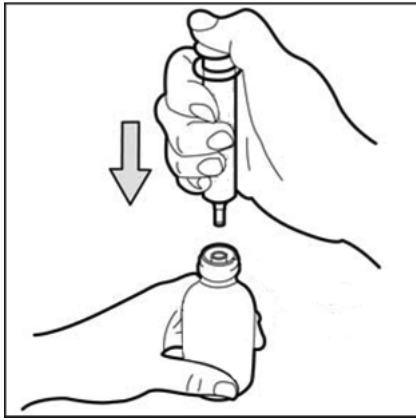
Βήμα 2. Ανακινήστε τη φιάλη για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα και αφαιρέστε το πόμα ασφαλείας για τα παιδιά πιέζοντάς το προς τα κάτω και στρέφοντάς το προς τα αριστερά.



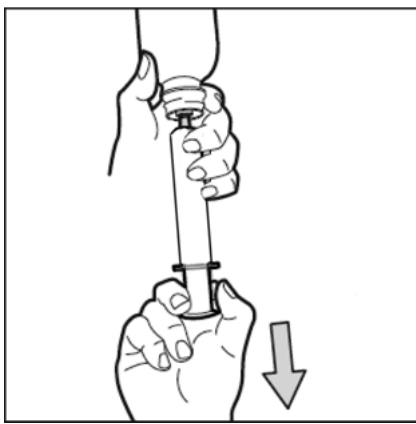
Βήμα 3. Εισαγάγετε τον προσαρμογέα φιάλης στο άνοιγμα του λαιμού της φιάλης. Μπορεί να χρειαστεί να εφαρμόσετε κάποια πίεση για να το εισαγάγετε με ασφάλεια. Αφού εισαχθεί, ο προσαρμογέας φιάλης δεν πρέπει να αφαιρεθεί από τη φιάλη. Η φιάλη μπορεί να κλείσει με το πόμα ενώ ο προσαρμογέας φιάλης παραμένει στη θέση του.



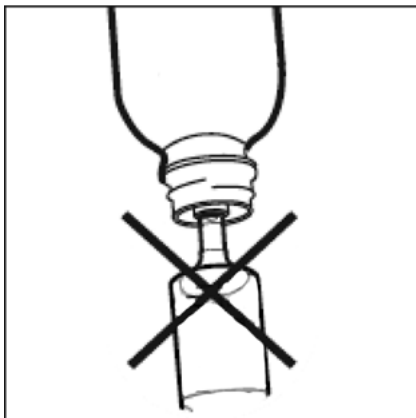
Βήμα 4. Για να διευκολύνετε τη διαδικασία, θα πρέπει να σημειώσετε τον επιθυμητό όγκο στη σύριγγα μετακινώντας το έμβολο. Εισαγάγετε το άκρο της σύριγγας στοματικής χρήσης στο άνοιγμα του προσαρμογέα φιάλης, διατηρώντας τη φιάλη σε όρθια θέση. Πιέστε το έμβολο μέχρι το τέρμα της διαδρομής του. Αυτό θα δημιουργήσει πίεση μέσα στη φιάλη, η οποία θα βοηθήσει στην έξοδο της δόσης του εναιωρήματος από τη φιάλη προς τη σύριγγα στοματικής χρήσης.



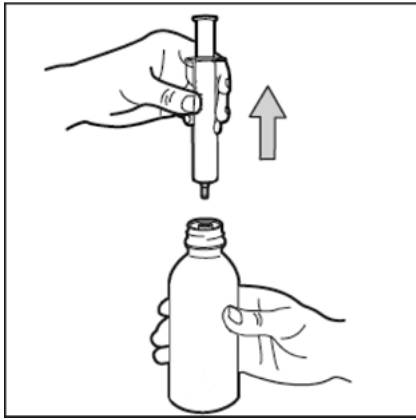
Βήμα 5: Κρατήστε τη σύριγγα στοματικής χρήσης στη θέση της και αναποδογυρίστε τη φιάλη. Τραβήξτε απαλά το έμβολο της σύριγγας στοματικής χρήσης έως τον επιθυμητό όγκο.



Βήμα 6: Αν δείτε τυχόν φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα στοματικής χρήσης, πιέστε το έμβολο προς τα επάνω όσο χρειάζεται για να απομακρύνετε τυχόν μεγάλες φυσαλίδες αέρα. Τραβήξτε ξανά απαλά το έμβολο προς τα κάτω έως τη δόση που σας συνταγογράφησε ο γιατρός σας.



Βήμα 7. Επαναφέρετε τη φιάλη σε όρθια θέση και αφαιρέστε ολόκληρη τη σύριγγα στοματικής χρήσης από τη φιάλη. Προσέχετε ώστε να μην πιέσετε το έμβολο προς τα κάτω ενώ αφαιρείτε τη σύριγγα στοματικής χρήσης από τη φιάλη.



