

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEBİNİX 600 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Eslikarbazepin asetat 600 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 40.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Bir yüzü oyma 'ESL 600' baskılı ve diğer yüzü çentikli, beyaz oblong tablettir. Tablet eşit parçalara bölünebilmektedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZEBİNİX ikincil jeneralizasyonu olan veya olmayan kısmi başlangıçlı nöbetler yaşayan erişkinlerde yardımcı tedavi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ZEBİNİX mevcut antikonvülsan tedaviye ilave edilmelidir. Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 400 mg olup, bir veya iki hafta sonra günde bir kez 800 mg'a artırılmalıdır. Bireysel yanıtı dayalı olarak doz günde bir kez 1200 mg'a artırılabilir (bkz., Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. ZEBİNİX aç ya da tok karına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Renal bozukluğu olan hastaların tedavisinde dikkat gösterilmeli ve doz, kreatinin klerensine (KL_{KR}) göre aşağıdaki şekilde ayarlanmalıdır:

- $KL_{KR} >60$ mL/dak: Doz ayarlaması gerekmemektedir.

- $KL_{KR} 30-60$ mL/dak: 2 hafta boyunca gün aşırı 400 mg'lık başlangıç dozunu takiben günde bir kez 400 mg'lık doz. Ancak, bireysel yanıtlara göre doz artırılabilir.

$KL_{KR} <30$ mL/dak: Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda veriler yetersiz olduğundan kullanılması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette hepatik bozukluğu olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Eslikarbazepinin farmakokinetiği şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiş olup (bkz., Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2), bu nedenle bu hastalarda ilacın kullanımı önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

ZEBİNİX'in güvenlilik ve etkililiği 18 yaş altındaki çocuklarda henüz belirlenmemiştir. Bilgi bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş üzeri):

ZEBİNİX'in bu hastalarda kullanımı ile ilgili güvenlilik verileri kısıtlı olduğundan geriyatrik hastaların tedavisinde dikkat gösterilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, diğer karboksamid türevlerine (örn., karbamazepin, okskarbazepin) veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Bilinen ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler (AV) bloğu olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ZEBİNİX sersemlik ve somnolans gibi kaza sonucu yaralanmalarının meydana gelmesini artırabilen bazı santral sinir sistemi advers reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir.

ZEBİNİX hormonal doğum kontrolü yöntemlerinin etkililiğini azaltabilir. Bundan dolayı ZEBİNİX kullanıldığında hormonal olmayan ek doğum kontrolü yöntemleri kullanması konusunda hastaya öneride bulunulmalıdır (bkz., Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.6).

Diğer antiepileptik tıbbi ürünlerle olduğu gibi, ZEBİNİX kullanımı bırakılacaksa artmış nöbet sıklığı potansiyelini en aza indirmek üzere kademeli olarak dozun azaltılarak ilacın bırakılması önerilmektedir.

ZEBİNİX'in okskarbazepin ile eşzamanlı kullanımı, aktif metabolitlerine aşırı maruziyete yol açabileceğinden önerilmemektedir

ZEBİNİX ile tedavi sırasında eşzamanlı olarak kullanılan antiepileptik tıbbi ürünlerin bırakılması (monoterapiye geçiş) ile ilgili herhangi bir klinik deneyim mevcut değildir.

Epileptik hastalarda yapılan plasebo kontrollü ilaç ekleme (add-on) çalışmalarında ZEBİNİX ile tedavi edilen toplam popülasyonun %1.1'inde bir advers reaksiyon olarak döküntü gelişmiştir. Aşırı duyarlılık belirti ve semptomları gelişirse, ZEBİNİX bırakılmalıdır.

Eslikarbazepin asetat ile ciddi kutanöz reaksiyon vakaları bildirilmemiştir. Han Çinli ve Tayland kökenli kişilerde HLA-B*1502 alleli varlığının karbamazepin ile tedavide Stevens-Johnson sendromu (SJS) gelişimi riski ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, mümkün olduğunda Han Çinli ve Tayland kökenli gönüllüler karbamazepin veya kimyasal olarak ilişkili bileşenlerle tedaviye başlamadan önce bu allel açısından taramalıdır. Diğer etnik kökenlerde HLA-B*1502 allelinin varlığı ihmal edilebilir. HLA-B*1502 alleli beyaz popülasyonda SJS ile ilişkili değildir.

ZEBİNİX ile tedavi edilen hastaların %1'inden azında bir advers reaksiyon olarak hiponatremi bildirilmiştir. Hiponatremi çoğu vakada asemptomatiktir; ancak bazı durumlarda

nöbetlerin kötüleşmesi, konfüzyon, azalmış bilinç düzeyi benzeri klinik semptomlar da eşlik edebilir. Hiponatremi sıklığı, artan eslikarbazepin asetat dozu ile artmıştır. Hiponatremiye yol açan önceden mevcut olan renal hastalığı olan hastalarda veya kendileri hiponatremiye yol açabilen tıbbi ürünlerle (örn., diüretikler, desmopressin) eşzamanlı olarak tedavi edilen hastalarda, serum sodyum düzeyleri eslikarbazepin asetat ile tedaviden önce ve tedavi sırasında incelenmelidir. Ayrıca, hiponatremiye ilişkin klinik belirtiler ortaya çıkarsa serum sodyum düzeyleri tayin edilmelidir. Bunun dışında, rutin laboratuvar incelemeleri sırasında sodyum düzeyleri tayin edilmelidir. Klinik olarak anlamlı hiponatremi gelişirse ZEBİNİX kullanımı bırakılmalıdır.

ZEBİNİX'in birincil jeneralize nöbetler üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. Bu nedenle bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Eslikarbazepin asetat ile yapılan klinik çalışmalarda EKG'de PR aralığında uzamalar gözlenmiştir. Tıbbi durumları olan (örn., düşük tiroksin düzeyleri, kardiyak iletim anomalileri) hastalarda veya PR uzaması ile ilişkili olduğu bilinen tıbbi ürünler kullanılırken dikkat gösterilmelidir.

Renal bozukluğu olan hastaların tedavisinde dikkat gösterilmeli ve doz, kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır (bkz., Bölüm 4.2). $KL_{KR} < 30$ mL/d olan hastalarda kullanım yeterli bilgi mevcut olmadığından önerilmemektedir.

Hafif ila orta şiddette hepatik yetmezliği olan hastalarda klinik veriler sınırlı olduğundan ve şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik ve klinik veriler yetersiz olduğundan ZEBİNİX'in hafif ila orta şiddette hepatik bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılması ve şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir.

Çeşitli endikasyonlarda antiepileptik etkin maddelerle tedavi edilen hastalarda intihar düşünceleri ve davranışları bildirilmiştir. Antiepileptik tıbbi ürünlere ilişkin randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ait bir meta-analiz de ayrıca intihar düşüncesi ve davranışında az miktarda artmış bir risk olduğunu göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut veriler eslikarbazepin asetat için artmış bir risk olasılığını dışlamamaktadır. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışlarına ilişkin belirtiler açısından takip edilmeli ve uygun tedavi düşünülmelidir. Hastalara (ve hasta bakıcılara) intihar düşüncesi veya davranışına ilişkin belirtiler gördüklerinde doktoru ile temasa geçmesi gerektiği tavsiye edilmelidir.

ZEBİNİX her bir tablette 40.0 mg kroskarmelloz sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yürütülmüştür.