Βήμα 8. Επανατοποθετήστε το πόμα στη φιάλη στρέφοντάς το προς τα δεξιά.



Βήμα 9. Τοποθετήστε τη σύριγγα στοματικής χρήσης μέσα στο στόμα, στο εσωτερικό του μάγουλου. Πιέστε αργά το έμβολο προς τα κάτω για να απελευθερώσετε το Zebinix μέσα στο στόμα.

Βήμα 10: Μετά από κάθε χρήση, ξεπλένετε την άδεια σύριγγα στοματικής χρήσης σε ένα ποτήρι με καθαρό νερό. Επαναλάβετε 3 φορές αυτήν τη διαδικασία καθαρισμού.

Φυλάσσετε μαζί τη φιάλη και τη σύριγγα στοματικής χρήσης μέσα στο χάρτινο κουτί μέχρι την επόμενη χρήση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zebinix από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Zebinix από την κανονική, μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο εμφάνισης περισσότερων επιληπτικών κρίσεων, ή μπορεί να αισθάνεστε ότι οι καρδιακοί σας παλμοί είναι ακανόνιστοι ή γρηγορότεροι. Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως στο νοσοκομείο αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου. Αυτό γίνεται προκειμένου ο γιατρός να μάθει τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zebinix

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε κανονικά. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zebinix

Μην σταματήσετε ξαφνικά να παίρνετε το πόσιμο ελαιώδη. Εάν κάνετε κάτι τέτοιο, κινδυνεύετε να πάθετε περισσότερες κρίσεις. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο διάστημα θα πρέπει να παίρνετε το Zebinix. Σε περίπτωση που ο γιατρός σας αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας με το Zebinix, η δόση σας κατά κανόνα θα μειωθεί σταδιακά. Είναι σημαντικό να ολοκληρωθεί η θεραπεία σας όπως σας συμβούλευσε ο γιατρός σας ειδικά τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επιδεινωθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Εάν σας παρουσιαστούν σταματήστε να παίρνετε το Zebinix και ενημερώστε κάποιο γιατρό ή πηγαίστε αμέσως σε κάποιο νοσοκομείο, καθώς ενδέχεται να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος ή/και των βλεννογόνων, εξάνθημα, προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής, διόγκωση των χειλέων, του προσώπου, των βλεφάρων, του φάρυγγα ή της γλώσσας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 ανθρώπους) είναι:

- Ζάλη ή νύστα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 ανθρώπους) είναι:

- Αστάθεια ή αίσθημα περιστροφής ή επίπλευσης
- Ναυτία ή έμετος
- Πονοκέφαλος
- Διάρροια
- Διπλή ή θολή όραση
- Δυσκολία συγκέντρωσης
- Αίσθημα χαμηλής ενέργειας ή κούρασης
- Δόνηση
- Δερματικό εξάνθημα
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν ότι έχετε χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα σας
- Μειωμένη όρεξη
- Δυσκολία ύπνου
- Δυσκολία στο συντονισμό κινήσεων (αταξία)
- Αύξηση του σωματικού βάρους.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 100 ανθρώπους) είναι:

- Αδεξιότητα
- Αλλεργία
- Δυσκοιλιότητα
- Κρίσεις
- Υπολειπургικός θυρεοειδής αδένας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μειωμένα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς (όπως φαίνονται στις αναλύσεις αίματος), δυσανεξία στο ψύχος, μεγαλογλωσσία, λεπτά και εύθραυστα νύχια ή μαλλιά και χαμηλή θερμοκρασία σώματος.
- Ηπατικά προβλήματα (όπως αυξημένα ηπατικά ένζυμα)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση ή σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση ή πτώση της αρτηριακής πίεσης όταν ο ασθενής σηκώνεται όρθιος
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν ότι έχετε χαμηλά επίπεδα αλάτων (συμπεριλαμβανομένου του χλωρίου) στο αίμα σας ή μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Αφυδάτωση
- Αλλαγές στην κίνηση των οφθαλμών, θολή όραση ή ερυθρός οφθαλμός
- Πτώσεις
- Θερμικό έγκαυμα
- Φτωχή μνήμη ή τάση να ξεχνάτε
- Κλάμα, αίσθημα κατάθλιψης, νευρικότητας ή σύγχυσης, απώλεια ενδιαφέροντος ή συναισθήματος