Eslikarbazepin asetat büyük ölçüde, başlıca glukuronidasyon ile elimine edilen eslikarbazepine dönüşmektedir. *In vitro* eslikarbazepin zayıf bir CYP3A4 ve UDP-glukuronil transferaz indükleyicisidir. *In vivo* eslikarbazepin, başlıca CYP3A4 ile metabolize edilerek elimine edilen tıbbi ürünlerin metabolizması üzerinde indükleyici bir etki göstermektedir. Dolayısıyla ZEBİNİX ile eşzamanlı kullanıldıklarında, büyük oranda CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilen tıbbi ürünlerin dozunun artırılması gerekebilir. Eslikarbazepin *in vivo* olarak, başlıca UDP-glukuronil transferaz aracılı konjugasyonla elimine edilen tıbbi ürünlerin metabolizması

üzerinde indükleyici bir etki gösterebilir. ZEBİNİX ile tedaviye başlandığında veya bırakıldığında ya da doz değiştirildiğinde yeni enzim etkinliği düzeyini elde etmek 2 ila 3 hafta alabilmektedir. Bu zaman gecikmesi ZEBİNİX, ZEBİNİX ile eşzamanlı olarak uygulandığında doz ayarlaması gerektiren diğer ilaçlardan önce veya onlarla kombinasyon halinde kullanıldığında dikkate alınmalıdır. Eslikarbazepin CYP2C19 açısından inhibe edici özelliklere sahiptir. Bu nedenle yüksek eslikarbazepin asetat dozları başlıca CYP2C19 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak kullanıldığında etkileşimler ortaya çıkabilmektedir.

Diğer antiepileptik tıbbi ürünlerle etkileşim

Karbamazepin

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, günde bir kez eslikarbazepin asetat 800 mg ve günde iki kez karbamazepin 400 mg'ın birlikte uygulanması, aktif metabolit eslikarbazepine maruziyette büyük olasılıkla glukuronidasyonun indüklenmesinden kaynaklanan ortalama %32'lik azalmaya neden olmuştur. Karbamazepin ya da metaboliti karbamazepin-epokside maruziyette herhangi bir değişiklik kaydedilmemiştir. Karbamazepin ile eşzamanlı kullanılıyorsa, bireysel yanıtı dayalı olarak ZEBİNİX dozunun artırılması gerekebilir. Hastalar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular karbamazepin ile eşzamanlı tedavinin şu advers reaksiyonlara ilişkin riski artırdığını göstermiştir: diplopi (eşzamanlı karbamazepin ile gönüllülerin %11.4'ünde, eşzamanlı karbamazepin olmadan gönüllülerin %2.4'ünde), anormal koordinasyon (eşzamanlı karbamazepin ile %6.7, eşzamanlı karbamazepin olmadan %2.7) ve sersemlik (eşzamanlı karbamazepin ile %30.0, eşzamanlı karbamazepin olmadan %11.5). Diğer spesifik advers reaksiyonların riskinde karbamazepin ve eslikarbazepinin birlikte uygulanmasından kaynaklanan artış dışlanamaz.

Fenitoin

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, günde bir kez eslikarbazepin asetat 1,200 mg ve fenitoinin eşzamanlı kullanımı, aktif metabolit eslikarbazepine maruziyette büyük olasılıkla bir glukuronidasyon indüksiyonunun neden olduğu ortalama %31-33'lük bir azalma ve fenitoin maruziyette büyük olasılıkla bir CYP2C19 inhibisyonunun neden olduğu ortalama %31-35'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Bireysel yanıtı dayalı olarak, ZEBİNİX dozunun artırılması ve fenitoin dozunun azaltılması gerekebilir.

Lamotrijin

Glukuronidasyon hem eslikarbazepin hem de lamotrijin için başlıca metabolik yol olup, bu nedenle bir etkileşim beklenebilir. Sağlıklı gönüllülerde günde bir kez eslikarbazepin asetat 1,200 mg ile yapılan bir çalışma eslikarbazepin asetat ve lamotrijin arasında minör bir ortalama farmakokinetik etkileşim (lamotrijine maruziyet %15 azalmıştır) olduğunu, sonuç olarak herhangi bir doz ayarlamasının gerekmediğini göstermiştir. Ancak, bireyler arası çeşitlilik nedeniyle etki bazı bireylerde klinik olarak anlamlı olabilir.

Topiramet

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada günde bir kez eslikarbazepin asetat 1,200 mg ve topiramatin eşzamanlı olarak uygulanması eslikarbazepine maruziyette anlamlı bir değişiklik göstermemiş; ancak büyük olasılıkla topiramata ilişkin azalmış bir biyoyararlanım nedeniyle topimarata maruziyette %18'lik bir azalma olduğunu göstermiştir. Doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

Valproat ve levetirasetam

Epileptik erişkin hastalarda yapılan faz III çalışmalara ilişkin bir popülasyon farmakokinetiği analizi valproat veya levetirasetam ile eşzamanlı uygulamanın eslikarbazepine maruziyeti etkilemediğini göstermiş; ancak bu durum konvansiyonel etkileşim çalışmaları ile doğrulanmamıştır.

Diğer tıbbi ürünler

Oral doğum kontrol yöntemleri

Günde bir kez eslikarbazepin asetat 1,200 mg'ın kombine oral doğum kontrol hapı kullanan kadın gönüllülere uygulanması, levonorgestrel ve etinilestradiole sistemik maruziyette büyük olasılıkla CYP3A4 indüksiyonunun neden olduğu sırasıyla %37 ve %42'lik bir ortalama azalma ortaya koymuştur. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ZEBİNİX ile tedavi sırasında ve tedavi bırakıldıktan sonra son menstrüasyon siklusünün sonuna kadar yeterli bir doğum kontrolü kullanılmalıdır (bkz., Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.6).

Simvastatin

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, günde bir kez eslikarbazepin asetat 800 mg ve simvastatin birlikte uygulandığında, simvastatine sistemik maruziyette büyük olasılıkla CYP3A4'ün indüklenmesinden kaynaklanan ortalama %50'lik azalma olduğu gösterilmiştir. Eslikarbazepin asetat ile eşzamanlı uygulandığında simvastatin dozunda bir artış gerekli olabilir.

Varfarin

Günde bir kez eslikarbazepin asetat 1,200 mg'ın varfarin ile eşzamanlı uygulanması S-varfarine maruziyette küçük (%23); ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. R-varfarin farmakokinetiği veya koagülasyon üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Ancak etkileşimde bireyler arasındaki çeşitlilik nedeniyle varfarin ve eslikarbazepin asetatın eşzamanlı tedavisinin başlatılması veya sona erdirilmesinden sonra ilk birkaç hafta INR takibine özel dikkat gösterilmelidir.

Digoksin

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışma günde bir kez eslikarbazepin asetat 1,200 mg'ın digoksinin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir, bu durum eslikarbazepin asetatın taşıyıcı P-glikoprotein üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Monoamino Oksidaz İnhibitörleri (MAOI'leri)

Eslikarbazepin asetatın trisiklik antidepresanlarla yapısal ilişkisine dayalı olarak eslikarbazepin asetat ve MAOI'leri arasında bir etkileşim teorik olarak mümkündür.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Eslikarbazepin asetat oral doğum kontrolü ile advers olarak etkileşime girer. Bu nedenle tedavi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonra son menstrüel siklüsün sonuna kadar alternatif, etkili ve güvenli bir doğum kontrolü kullanılmalıdır. Gebe kalma ihtimali olan veya çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara uzman tavsiyesi verilmelidir. Bir kadın gebe kalmayı planladığında antiepileptik tedavi ihtiyacı gözden geçirilmelidir. Hem anne hem de

çocuk için ciddi sonuçları olabilecek aşırı nöbetlere yol açabileceğinden, antiepileptik tedavi aniden sona erdirilmemelidir.

Gebelik dönemi

Eslikarbazepin asetat'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz., Üreme yeteneği/Fertilite). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. ZEBİNİX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Eslikarbazepin asetat kullanan kadınlar gebe kalırsa veya gebe kalmayı planlıyorsa ZEBİNİX kullanımını dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmelidir. Minimum etkili dozlar verilmeli ve mümkün olduğunda en azından gebeliğin ilk üç ayı boyunca monoterapi tercih edilmelidir. Hastalara artmış malformasyon riski olasılığı ile ilgili bilgi sağlanmalı ve doğum öncesi tarama testi yapılmalıdır.