- Ανικανότητα να μιλήσετε ή να γράψετε ή να καταλάβετε τη γλώσσα (προφορική ή γραπτή)
- Ταραχή
- Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας
- Ευερεθιστότητα
- Μεταβολές στη διάθεση ή ψευδαισθήσεις
- Δυσκολία στην ομιλία
- Ρινορραγία
- Θωρακικός πόνος
- Μυρμήγκιασμα και/ή αιμωδία σε οποιοδήποτε σημείο του σώματός σας
- Ημικρανία
- Αίσθηση καύσου
- Μη φυσιολογική αίσθηση της αφής
- Διαταραχές στην αίσθηση της όσφρησης
- Εμβοές
- Προβλήματα ακοής
- Διόγκωση στα άνω και κάτω άκρα
- Καύσος στομάχου, στομαχική διαταραχή, κοιλιακό άλγος, κοιλιακός μετεωρισμός και δυσφορία ή ξηροστομία
- Σκουρόχρωμα κόπρανα
- Φλεγμονή των ούλων ή οδονταλγία
- Εφίδρωση ή ξηροδερμία
- Κνησμός
- Αλλαγές στα το δέρμα (π.χ. ερυθρό δέρμα)
- Απώλεια μαλλιών
- Ουρολοίμωξη
- Γενική αδυναμία, αδιαθεσία ή ρίγη
- Απώλεια βάρους
- Μυαλγία, πόνος στα άκρα, μυϊκή αδυναμία
- Διαταραχή του μεταβολισμού των οστών
- Αυξημένες πρωτεΐνες οστών
- Έξαψη, κρύα άκρα
- Βραδύτερος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός
- Αίσθηση εξαιρετικής νύστας
- Καταστολή
- Νευρολογική κινητική διαταραχή όπου οι μύες σας συσπώνται προκαλώντας συστροφή και επαναλαμβανόμενες κινήσεις ή μη φυσιολογικές στάσεις του σώματος. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν τρόμο, άλγος, κράμπες.
- Τοξικότητα φαρμάκου
- Άγχος.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

- Μείωση των αιμοπεταλίων γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή δημιουργίας μωλώπων
- Έντονος πόνος στη μέση και το στομάχι (που προκαλείται από φλεγμονή του παγκρέατος)
- Μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων γεγονός που κάνει πιο πιθανές τις λοιμώξεις.
- Κοκκινωπές κηλίδες που μοιάζουν με στόχο ή κυκλικές πλάκες, συχνά με φουσκάλες στο κέντρο τους, στον κορμό, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια, κόκκινα και πρησμένα μάτια, των οποίων μπορεί να προηγηθεί πυρετός ή/και συμπτώματα γρίπης (σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Αρχικά συμπτώματα γρίπης, εξάνθημα του προσώπου, έπειτα εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, αιματικές ανωμαλίες (ηωσινοφιλία), διογκωμένοι λεμφαδένες και συμμετοχή άλλων σωματικών οργάνων (αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, η οποία είναι επίσης γνωστή ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο).

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί διόγκωση του προσώπου, του φάρυγγα, των χεριών, των ποδιών, των αστραγάλων ή του κάτω μέρους των κνημών.
- Κνίδωση (δερματικό εξάνθημα με φαγούρα).
- Λήθαργος, σύγχυση, ακούσιες συσπάσεις των μυών ή σημαντική επιδείνωση των σπασμών (πιθανά συμπτώματα χαμηλών επιπέδων νατρίου στο αίμα λόγω ακατάλληλης έκκρισης της ορμόνης ADH).

Η χρήση του Zebinix σχετίζεται με μια ανωμαλία στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) η οποία ονομάζεται αύξηση στο διάστημα PR. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτή την ανωμαλία του ΗΚΓ (π.χ. λιποθυμία και επιβράδυνση του καρδιακού παλμού) ενδέχεται να συμβούν.

Έχουν αναφερθεί παθήσεις των οστών συμπεριλαμβανομένων οστεοπενίας και οστεοπόρωσης (λέπτυνση των οστών) και κατάγματα σχετιζόμενα με αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως καρβαμαζεπίνη και οξυκαρβαζεπίνη. Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν λαμβάνετε μακροχρόνια αντιεπιληπτική θεραπεία, έχετε ιστορικό οστεοπόρωσης ή λαμβάνετε στεροειδή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zebinix

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη, τη φιάλη και το κουτί μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αφού ανοίξετε τη φιάλη, δεν πρέπει να τη χρησιμοποιήσετε για διάστημα μεγαλύτερο των 2 μηνών

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και πληροφορίες

Τι περιέχει το Zebinix

- Η δραστική ουσία είναι η οξική εσλικαρβαζεπίνη. Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 50 mg οξικής εσλικαρβαζεπίνης.
Τα άλλα συστατικά είναι ξανθανικό κόμμι (E415), πολυαιθυλενογλυκόλη 100 στεατική, παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218), σακχαρίνη νατριούχος (E954), τεχνητή αρτυματική ύλη φρούτων (περιέχει μαλτοδεξτρίνη, προπυλενογλυκόλη, φυσικές και τεχνητές αρωματικές ύλες και κόμμι ακακίας (E414), αρτυματική ύλη κάλυψης (περιέχει προπυλενογλυκόλη, νερό και φυσικές και τεχνητές αρωματικές ύλες) και κεκαθαρισμένο ύδωρ.