İzleme ve önleme

Antiepileptik tıbbi ürünler fetal anomalinin olası bir nedeni olan folik asit eksikliğine katkı sağlayabilir. Gebelikten önce ve gebelik sırasında folik asit takviyesi önerilmektedir. Bu takviyenin etkililiği kanıtlanmadığından, folik asitle takviye tedavisi gören kadınlar için bile spesifik bir doğum öncesi tanı önerilebilir.

Yenidoğan çocukta

Yeni doğanda ise antiepileptik tıbbi ürünlerin neden olduğu kanama hastalıkları bildirilmiştir. Önlem olarak, gebeliğin son birkaç haftasında ve yeni doğana koruyucu olarak K1 vitamini uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Eslikarbazepin asetatın insanda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, eslikarbazepinin süte geçtiğini göstermektedir. Emzirilen çocuğa karşı bir risk olasılığı dışlanamayacağından, ZEBİNİX ile tedavi sırasında emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür. Epilepsili kadınların bebeklerinde malformasyon prevalansının genel popülasyondaki yaklaşık %3'lük orandan iki ila üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. En sık rapor edilenler yarık dudak, kardiyovasküler malformasyonlar ve nöral tüp defektleridir. Çoklu antiepileptik tıbbi ürün tedavisi monoterapidenden daha yüksek bir konjenital malformasyon riski ile ilişkili olabilir. Bu nedenle mümkün olduğunda monoterapinin uygulanması önemlidir.

Eslikarbazepin asetat, parental ve F1 jenerasyonunun fertilitesi üzerindeki potansiyel advers etkiler açısından sıçanlar ve fareler üzerinde değerlendirilmiştir. Erkek ve dişi sıçanlar üzerinde yapılan bir fertilité çalışmasında, eslikarbazepin asetatın dişi fertilitesinde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir fertilité çalışmasında, embriyolarda gelişimsel etkiler gözlenmiştir; ancak, bu etkiler düşük *corpus luteum* sayımlarından da kaynaklanmış ve bu nedenle fertilitede bozulma göstermiştir. Farelerde majör anormalliklerin genel insidansı ve majör iskelet anormalliklerin insidansı artmıştır. Sıçanlarda ve farelerde F1 fertilité parametreleri üzerinde etkiler gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bazı hastalar özellikle çalışmanın başlangıcında sersemlik, somnolans veya görme hastalıkları yaşayabilir. Bu nedenle hastalara makine veya araç kullanımı için gereken fiziksel ve/veya zihinsel yeteneklerinin bozulabileceğini açıklanmalı ve bu tarz aktiviteleri yerine getirme yeteneklerinin etkilenmediği belirlenene kadar bunlardan uzak durmaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Kısmi başlangıçlı nöbetleri olan 1,192 hastayı (eslikarbazepin asetat ile tedavi edilen 856 hasta ve plasebo ile tedavi edilen 336) içeren plasebo kontrollü bir çalışmada, eslikarbazepin asetat ile tedavi edilen hastaların %45.3'ü ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %24.4'ü advers reaksiyonlar yaşamıştır.

Advers reaksiyonlar genellikle hafif ila orta şiddette olup, başlıca eslikarbazepin asetat ile tedavinin ilk haftası sırasında meydana gelmiştir.

Aşağıda plasebodan daha yüksek bir insidanda ve sayısal olarak 1'den fazla hastada meydana gelen tüm advers reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfı ve sıklığına göre listelenmiştir. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Anemi

Seyrek:

Trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Aşırı duyarlılık

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan:

Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan:

Artmış iştah, azalmış iştah, hiponatremi, elektrolit dengesizliği, kaşeksi, dehidratasyon, obezite

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:

İnsomnia, apati, depresyon, sinirlilik, ajitasyon, iritabilite, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, konfüzyon, duyu durum değişiklikleri, ağlama, psikomotor retardasyon, stres, psikotik bozukluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Sersemlik*, somnolans

Yaygın:

Baş ağrısı, anormal koordinasyon*, dikkat bozukluğu, tremor

Yaygın olmayan:

Hafıza bozukluğu, denge bozukluğu, amnezi, hipersomnia, sedasyon, afazi, disestezi, distoni, letarji, parozmi, otonom sinir sistemi dengesizliği, serebellar ataksi, serebellar sendrom, grand mal konvülziyon, periferik nöropati, uyku fazı ritim bozukluğu, nistagmus, konuşma bozukluğu, dizartri, hipoestezi, ağüzi, yanma hissi

Göz hastalıkları

Yaygın:

Diplopi*, bulanık görüş

Yaygın olmayan:

Görme bozukluğu, osilopsi, binoküler göz hareketi bozukluğu, oküler hiperemi, sakkadik göz hareketi, göz ağrısı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:

Vertigo

Yaygın olmayan:

Kulak ağrısı, hipoakuzi, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:

Palpitasyonlar, bradikardi, sinüs bradikardisi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan:

Hipertansiyon, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan:

Disfoni, epistaksis, göğüs ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Bulantı, kusma, diyare

Yaygın olmayan:

Dispepsi, gastrit, abdominal ağrı, ağız kuruluğu, abdominal rahatsızlık, abdominal şişlik, duodenit, epigastrik rahatsızlık, dişeti hiperplazisi, diş eti iltihabı, irritabl bağırsak sendromu, melena, odinofaji, mide rahatsızlığı, stomatit, diş ağrısı

Seyrek:
Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan:
Karaciğer bozukluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:
Döküntü

Yaygın olmayan:

Alopesi, kuru cilt, aşırı terleme, eritem, tırnak bozukluğu, cilt bozukluğu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:
Miyalji, sırt ağrısı, boyun ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan:
Noktüri, idrar yolu enfeksiyonu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan:
Düzensiz menstrüasyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:
Yorgunluk, yürüme bozukluğu

Yaygın olmayan:

Asteni, kırıklık, titreme, periferik ödem, advers ilaç reaksiyonu, periferik soğukluk

Ölçülen parametrelere etkisi

Yaygın olmayan:

Azalmış kan basıncı, azalmış vücut ağırlığı, azalmış diastolik kan basıncı, artmış kan basıncı, azalmış sistolik kan basıncı, azalmış kan sodyum düzeyi, azalmış hematokrit, azalmış hemoglobin, artmış kalp hızı, artmış transaminazlar, artmış trigliseritler, azalmış serbest triiyodotironin (T3), azalmış serbest tiroksin (T4)

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan:

İlaç toksisitesi, düşme, eklem yaralanması, zehirlenme, deri yaralanması

*Plasebo kontrollü çalışmalarda karbamazepin ve eslikarbazepin asetat ile eşzamanlı olarak tedavi edilen hastalarda en sık diplopi, anormal koordinasyon ve sersemlik bildirilmiştir.

Eslikarbazepin asetat kullanımını EKG'de PR aralığında uzamayla ilişkilidir. PR aralığı uzaması ile ilişkili advers reaksiyonlar (örn., AV bloğu, senkop, bradikardi) meydana

gelebilir. Eslikarbazepin asetat ile tedavi edilen hastalarda ikinci veya üçüncü derece AV bloğu görülmemiştir.

Eslikarbazepin asetat ile epilepsi programına ilişkin plasebo kontrollü çalışmalar sırasında kemik iliği depresyonu, anafilaktik reaksiyonlar, şiddetli kutanöz reaksiyonlar (örn., Stevens-Johnson Sendromu), sistemik lupus eritematöz veya ciddi kardiyak aritmiler gibi nadir advers reaksiyonlar meydana gelmemiştir. Buna karşılık bu advers reaksiyonlar oksakarbazepin ile bildirilmiştir. Bu nedenle, ZEBİNİX ile tedaviden sonra meydana gelmeleri göz ardı edilmemelidir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ZEBİNİX ile kazara aşırı doz sonucu vertigo, yürüme dengesizliği ve hemi-parezi gibi merkezi sinir sistemi semptomları gözlenmiştir. Bilinen spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımında semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Eslikarbazepin asetat metabolitleri gerektiğinde hemodiyalizle etkili bir şekilde vücuttan uzaklaştırılabilir (bkz., Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, Karboksamid türevleri
ATC kodu: N03AF04

Etki mekanizması:

Eslikarbazepin asetatın tam etki mekanizması bilinmemektedir. Ancak, in vitro elektrofizyolojik çalışmalar hem eslikarbazepin asetat hem de metabolitlerinin voltaja-bağımlı sodyum kanallarının inaktif dönemini stabilize ederek, aktif duruma geri dönmelerini ve böylece tekrar eden nöronal ateşlemeyi engellediğini göstermektedir.