Εμφάνιση του Zebinix και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Zebinix 50 mg/ml είναι ένα υπόλευκο έως λευκό πόσιμο εναιώρημα.

Το πόσιμο εναιώρημα συσκευάζεται σε φιάλες από κίτρινο γυαλί με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), οι οποίες περιέχουν 200 ml πόσιμου εναιωρήματος, μέσα σε χάρτινο κουτί. Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει μια διαβαθμισμένη σύριγγα των 10 ml από πολυπροπυλένιο με διαβαθμίσεις των 0,2 ml και έναν πιεζόμενο προσαρμογέα φιάλης από συμπολυμερή.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Πορτογαλία

Τηλέφωνο: +351 22 986 61 00

Φαξ: +351 22 986 61 99

e-mail: info@bial.com

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

България

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

Тел.: + 351 22 986 61 00

(Португалия)

Magyarország

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

Česká republika

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portogallo)

Malta

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Il-Portugall)

Danmark

Nordicinfu Care AB

Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Nederland

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

Tél/Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Deutschland

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Norge

Nordicinfu Care AB

Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Eesti

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

Tel: +351 22 986 61 00

(Portugal)

Österreich

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

Tel: + 351 22 986 61 00

(Portugal)

Ελλάδα

ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: + 30 210 668 3000

Polska

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

(Portugália)

España

Laboratorios BIAL, S.A.

Tel: + 34 91 562 41 96

Portugal

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

Tel.: + 351 22 986 61 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Παράρτημα IV

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών)
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την οξική εσλικαρβαζεπίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Σύνδρομο ομοιάζον με SIADH

Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων για το σύνδρομο SIADH ή το ομοιάζον με σύνδρομο SIADH – υπήρξαν δύο περιπτώσεις με πιθανή συσχέτιση και 13 περιπτώσεις με δυνητική αιτιολογική συσχέτιση με την ESL – η PRAC θεωρεί ότι οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να τροποποιηθούν αντιστοίχως. Η προτεινόμενη διατύπωση συνάδει με τις πληροφορίες προϊόντος άλλων παραγόντων της οικογένειας των διβενζαζεπινών, όπως η καρβαμαζεπίνη και η οξικαρβαζεπίνη.

Σχετιζόμενη με το φάρμακο ηπατική διαταραχή

Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων αναφορικά με τη σχετιζόμενη με το φάρμακο ηπατική διαταραχή, υπήρξαν έξι περιπτώσεις αυξημένης γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης οι οποίες σχετίζονταν δυνητικά με την ESL σύμφωνα με τη μέθοδο αξιολόγησης RUCAM. Τα στοιχεία για DILI πιο βαριάς μορφής, δηλ. οξεία ηπατίτιδα ή ηπατοκυτταρική βλάβη δεν ήταν επαρκή για τη στοιχειοθέτηση αιτιολογικής σχέσης. Υπήρξε μόνο μία περίπτωση DILI πιο βαριάς μορφής (οξεία ηπατίτιδα) με δηλωτική θετική υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή της χορήγησης (positive de-challenge) για την ESL (δυνητική σχέση σύμφωνα με τη μέθοδο αξιολόγησης RUCAM). Καθώς η αύξηση των τρανσαμινασών μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένη GGT, συνιστάται να χρησιμοποιηθεί στην επισήμανση ο ευρύτερος όρος «ηπατικά ένζυμα αυξημένα».

Χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων για τη χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, η PRAC συνιστά να γίνει επικαιροποίηση της διατύπωσης στην παράγραφο 4.6. Επί του παρόντος, δεν περιλαμβάνεται καμία δήλωση για το εάν η χρήση της ESL συνιστάται ή όχι κατά τη διάρκεια της κύησης. Περαιτέρω, οι παρασχεθείσες πληροφορίες θα πρέπει να τροποποιηθούν σύμφωνα με τις πληροφορίες προϊόντος άλλων ΑΕΦ, οι οποίες αναθεωρήθηκαν πρόσφατα προκειμένου να αντικατοπτρίζουν πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης, την ανάγκη αποτελεσματικής αντισύλληψης και παροχής συμβουλών στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, καθώς και τη δυνητική αλληλεπίδραση με την ορμονική αντισύλληψη, προκειμένου να παρασχεθεί ένα παρόμοιο επίπεδο πληροφόρησης.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την οξική εσλικαρβαζεπίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει οξική εσλικαρβαζεπίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.