Farmakodinamik etki:

Eslikarbazepin asetat ve aktif metabolitleri, insanlarda antikonvülzan etkililiği öngören klinik dışı modellerde nöbetlerin gelişimini önlemiştir. İnsanlarda, eslikarbazepin asetatın farmakolojik etkinliği başlıca aktif metabolit eslikarbazepin aracılığıyla.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Eslikarbazepin asetatın etkililiği kısmi epilepsisi olan ve aynı anda bir ila üç adet antiepileptik tıbbi ürün ile tedaviye yanıt vermeyen 1,049 erişkin hastada yapılan faz III çift kör plasebo kontrollü üç çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda oksakarbazepin ve felbamatin kullanılmasına izin verilmemiştir. Eslikarbazepin asetat günde bir kez 400 mg, 800 mg ve 1200 mg'lık dozlarda test edilmiştir. Günde bir kez eslikarbazepin asetat 800 mg ve günde bir kez 1200 mg 12 haftalık bir idame periyodunda nöbet sıklığını azaltma açısından plasebodan anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur. Tüm faz III çalışmalarda nöbet sıklığında %50'lik bir azalmaya sahip gönüllü yüzdesi günde bir kez plasebo için %19, eslikarbazepin asetat 400 mg için %21, eslikarbazepin asetat 800 mg için %34 ve eslikarbazepin asetat 1200 mg için %36 olarak belirlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Eslikarbazepin asetat geniş ölçüde eslikarbazepine dönüşür. Eslikarbazepin asetatın plazma düzeyleri, oral uygulamayı takiben genellikle nicelik sınırının altında kalır. Eslikarbazepin t_{max} doz sonrası 2 ila 3. saatte sağlanır. Biyoyararlanım, idrarda geri kazanılan metabolit miktarı bir eslikarbazepin asetat dozunun %90'ından fazlasına tekabül ettiğinden, yüksek olarak kabul edilebilir.

Dağılım:

Eslikarbazepinin plazma proteinlerine bağlanması nispeten düşük olup (<%40), konsantrasyondan bağımsızdır. *In vitro* çalışmalar plazma protein bağlanmasının varfarin, diazepam, digoksin, fenitoin ve tolbatumid varlığından anlamlı olarak etkilenmediği gösterilmiştir. Varfarin, diazepam, digoksin, fenitoin ve tolbutamid bağlanması eslikarbazepin varlığından anlamlı olarak etkilenmemiştir.

Biyotransformasyon:

Eslikarbazepin asetat hidrolitik ilk geçiş metabolizması ile hızlı ve geniş ölçüde başlıca aktif metaboliti eslikarbazepine biyotransformasyon gösterir. Eslikarbazepinin doruk plazma konsantrasyonları (C_{maks}) doz sonrası 2 ila 3. saatte elde edilir ve kararlı durum plazma konsantrasyonları günde bir kez doz uygulamasının 4 ila 5. gününden sonra elde edilip, 20-24 saat düzeninde etkili bir yarılanma ömrü ile tutarlıdır. Sağlıklı gönüllülerde ve epileptik erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda eslikarbazepinin görünen yarılanma ömrü sırasıyla 10-20 saat ve 13-20 saat olarak belirlenmiştir. Plazmadaki minör metabolitler aktif oldukları gösterilen R-likarbazepin ve oksakarbazepin, eslikarbazepin asetat glukuronik asit konjugatları, eslikarbazepin, R-eslikarbazepin ve oksakarbazepindir.

Eslikarbazepin asetat kendi metabolizmasını veya klerensini etkilememektedir.

Taze insan hepatositlerinde eslikarbazepin ile yapılan çalışmalarda glukronidasyon aracılı hafif bir UGT1A1 aktivasyonu gözlenmiştir.

Eliminasyon:

Eslikarbazepin asetat metabolitleri sistemik dolaşımdan başlıca renal atılım ile değişmemiş olarak ve glukuronid konjugatları olarak atılır. Toplamda eslikarbazepin ve glukuronidi, idrara çıkan toplam metabolitlerin %90'ından fazlasına tekabül eder; değişmemiş formda yaklaşık 2/3 ve glukuronid konjugatı olarak 1/3'dür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Eslikarbazepin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve hastalarda doğrusal olup, 400-1200 mg aralığında doz bağımlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda (65 yaş üzeri):

Eslikarbazepin asetatın farmakokinetik profili kreatinin klerensi >60 mL/d olan yaşlı hastalarda etkilenmemektedir (bkz., Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliğinde:

Eslikarbazepin asetat metabolitleri sistemik dolaşımdan başlıca renal atılımla elimine edilir. Hafif ila şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışma klerensin renal fonksiyona bağımlı olduğunu göstermiştir. ZEBİNİX ile tedavi sırasında kreatinin klerensi <60 mL/d olan hastalarda doz ayarlaması önerilir (bkz., Bölüm 4.2).

Hemodiyaliz eslikarbazepin asetat metabolitlerini plazmadan uzaklaştırır.

Karaciğer yetmezliğinde:

Eslikarbazepinin farmakokinetiği ve metabolizması sağlıklı gönüllülerde ve orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda çoklu oral dozlardan sonra değerlendirilmiştir. Orta şiddette hepatik bozukluk eslikarbazepin asetat farmakokinetiğini etkilememiştir. Hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz., Bölüm 4.2).

Eslikarbazepinin farmakokinetiği şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Cinsiyet

Sağlıklı gönüllüler ve hastalarda yapılan çalışmalar eslikarbazepin asetatın farmakokinetiğinin cinsiyetten etkilenmediğini göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmalarında gözlenen advers etkiler eslikarbazepine klinik maruziyet düzeylerinden daha düşük maruziyet düzeylerinde meydana gelmiştir (eslikarbazepin asetatın başlıca ve farmakolojik olarak aktif metaboliti). Bu nedenle karşılaştırmalı maruziyete dayalı olarak güvenlilik sınırları oluşturulamamıştır.

Sıçanlarda yapılan tekrar eden doz çalışmalarında nefrotoksisiteye ilişkin kanıtlar gözlenmiştir, ancak aynı durum fareler ve köpeklerle yapılan çalışmalarda gözlenmemiş olup, bu türlerdeki spontan kronik progresif nefropati alevlenmesi ile tutarlıdır.

Farelerde ve sıçanlarda yapılan tekrar eden doz toksisitesi çalışmalarında karaciğer sentrilobüler hipertrofisi görülmüş olup, farelerde yapılan karsinogenesis çalışmalarında artmış karaciğer tümör insidansı gözlenmiştir. Bu bulgular eslikarbazepin asetat kullanan hastalarda gözlenmemiş bir etki olan hepatik mikrozomal enzimlere ilişkin bir artışla tutarlıdır.

Eslikarbazepin asetat ile genotoksisite çalışmaları insanlar için özel bir tehlikeyi göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K29/32

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ZEBİNİX 600 mg tabletler karton kutulara yerleştirilen 30 ya da 60 tablet içeren PVC/ALU blisterlerde ambalajlanmaktadır.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İDE Bilgi Merkezi Eğt. ve Dan. Müm. ve Dış Tic. İth. İhr. Ltd. Şti.

Güniz Sokak No: 44/3

06700 Kavaklıdere - Ankara

Tel: +90(0)312 426 29 29

Faks: +90(0)312 426 33 44

8. RUHSAT NUMARASI

136/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.07.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